

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>



YAŞAM DÖNGÜSÜ

David A. Sinclair
Matthew D. LaPlante



YAŞAM



DÖNGÜSÜ



Yaşlanmanın Sebepleri ve Nasıl Önlenebileceği
Üzerine Devrim Yaratın Bir Teori



David A. Sinclair

Matthew D. LaPlante



Sağlık

epsilon

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

DAVID A. SINCLAIR, AO, dünyanın en ünlü biliminsanlarından ve girişimcilerinden biridir ve en çok neden yaşlandığımız ve bunu nasıl tersine çevireceğimiz ile ilgili yaptığı çalışmalarla tanınır. Harvard Tıp Fakültesi Blavatnik Enstitüsü'nde genetik alanında kadrolu profesör; Harvard'daki Paul F. Glenn Yaşlanma Biyolojisi Araştırmaları Merkezi'nin eşyöneticisi; UNSW Yaşlanma Laboratuvarı Başkanı ve eğitimcisi; Sidney Üniversitesi'nde fahri profesördür. Çalışmaları ile basılı medyada, televizyonda, internette ve podcast'lerde düzenli olarak yer alır. Sirtuin genleri, resveratrol ve NAD öncülleri gibi yaşlanmayı geciktiren genler ve küçük moleküller üzerindeki çalışmaları ile ünlenmiştir. 170'in üzerinde bilimsel makale yayınlayan Sinclair, elliden fazla patentli ürünün ortak mucidi ve yaşlanma, aşılar, diyabet, doğurganlık, kanser ve biyolojik savunma alanlarında çalışan on dört biyoteknoloji şirketinin kurucu ortağıdır. Ayrıca Aging bilimsel dergisinin eş-şef editörüdür. Ulusal savunma kurumları ve NASA ile çalışmaktadır. Avustralya'nın önde gelen kırk beş yaş altı bilim insanlarından biri seçilmiş, Avustralya Tıbbi Araştırmalar Madalyası ve NIH Direktörü Öncü Ödülü'ne layık görülmüş, TIME dergisinin 2014'te "Dünyanın En Etkili 100 Kişisi" listesinde ve 2018'de "Sağlık Dünyasının En Etkili 50 Kişisi" listesinde yer almış, bunlar gibi otuz beş şeref payesi ve ödül almıştır. 2018'de tıp ve ulusal güvenlik alanlarındaki çalışmaları nedeniyle Avustralya Şövalye Nişanı sahibi olmuştur.

MATTHEW D. LAPLANTE Utah Eyalet Üniversitesi'nde, metin yazarlığı bölümünde doktor öğretim üyesidir. Gazetecilik, radyo programcılığı ve yazarlığı kapsayan iş hayatının detayları www.mdlaplantee.com adresinde bulunabilir.

Yaşam Döngüsü

Yaşlanmanın Sebepleri ve Nasıl Önlenebileceği Üzerine

Devrim Yaratan Bir Teori

Orijinal Adı: *Lifespan: Why We Age-and Why We Don't Have To*

David A. Sinclair

Çeviri: Dr. Cenk Tezcan

Yayın Yönetmeni: Aslı Tunç

Editör: Selcan Karabulut Tat

Düzeltili: Ahmet Özgün Tatar

Kapak Tasarım: Şükrü Karakoç

Sayfa Tasarım: Ceyda Çakıcı Baş

1. Baskı: Aralık 2021

ISBN: 978-625-414-063-1

© 2019, David A. Sinclair, PhD

Bu eser, AnatoliaLit Telif Hakları Ajansı aracılığıyla Park & Fine Literary and Media ile yapılan anlaşma uyarınca yayımlanmıştır.

Tüm hakları saklıdır, yayıncının yazılı izni olmadan alıntılanamaz, kopyalanamaz ve çoğaltılamaz.

© Epsilon Yayınevi Ticaret ve Sanayi A.Ş., 2021

Baskı ve Cilt:

Yıldız Mücellit Matbaacılık ve Yayıncılık San. ve Tic. A.Ş.

Maltepe Mah., Gümüşsuyu Cad.,

Dalgıç Çarşısı, No: 3/4

Zeytinburnu/İstanbul

Tel: (212) 613 17 33 Faks: (212) 501 31 17

Sertifika No: 46025

Yayımlayan:

Epsilon Yayınevi Ticaret ve Sanayi A.Ş.

Osmanlı Sok., No: 18/4-5 Taksim/İstanbul

Tel: (212) 252 38 21 Faks: (212) 252 63 98

İnternet Adresi: www.epsilonyayinevi.com

E-posta: epsilon@epsilonyayinevi.com

Sertifika No: 49067

YAŞAM DÖNGÜSÜ

Yaşlanmanın Sebepleri ve Nasıl Önlenebileceği
Üzerine Devrim Yaratan Bir Teori

David A. Sinclair
Matthew D. LaPlante

İllüstrasyonlar: Catherine L. Delphia

Çeviri
Dr. Cenk Tezcan

Sağlık

 epsilon

İÇİNDEKİLER

Giriş: Bir Büyükanne'nin Duası	11
BÖLÜM I: BİLDİKLERİMİZ (GEÇMİŞ)	
1. <i>Viva Primordium</i> (Canlı Laboratuvar)	29
2. Çılgın Piyanist	56
3. Körlük	99
BÖLÜM II: NELER ÖĞRENİYORUZ? (ŞİMDİ)	
4. Uzun Yaşam İçin Tam Zamanı	125
5. Daha İyi İlaçların Eşiğinde	158
6. Geleceğe Doğru Büyük Adımlar	192
7. İnovasyon Çağı	225
BÖLÜM III: GİTTİĞİMİZ YER (GELECEK)	
8. Geleceğin Nesneleri	267
9. Geleceğe Giden Yol	322
Sonsöz	359
<i>Teşekkür</i>	379
<i>Notlar</i>	383
<i>Sinclair Açıklaması</i>	452
<i>Nesnelerin Ölçeği</i>	453
<i>Kitaptaki Karakterler</i>	455
<i>Sözlük</i>	460
<i>Dizin</i>	471

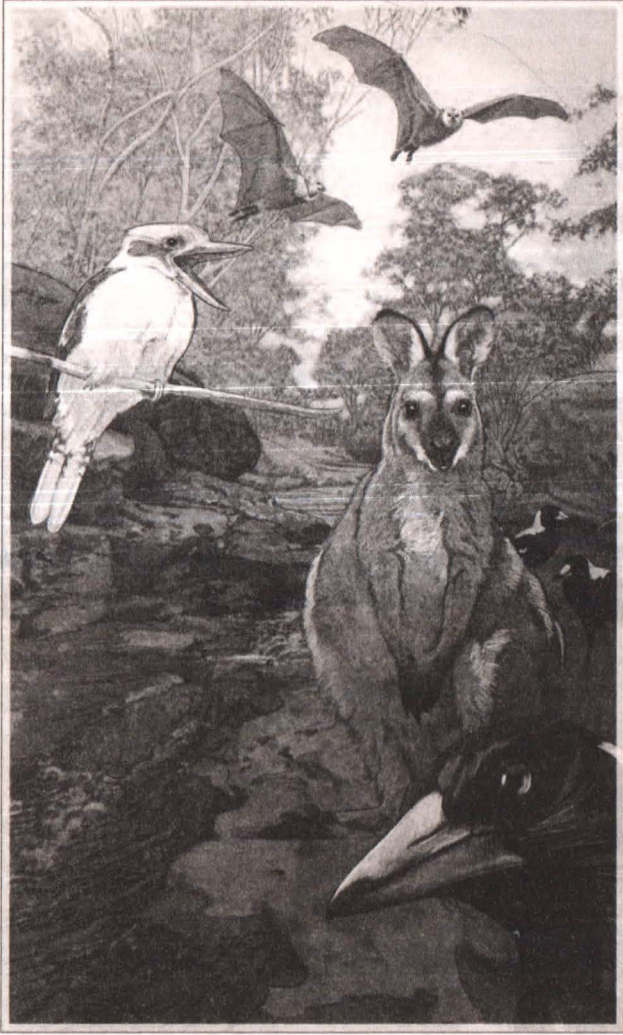
*Bana dünyayı olabileceği gibi görmeyi öğreten büyükannem
Vera'ya,*

Çocuklarını kendisinden daha çok önemseyen annem Diana'ya,

Temel diređim, eşim Sandra'ya,

*Ve gelecekteki torunlarımın torunlarına,
sizlerle tanışmayı dört gözle bekliyorum.*

***Paul F. Glenn'e, vizyonu ve yaşlanma araştırmalarına sarsılmaz
bağlılığı için adanmıştır.***



ÇALILIK. Garigal klanının' vahşi ve harikulade dünyasında, çağlayanlar ve tuzlu su haliçleri antik kumtaşı yamaçlarının arasından salına salına akar. Avustralya'ya özgü olan kömürleşmiş *bloodwood*, *angophora* ve *scribbly gum* ağaçlarının saçaklarının gölgesinde *kookaburra*'lar, *currawong*'lar ve *wallaby*'ler yaşar.

* Avustralya'ya yerleşen ilk Aborijinler (ç.n.)

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

GİRİŞ

BİR BÜYÜKANNENİN DUASI

ÇALILIĞIN KENARINDA BÜYÜDÜM. MECAZİ ANLAMDA, ARKA BAHÇEM dört yüz dönümlük bir ağaçlıktı. Gerçekte ise çok daha büyüktü. Genç gözlerimin görebildiği ufka kadar uzanıyordu ve orayı keşfetmekten hiçbir zaman yorulmadım. Sürekli dolaşır, kuşları, böcekleri ve sürünenleri gözlemlemek için dururdum. Bulduğum her şeyi didiklerdim. Toprağı parmaklarımla arasında ufalardım. Vahşi hayatın seslerini dinler ve seslerin hangi kaynağa ait olduğunu seçmeye çalışırdım.

Ve oynardım. Sopalardan kılıçlar ve kayalardan kaleler yapırdım. Ağaçlara tırmanırdım, dallarında sallanırdım. Dik uçurumların kenarından bacaklarımı sallardım ve muhtemelen atlamamam gereken şeylerin üzerinden atlardım. Kendimi uzak bir gezegende astronot olarak hayal ederdim. Safaride bir avcıymışım gibi davranırdım. Hayvanlar sanki opera binasındaki seyircilermiş gibi onlarla yüksek sesle konuşurdum.

“Buraya gel,” anlamında, buranın ilk yerleşimcileri olan Garigal insanların dilinde “Coooeey!” diye seslenirdim.

Tabii ki bunların hiçbirinde tek başıma değildim. Sidney’in kuzey banliyölerinde benim macera tutkumu, hayal gücümü ve araştırma merakımı paylaşan bir dolu çocuk vardı. Çocuklardan böyle şeyler bekleriz. Bu şekilde oynamalarını *isteriz*.

Tabii ki böyle şeyler için “fazla yaşlı” sayıldıkları zamana kadar. Sonra, okula gitmelerini *isteriz*. Daha sonra da işe. Bir eş bulmalarını. Birikim yapmalarını. Bir ev almalarını...

Çünkü, saat bildiğiniz gibi işliyor.

İşlerin böyle olması gerekmediğini bana ilk söyleyen büyükannemdi. Ya da zannedersen söylemekten çok, gösterdi.

Bohemya yazlarını, film artistlerinin, ressam ve şairlerin ağırlandığı bir tatil beldesinde, Balaton gölünün serin sularında yüzerrek ve gölün kuzey kıyısında yükselen dağlarda yürüyüş yaparak geçirmiş. Macaristan'da büyümüş. Kış aylarında, sonradan Nazilerin el koyduğu ve SS'lerin kumanda merkezi olarak kullandığı Buda tepesindeki bir otelin işletmesine yardımcı olurmuş.

Savaştan on yıl sonra, Sovyet işgalinin ilk günlerinde, komünistler sınırları kapatmaya başladığında annesi yasadışı bir şekilde Avusturya'ya geçmeye çalışırken yakalanıp tutuklanmış ve iki yıl hapse mahkûm edilmiş. Kısa bir süre sonra ölmüş. 1956'daki Macar Ayaklanması sırasında, büyükannem komünizm karşıtı haber bültenleri yazmış ve Budapeşte sokaklarında dağıtmış. Devrim bastırıldıktan sonra, Sovyetler on binlerce muhalifi tutuklamaya başladığında, oğlunu yani babamı yanına alarak Avrupa'dan en çok uzaklaşabilecekleri yer olduğunu düşündüğü Avustralya'ya kaçmış.

Bir daha asla Avrupa'ya ayak basmamış ama Bohemya'nın her parçasını yanında getirmiş. Bana söylendiği kadarıyla Avustralya'da bikini giyen ilk kadınlardan biriymiş ve bu nedenle Bondi plajından kovulmuş. Büyükannem, bugün bile dünyanın en engeli yerlerinden biri olarak kabul edilen Yeni Gine'de yıllarca tek başına yaşadı.

Aşkenaz Yahudisi soyundan gelmesine ve Lutherci mezhepte yetiştirilmesine rağmen büyükannem son derece laik bir insandı. *Lord's Prayer*'in* bizdeki karşılığı, İngiliz yazar Alan Alexander Milne'in "Şimdi Altıyız" şiiriydi ve aşağıdaki gibi bitiyordu:

*Ama artık altı yaşımdayım,
Olabilirdiğince akıllı.
Altı olacağımı düşünüyorum
Sonsuza kadar.*

* (İng.) Hristiyanlarda, İsa peygamberin havarilerine öğrettiği dua. (ç.n.)

Şiiri, kardeşime ve bana defalarca okudu. En iyi yaşın altı olduğunu söylerdi ve hayatı, o yaştaki bir çocuğun ruhu ve heyecanı ile yaşamak için elinden geleni yaptı.

Çok küçükken bile, büyükannem ona “büyükanne” dememizi istemezdi. Ne de Macarca “*nagymama*” teriminden veya “Bubbie”, “nine” ve “nana” gibi diğer sıcak sevgi ifadelerinden hoşlanırdı.

Biz iki kardeş ve diğerleri için basitçe “Vera” idi o.

Vera bana arabanın radyosunda hangi müzik çalarsa çalsın yoldaki şeritler arasında “dans ederek” araba sürmeyi öğretti. Gençliğimden keyif almamı, genç olma hissinin tadını çıkarmamı söyledi. Yetişkinlerin her zaman her şeyi mahvettiğinden bahsederdi. “Asla büyümeyin,” diye akıl verirdi. “Asla büyümeyin!”

Altmışlarına hatta yetmişlerine geldiğinde, o hâlâ “gönlü genç” dediklerimizdendi. Arkadaşları ve ailesi ile şarap içiyor, keyif alacağı yemekler yiyor, harika hikâyeler anlatıyor; fakirlere, hastalara ve daha az şanslılara yardım ediyor, senfoniler besteliyormuş gibi rol yapıyor ve gecenin geç saatlerine kadar neşeyle gülüyordu. Hemen herkesin standardına göre, bunlar “iyi yaşamış bir hayatın” işaretleriydi.

Ama evet, saat işlemeye devam ediyordu.

Vera, seksenlerinin ortalarında eski hâlinin bir suretiydi ve hayatının son on yılını izlemek zorluydu. Kırılgan ve hastaydı. Hâlâ nişanlım Sandra ile evlenmem konusunda ısrar edecek kadar bilgeliğe sahipti ama o zamandan sonra müzik ona neşe vermedi ve sandalyesinden neredeyse hiç kalkmamaya başladı, onu tanımlayan canlılığını yitirmişti.

Sona doğru umutlanmaktan vazgeçti. Bana, “Doğanın işleyişi böyle,” dedi.

Vera doksan iki yaşında öldü. Bize öğretilen düşünce sistematigi doğrultusunda, iyi ve uzun bir hayatı olmuştu. Ama bunun hakkında düşündükçe, *gerçekte olduğu kişinin* o noktadan yıllarca önce ölmüş olduğuna inanıyorum.

Yaşlanmak uzun bir yol gibi görünebilir ancak her birimiz hayatın sonunu deneyimleyeceğiz. Son nefesimizi aldıktan sonra hücrelerimiz oksijen bulmak için çılgınlık atacak, toksinler birikecek, kimyasal enerjimiz tükenecek ve hücresel yapılar dağılacak. Birkaç dakika sonra değer verdiğimiz tüm eğitimimiz, bilgeliğimiz, anılarımız ve tüm gelecek potansiyelimiz geri döndürülemez bir şekilde silinecek.

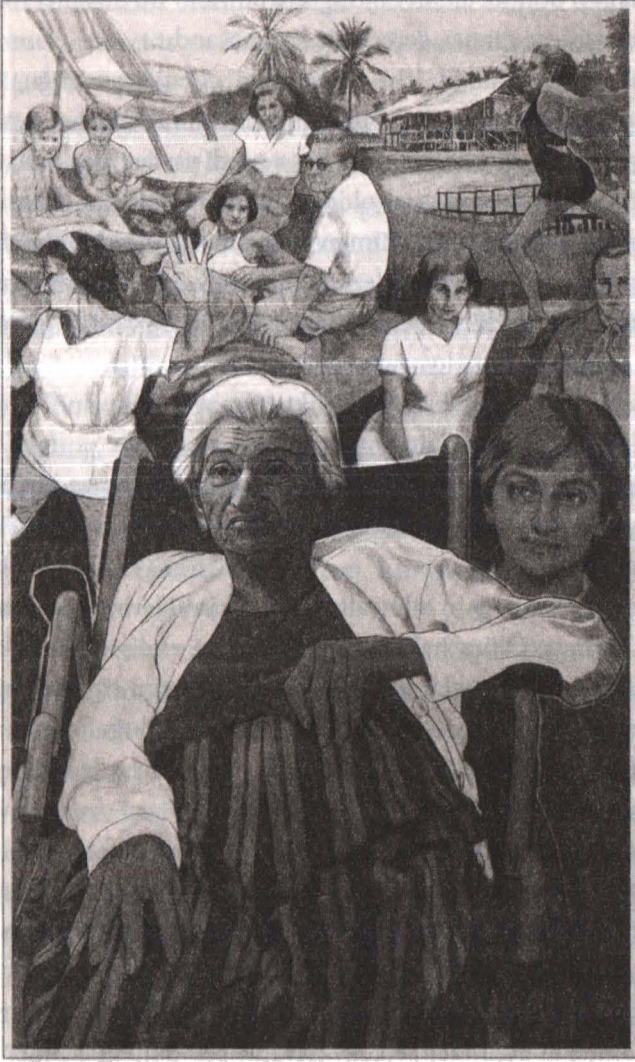
Ben bunu birinci elden annem Diana'yı kaybettiğimde öğrendim. Babam, erkek kardeşim ve ben oradaydık. Kalan ciğerinde biriken sıvının neden olduğu, neyse ki hızlı bir ölümdü. Amerika Birleşik Devletleri'nden Avustralya'ya yaptığım yolculuk esnasında yazdığım bir methiye hakkında birlikte gülüyorduk. Sonra aniden vücudunun oksijen ihtiyacını karşılamak için havayı emercesine içine çekmeye çalışıp yatağında acıyla kıvrılırken gözlerinde çaresizlikle bize bakıyordu.

Kulağına eğildim ve sahip olabileceğimden çok daha iyi bir anne olduğunu fısıldadım. Birkaç dakika sonra nöronları ölürken, sadece sarf ettiğim son sözler değil, tüm anıları yok oluyordu. Bazı insanların huzur içinde öldüklerini biliyorum. Ama anneme olan öyle bir şey değildi. O anlarda, beni yetiştiren kişiden, benliğinin atomik seviyelerinde üretilen son enerji için savaşı, seğiren ve boğulan bir hücre kütesine dönüşmüştü.

Tek düşünebildiğim, "Ölmenin nasıl bir şey olduğunu neden kimse bize anlatmıyor?" oldu.

Yahudi Soykırımı ile ilgili belgeseller yapan Claude Lanzmann kadar derinliğine ölüm üzerine çalışan çok az insan vardır. Ölüm hakkındaki değerlendirmesi, daha doğrusu uyarısı tüyler ürpertici. 2010'da, "Her ölüm acı vericidir", diye konuştu. "İnancım şudur ki, 'sevdikleri başucunda, uykusunda huzur içinde öldü,' şeklinde resmetmeyi sevdiğimizizin aksine, doğal ölüm yoktur."¹

Şiddetli yönünün farkına varmasalar bile, çocuklar ölüm trajedisini hayatlarının şaşırtıcı biçimde erken dönemlerinde anlamaya başlarlar. Dört veya beş yaşında, ölümle karşılaşacağımızı ve



“GÜZEL, UZUN BİR YAŞAM.” Büyükanne “Vera” 2. Dünya Savaşı sırasında Yahudileri evinde barındırdı, ilkel Yeni Gine’de yaşadı ve bikini giydiği için Bondi plajından atıldı. Hayatının son demlerine şahit olmak zordu. “Doğanın işleyişi böyle”, derdi. Ancak gerçekte olduğu kişi zaten yıllar önce göçüp gitmişti.

bunun geri döndürülemez olduğunu bilirler.² Bu düşünce, onlar için son derece sarsıcı, gerçek bir karabasandır.

Rahatlatıcı olduğu için başlangıçta çocukların çoğu, belli grupların ölümden muaf olduğunu düşünürler: ebeveynleri, öğretmenleri ve kendileri. Ama beş ve yedi yaşları arasında, tüm çocuklar ölümün evrensel olduğu bilincine varırlar. Tüm aile fertleri bir gün ölecektir. Tüm ev hayvanları. Tüm bitkiler. Sevdikleri her şey. Tabii, kendileri de. Bunu ilk öğrendiğim zamanı hatırlıyorum. En büyük çocuğumuz Alex'in öğrendiği günü de tüm canlılığı ile hatırlıyorum.

“Baba, her zaman bizimle birlikte olmayacak mısın?”

“Ne yazık ki hayır,” dedim.

Alex birkaç gün aralıklarla ağladı, sonra sustu ve bir daha asla bu konuda soru sormadı. Ben de asla bu konudan tekrar bahsetmedim.

Sarsıcı düşüncenin bilinçaltımızın derinliklerine gömülmesi uzun sürmez. Ölüm hakkında endişelenip endişelenmedikleri sorulduğunda, çocuklar bunu düşünmediklerini söyleme eğilimindedir. Ölümle ilgili ne düşündükleri sorulduğunda, bunun için endişelenmediklerini çünkü sadece uzak bir gelecekte, yaşlandıklarında gerçekleşeceğini söylerler.

Bu, çoğumuzun ellili yaşlarımıza kadar muhafaza ettiği bir görüştür. Ölüm, her gün üzerinde durulamayacak kadar üzücü ve felç edicidir. Çoğu zaman çok geç fark ederiz. Kapımızı çaldığında hazırlıklı değilsek yıkıcı olabilir.

New York Times'ta köşe yazarı olan Robin Marantz Henig'e göre, ölmekle ilgili “acı gerçek” hayatın geç dönemlerinde, büyükanne veya büyükbaba olduktan sonra gündemimize giriyor. “Yeterince şanslı olursan, torunlarınla büyük keyifle paylaşabileceğin tüm harika anların altında, onların uzun yaşamları boyunca kutlayacakları tüm doğum günleri için yeterince yaşamının kalmadığı gerçeği yatar.”³

Sevdiklerinin ölümlü olduğu hakkında bilinçli şekilde düşünmek cesaret ister. Kendi hakkında bunu düşünmek daha da fazla cesaret gerektirir.

Bu cesareti kendimde bulmaya zorlayan ilk kişi, *Ölü Ozanlar Derneği* filminin kahramanı ve komedyen Robin Williams'tı. Filmdeki ismiyle John Keating, genç öğrencilerini solgun bir fotoğrafta⁴ yer alan, uzun zaman önce ölmüş delikanlıların yüzlerine bakmaya davet ediyordu. Keating, "Sizden çok farklı görünmüyorlar, değil mi?" diye soruyordu. "Şu an sizin hissettiğiniz gibi, yenilmez... Umut dolu gözler... Ama gördüğünüz gibi beyler, bu çocuklar şu anda nergis gübresi oldular."

Keating, öğrencilerine birbirlerine sokulmalarını salık verdi ki ölmüş delikanlıların onlara mezarlarından göndereceği mesajı duyabilsinler. Arkalarında durarak kısıp, hayaletimsi bir sesle fısıldadı: "*Carpe. Carpe diem. Anı yaşayın çocuklar. Olağanüstü hayatlar yaşayın.*"

O sahne bende derin bir etki bıraktı. Büyük ihtimalle o filmi seyretmeseydim Harvard profesörü olmak için gerekli motivasyona sahip olamazdım. Yirmi yaşımıdayken, daha genç yaşlarımda büyükannemin bana öğrettiği şeyi sonunda başka birinden daha duymuştum: İnsanlığın olabildiğince iyi olmasını sağlamak için elinden geleni yap. Zaman kaybetme. Gençliğine sarıl ve olabildiğince uzun süre bırakma. Onun için savaş. Gençliğin için savaş.

Gençliğiniz için savaşmaktan asla vazgeçmeyin.

Ancak, gençliğimiz için savaşmak yerine, hayatımız için savaşırız. Ya da daha betimleyici olsun; ölüme karşı savaşırız.

Tür olarak, her zamankinden çok daha uzun yaşıyoruz. Ama, daha kaliteli değil. Hem de hiç! Geçtiğimiz yüzyıl boyunca ilave seneler kazandık ama bu bize ilave bir hayat, her koşulda yaşamaya değer bir hayat sağlamadı.⁵

Bu nedenle yüz yaşına kadar yaşamak bahsi açıldığında çoğumuz, "Allah yazdıysa bozsun", diye düşünüyoruz. Çünkü o

son birkaç on yılın neye benzediğini biliyoruz: suni solunum cihazları ve ilaç kokteylleri. Kalça kırıkları ve alt bezi. Kemoterapi ve radyasyon. Ameliyat sonrası ameliyat sonrası ameliyat. Ve hastane faturaları: Aman Tanrım! Bunlar nedeniyle yüz yaşına kadar yaşamak kimse için çekici değil.

Yavaşça ve acı içinde ölüyoruz. Zengin ülkelerde yaşayan insanlar, yaşamlarının son deminde en az on yılı hastalık üstüne hastalık ile boğuşarak geçiriyorlar. Bunun normal olduğunu düşünüyoruz. Yaşam süresi daha fakir ülkelerde de uzamaya başladı, bu durum başka milyarlarca insanın da kaderi hâline gelecek. Operatör doktor Atul Gawande'ye göre, yaşamı uzatmadaki başarımız "ölümü tıbbi bir deneyim"⁶ hâline getirdi.

Peki, ya böyle olmak zorunda olmasaydı? Ya daha uzun süre genç kalabilseydik? Sadece seneler değil, onlarca sene daha uzun süre? Ya son senelerimiz, daha öncekilerden çok değişik, çok daha kötü geçmeseydi? Ya kendimizi kurtararak dünyayı da kurtarabilseydik?

Belki bir daha asla altı yaşında olamayız ama ya yirmi altı ya da otuz altıda kalabilseydik?

Ya hayatımızın ortalarına kadar çocukların yaptığı gibi oyun oynayabilseydik, erişkin olmanın *gerektirdiği* basamakları geçmek için daha çok vaktimiz olsaydı? Ya gençlik yıllarımıza sıkıktırmak zorunda kaldığımız onca şeyi daha uzun bir zamana yayabilseydik? Ya yirmilerimizde bu kadar gergin olmasaydık? Ya otuzlarımızda ve kırklarımızda kendimizi orta yaşlı hissetmeseydik? Ya ellilerimizde kendimizi yeniden keşfetmek peşine düşseydik ve bu bize sorgulanamaz şekilde normal gelseydi? Ya altmışlarımızda vasiyet bırakmanın huzursuzluğunu yaşamak yerine *sıfırdan* başlayabilseydik?

Ya saatin işleyişinden kaygı duymak zorunda olmasaydık? Ve, ya size yakında, belki de çok yakında zorunda olmayacağımızı söyleseydim?

İşte, size tam da bunu söylüyorum.

İnsan biyolojisinin gerçeklerini araştırdığım otuz yıldan sonra kendimi eşsiz bir konumda bulduğum için şanslıyım. Boston'a ziyaretime gelseydiniz, beni büyük ihtimalle Harvard Tıp Fakültesi'ndeki laboratuvarımda takılırken bulurdunuz. Burada, Genetik Bölümü'nde profesör olarak çalışıyorum ve Paul F. Glenn Yaşlanmanın Biyolojik Mekanizmaları Merkezi'nin eşyöneticiliğini yapıyorum. Ayrıca mezun olduğum okulda, Sidney'deki New South Wales Üniversitesi'nde bir kardeş laboratuvar yönetiyorum. Laboratuvarlarımda, parlak lisans ve doktora öğrencilerinden oluşmuş ekipler, model organizmalarda yaşlanmayı hem hızlandırıyor hem de tersine çevirecek araştırmalar yapıyorlar. Bu ekipler, dünyanın en iyi bilimsel dergilerinde yayınlanan ve en çok alıntı yapılan araştırmaların bazılarında sorumludur. Bunlardan ayrı olarak, *Aging* adıyla yayınlanan, diğer biliminsanlarına, zamanımızın en zorlayıcı ve heyecan verici soruları üzerine yaptıkları araştırmaları yayınlamaları için fırsat sağlayan bir derginin kurucu ortağım ve yaşlanma konusunda araştırmalar yapan dünyanın en saygın 20 araştırmacısının yer aldığı *Academy for Health and Lifespan Research*'ün kurucu ortağım.

Buluşlarımı pratik bir şekilde kullanmaya çalışırken bir dizi biyoteknoloji şirketinin kurulmasına yardımcı oldum ve bazılarının bilimsel yönetim kurullarına başkanlık yaptım. Bu şirketler, yaşamın kökeninden farmakolojiye ve gen araştırmalarına uzanan birçok bilimsel alanda yüzlerce önde gelen akademisyenle çalışıyorlar.⁷ Laboratuvarlarımdan, doğal olarak kamuya açıklanmalarından yıllar önce haberdar oluyorum ancak bahsettiğim diğer kuruluşlar aracılığıyla da birçok dönüşüm sağlayan buluş hakkında erkenden, bazen on yıl öncesinden habirim oluyor. İlerleyen sayfalar sizin bu gelişmeleri takip edebileceğiniz sahne arkası geçiş kartınız ve ön sıra koltuğunuz olacak.

Avustralya'da şövalyelik unvanı almış ve alanımda büyükelçi rolü üstlenmiş biri olarak, zamanımın bir kısmını dünyanın değişik yerlerinde politika ve iş dünyası liderlerine, yaşlanma anlayışımızın nasıl değiştiğini ve bunun ilerleyen dönemde insanlık için ne anlama geldiğini anlatarak geçiriyorum.⁸

Bilimsel bulgularımın birçoğunu kendi hayatıma, aile bireylerime, arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma uyguluyorum. Sonuçlar cesaret verici; ama bunların bilimsel veri olmadığını da belirtmeliyim. Şimdilerde elli yaşındayım ve kendimi bir çocuk gibi hissediyorum. Eşim ve çocuklarım, davranışlarımda bir çocuğunkine benzediğini söyleyecektir.

Buna, muhtemelen *currawong* kargalarının evlerin kapısının önüne bırakılan süt şişelerinin kapağını gagaları ile delip sütü içmelerinden esinlenilmiş bir Avustralya terimi olan ve "her işe burnunu sokan" anlamına gelen *stickybeak* lakabımı da ekleyin. Eski lise arkadaşlarım, ailemin evine her gelişlerinde beni bir güve kozasını, örümcek barınağını, eski bir bilgisayar, babamın aletlerini veya bir arabayı parçalara ayırırken gördükleri için benimle hâlâ dalga geçiyorlar. Bu işte oldukça iyiydim. İyi olmadığım taraf, ayırdığım şeyleri tekrar birleştirmektir.

Bir şeyin nasıl çalıştığını veya nereden geldiğini *bilmemeye* dayanamıyordum. Hâlâ dayanamıyorum ama en azından artık bunun karşılığında para kazanıyorum.

Çocukken yaşadığım ev, kayalık bir dağın yamacında yerleşik. Aşağıda, Sidney limanına akan bir nehir var. New South Wales'in ilk valisi olan Arthur Phillip, Nisan 1788'de bu vadileri keşfetti. Bu keşiften birkaç ay önce denizcilerden, mahkûmlardan ve ailelerinden oluşan bir filo ile, "evrenin en mükemmel ve geniş limanı" dediği bölgenin sahiline bir koloni kurmuştu. Orada bulunmasının en büyük sorumlusu, sekiz yıl önce kaptan James Cook ile çıktığı "dünya turu" esnasında Avustralya kıyılarına gelen botanikçi Sir Joseph Banks'ti.⁹

Meslektaşlarını etkilemek için Londra'ya yanında yüzlerce bitki örneği ile dönen Banks, Kral 3. George'a kıtada bir İngiliz kolonisi kurulması için lobi yaptı. Bunun için en iyi yerin, "Banks" burnundaki "Botany" körfezi¹⁰ olduğunu iddia etti. İlk yerleşimciler, bir süre sonra güzel isminin aksine Botany körfezinde su kaynağı olmadığını keşfettiler. Bu nedenle Sidney limanına yelken açıp epeyce dallanmış, son buz çağından sonra yükselen deniz seviyesi nedeni ile Hawkesbury nehrinin taşması sonucu oluşmuş derin bir su yolu olan dünyanın en büyük *ria*larından birini buldular.

On yaşındayken araştırmalarım sonucu arka tarafta akan nehrin, Sidney limanının bir dalı olan Middle limanına döküldüğünü keşfetmiştim. Bir süre sonra nehrin kaynağını merak etmeye başladım. Bir nehrin *başlangıç* noktasının neye benzediğini öğrenmeliydim.

Nehrin akış yönünün aksine doğru yürüdüm, ilk çatal verdiği yerde soldan, bir sonrakinde sağdan ilerleyerek birkaç banliyö mahallesi boyunca yatağını takip ettim. Akşam karanlığında, ufuktaki son dağın ötesinde kalan evimden kilometrelerce uzaktaydım. Bir yabancidan, beni alması için yalvarmak üzere annemi aramama izin vermesini rica ettim. Daha sonra birkaç defa daha nehrin yukarısına doğru araştırma yürüyüşlerime devam ettim ama hiçbirinde kaynağa yakın bir yere ulaşamadım. Gençlik pınarını araması ile bilinen Florida'nın İspanyol kâşifi Juan Ponce de León gibi başarısız oldum.¹¹

Kendimi bildim bileli neden yaşlandığımızı anlamak istedim. Ancak, karmaşık bir biyolojik sürecin kaynağını araştırmak, bir nehrin çıkış pınarını aramak kadar zor.

Araştırma yolculuğumda zorlandığım ve vazgeçmek istediğim günler oldu. Ama sebat ettim. Yolculuğum boyunca pek çok yan kol ile karşılaştım ama aynı zamanda pınar olması muhtemel bir şey de buldum. Takip eden sayfalarda, yaşlanmanın

neden evrim geçirdiğini ve Yaşlanmanın Bilgi Teorisi dediğim kavrama nasıl uyduğuna dair yeni bir fikir sunacağım. Ayrıca yaşlanmayı neden sadece tedavi edilebilir değil, agresif bir şekilde *tedavi edilmesi gereken* bir hastalık, “en yaygın hastalık” olarak görmeye başladığımı da birinci bölümde anlatacağım.

İkinci bölümde, size yaşlanmayı yavaşlatan, durduran veya tersine çeviren ve bildiğimiz şekliyle yaşlanmaya son veren, şu anda atılabilecek adımları ve gelişmekte olan yeni tedavileri tanıttacağım.

Ve evet, “bildiğimiz şekliyle yaşlanmaya son verme” sözlerimin ne ima ettiğinin farkındayım. Bu nedenle, üçüncü bölümde, bu eylemlerin birden fazla olasılığı kapsadığını kabullenip gelecekte izlememiz gereken yolu önereceğim. Bizi yaşamak isteyeceğimiz bir geleceğe götürecek bu yol, hastalık veya engellilikten muaf olduğumuz, sürekli yükselen bir *iyilik ve sağlık* hâli ile desteklenmiş, sağlıklı yaşam süremizin daha uzun olduğu bir yaşama taşıyacak.

Pek çok insan bunun bir peri masalı olduğunu söyleyecektir, kurgunun C.R. Darwin’in eserlerinden çok bilimkurgu yazarı H.G. Wells’inkilere yakın olduğunu... Bu insanların bir kısmı çok akıllı, hatta birkaçı insan biyolojisini çok iyi anlayan ve saygı duyduğum insanlar.

Bu insanlar modern yaşam biçimlerimizin bizi kısılan yaşam süreleri ile lanetlediğini söyleyecektir. Yüz yaşınızı görmenin hayal olduğunu, hatta çocuklarınızın da bir asrı devirme şanslarının olmadığını ekleyeceklerdir. Bununla ilgili tüm bilimsel verileri inceleyip projeksiyon yaptıklarını ve torunlarınızın da yüzüncü doğum günlerini kutlamalarının neredeyse imkânsız olduğunu söyleyeceklerdir. Yüz yaşına kadar yaşasanız bile sağlıklı olmayacağınızı ve o yaşlarda çok da fazla tutunamayacağınızı söyleyeceklerdir. Şayet insanların daha uzun yaşayacaklarını kabul etseler bile, bunun dünya için iyi bir şey olmadığını söyleyeceklerdir. İnsanlar, dünyanın düşmanıdır.

Bütün bunlar için harika bir kanıtları var: Tüm insanlık tarihi.

“Tabii ki ufak ufak, yüzyıldan yüzyıla *ortalama* insan yaşamına yıllar ekliyoruz”, diyeceklerdir. İnsan soyunun başından beri, seneler geçtikçe çoğumuz önce kırklarımıza, sonra ellilerimize, sonunda da altmışlarımıza ulaşır olduk.¹² Genel anlamda yaşam beklentisindeki bu artışlar, çoğumuzun istikrarlı gıda kaynaklarına ve temiz suya erişim kazanmasıyla gerçekleşti. Yaşam süresi ortalamasındaki artış büyük ölçüde tabandan kaynaklandı, yenidoğan ve çocuk ölümleri azalınca, yaşam beklentisi yükseldi. Bu, insan ölüm hızının basit matematiğidir.

Ama, *ortalama* yükselmeye devam etse de *sınır* değişmedi. Yazılı tarih boyunca yüz yaşına ulaşan insanlar hakkında bilgimiz var, hatta birkaç sene fazla yaşayanları da biliyoruz. Ancak çok azı 110’a ulaştı. Hemen hemen hiç kimse 115’e ulaşamadı.

Dünyamız, bugüne kadar 100 milyardan fazla insana ev sahipliği yaptı. Sadece bir kişinin, Fransa’dan Jeanne Calment’in yüz yirmiyi aştığı hakkında bilgimiz var. Çoğu biliminsanı 1997’de 122 yaşında öldüğüne inanıyor. Ancak vergiden kaçmak amacıyla kızının onun yerine geçmiş olma ihtimali de var.¹³ O yaşa kadar yaşayıp yaşamadığı aslında o kadar da önemli değil, başkaları da o yaşlara yaklaştı ama çoğumuz, net olmak gerekirse %99,98’imiz yüz yaşından önce ölüyoruz.

Bu nedenle, ortalamayı ufak ufak yükselteceğimizi ancak üst sınırı yükseltmenin mümkün görünmediğini söyleyenlerin hakkı var. Farelerin ve köpeklerin azami yaşam sürelerini artırmanın kolay olduğunu ancak insanların farklı olduğunu, zaten çok uzun yaşadığımızı söyleyeceklerdir.

Yanılıyorlar.

Ömrü uzatmakla canlılığı uzatmak arasında fark var. Her ikisine de muktediriz ancak hayatları acı, hastalık, kırılabilirlik ve kısıtlı hareket etme ile tanımlandıktan sonra insanları onlarca yıl yaşatmak, erdemli bir davranış değil.

Sadece daha uzun yıllar yaşamaktan ibaret olmayan, daha aktif, sağlıklı ve mutlu yaşamlar anlamına gelen “daha uzun canlılık” çok uzakta değil. Çoğu insanın tahmin edebileceğinden daha erken geliyor. Bugün doğan çocuklar orta yaşa ulaştıklarında, Jeanne Calment artık tüm zamanların en yaşlı yüz kişisi listesinde olmayabilir. Ve sonraki yüzyılın başında, yüz yirmi yaşında ölen biri hakkında, “çok uzun olmasa da dolu dolu bir yaşam sürdüğü” söylenebilir. Yüz yirmi yıl aykırı bir değer değil, bir beklenti olabilir, o kadar ki biz buna uzun ömür bile demeyeceğiz; buna basitçe “ömür” diyeceğiz ve geçmişimizde öyle olmayan zamanlar için üzüleceğiz.

Üst sınır nedir? Sınır olduğunu düşünmüyorum. Birçok meslektaşım benimle aynı fikirde.¹⁴ Yaşlanmamız gerektiğini söyleyen biyolojik bir yasa yok.¹⁵ Yasa olduğunu söyleyenler, ne söylediklerini bilmiyorlar. Ölümün nadir görüldüğü bir dünyadan hâlâ uzağız ancak ölüm tarihimizi gittikçe daha uzun süre erteleyebileceğimiz bir gelecekte o kadar da uzak değiliz.

Aslında bunların hepsi kaçınılmazdır. Uzamış sağlıklı yaşam süreleri yaklaşıyor. Evet, tüm insanlık tarihi aksini düşündürüyor. Ancak yaşadığımız yüzyılda ön plana çıkan uzun yaşam bilimi, geçmişte yaşadığımız kötü örneklerin rehberimiz olamayacağını söylüyor.

Tüm bunların türümüz için ne anlama geldiğini irdelemek bile radikal bir düşünce değişikliği gerektirir. Milyarlarca yıllık evrimimizde hiçbir şey bizi bu duruma hazırlamadı, bu yüzden bunun yapılamayacağına inanmak bu kadar kolay ve hatta çekici.

İnsanoğlunun uçabileceği ile ilgili fikirler de aynıydı, ta ki birileri uçabilene kadar.

Günümüzün Wright kardeşleri, planörlerini Kitty Hawk’ın kum tepelerinden aşağıya başarıyla uçurduktan sonra atölyelerine geri döndüler. Dünya değişmek üzere.

Ve tıpkı 17 Aralık 1903’e yakın günlerde olduğu gibi, insanlığın çoğunluğu bu durumdan bihaber. O zamanlarda yakıtla

alışan, kontrol edilen bir uçuş mekanizması üretmek, genelde sahip olunan bilgilerle ters düşen bir fıkirdi ve ancak hayali, büyülü ve spekülatif kurgularda yer alması mümkündü.¹⁶

Ardından, kalkış gerçekleşti. Ve hiçbir şey eskisi gibi olmadı.

Başka bir tarihsel dönüm noktasındayız. şimdiye kadar büyülü görünen şey gerçek olacak. İnsanlığın mümkün olanı yeniden tanımlayacağı bir zamana giriyoruz, kaınılmazı sonlandırma zamanı.

Gerçekte, insan olmanın yeniden tanımlanacağı bir zamana giriyoruz. Bu, bir devrim olmakla beraber bir evrimin başlangıcı.

BÖLÜM 1

BİLDİKLERİMİZ (GEÇMİŞ)

BİR

VIVA PRIMORDIUM

(CANLI LABORATUVAR)

DÜNYAMIZIN BOYUTLARINDA, KENDİ GÜNEŞİNDEN AYNI UZAKLIKTA, kendi ekseni etrafında biraz daha hızlı döndüğü için günün yirmi saat kadar sürdüğü bir gezegen hayal edin. Sığ bir tuzlu su okyanusu ile kaplı olduğunu ve su seviyesinin hemen üzerinde salınan az sayıda bazalt oluşumlu siyah ada dışında bahse sebep olacak bir kıtadan yoksun olduğunu düşünün. Atmosferi, bizimkiyle aynı gaz karışımına sahip olmasın; nitrojen, metan ve karbondioksit içeren nemli ve toksik bir gaz tabakasından oluşsun.

Oksijen yok. Yaşam yok.

Bu gezegen, dünyamızın 4 milyar yıl önceki hâli, acımasız bir yer. Sıcak ve volkanik. Elektrik yüklü. Kaotik bir yer.

Ama bu değişmek üzere. Su, irice adalardan birinde bolca bulunan sıcak termal menfezlerin yanında birikiyor. Meteoritlerin ve kuyruklu yıldızların üzerinde gezegene ulaşmış organik moleküller tüm yüzeyleri kaplamış. Kuru, volkanik kayaların üzerinde bekleyen bu moleküller sadece molekül olarak kalacaklar. Gölcüklerin kenarlarında döngülerce ıslanma ve kuruma süreci geçirdikten sonra ılık su havuzunda çözündüklerinde ise özel kimyasal bir reaksiyon oluşuyor.¹ Nükleik asitler yoğunlaşınca, polimerler* hâlinde büyüyorlar, aynı deniz

* Yapısında birçok molekülün tek bir molekül durumunda bulunduğu bileşik. (ed. n.)

kenarındaki su birikintileri buharlaştığında tuz kristallerinin oluşması gibi. Bunlar dünyanın ilk RNA molekülleri, DNA'nın öncülleri. Gölcükler yeniden dolduğunda, ilkel genetik materyal, mikroskopik sabun baloncukları oluşturmak üzere yağ asitleri ile çevreleniyor ki bunlar da ilk hücre zarlarıdır.²

Sığ gölcüklerin, günümüzde “gen” olarak adlandırılan kısa nükleik asit iplikçikleri ile dolu trilyonlarca minik öncül hücreden oluşan sarı bir köpük ile kaplanması uzun sürmüyor, belki bir hafta.

Protohücrelerin (ilk hücreler) çoğu geri dönüştürülüyor, sadece bazıları hayatta kalıyor ve sonunda RNA kendini kopyalamaya başlayana kadar ilkel metabolik yollar geliştiriyorlar. Bu nokta, yaşamın başladığı ândır. Yağ asidinden oluşan sabun köpüğünün içine dolmuş genetik materyal formundaki “yaşam” oluştuğundan sonra, yeterli kaynak eksikliğinden hücreler rekabete giriyorlar. Güçlü olan kazansın!

Gün geçtikçe, mikroskopik boyuttaki zayıf yaşam formları daha gelişmiş formlara dönüşerek nehirlerle ve göllere yayılmaya başlıyor.

Ardından yeni bir tehdit ortaya çıkıyor: Uzun süren kurak bir mevsim. Kurak mevsimlerde bu sarı çamurla kaplı göllerin seviyesi bir metre kadar düşüyor ancak yeni yağmurlardan sonra her zaman yeniden doluyordu. Ancak bu yıl, gezegenin diğer tarafındaki alışılmadık derecede yoğun volkanik aktivite nedeniyle mevsimsel yağmurlar olması gerektiği gibi düşmedi ve bulutlar geçip gitti. Göller tamamen kurudu.

Geriye kalan, göl yatağını tamamen kaplayan kalın, sarı bir tabakaydı. Bu ekosistem, suların mevsimlik artması ve azalması ile değil, acımasız bir hayatta kalma savaşı ile tanımlanabilir. Daha da ötesi bu, gelecek için verilen bir savaştır çünkü hayatta kalan organizmalar, gelecekteki atalarının öncülleri olacaktır; arkeobakteriler, bakteriler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar.

Nem ve besin bakımından bulabildiğinin en azıyla yetinirken ilkel üreme çağrısına yanıt vermeye çalıştığı sırada ölümle mücadele eden bu hücre kitlesinin içinde benzersiz bir tür bulunuyor. Bu türe, Latince'de "her koşulda hayatta kalan" anlamına gelen *Magna superstes* adını verelim.

Zamanın diğer organizmalarından çok farklı gözükmese de *M. superstes*'in evrim sürecinde genetik bir hayatta kalma mekanizmasının ortaya çıkması olması önemli bir avantaj oluşturuyor.

Evrimin bundan daha karmaşık etapları, takip eden çağlarda, yaşamın tüm dallarını ortaya çıkaracak büyük değişikliklere sebep olacak. Gen mutasyonları, eklemeler, yeniden düzenlemeler ve bir türden diğerine yatay gen geçişleri sonucunda, tüm bu değişiklikler iki taraflı simetriye, *stereoskopik* (3 boyutlu) görüye, hatta bilince sahip organizmaların oluşumuna sebep olacaktır.

Karşılaştırıldığında bu erken evrimsel aşama ilk bakışta olabildiğince basit görünür. Bu bir devredir. Bir gen devresi.

Bu gen devresi, zor zamanlarda hücrelerin çoğalmasını engelleyen bekçi A geniyle başlar. Bu çok önemlidir çünkü dünyanın ilk dönemleri çoğu zaman zordur. Devre, ayrıca "susturucu" bir proteini kodlayan gen B'ye sahiptir. Bu susturucu protein, ortam iyi olduğunda A genini kapatır, böylece hücre ancak ve ancak kendisi ve kendinden sonra gelecek nesilleri hayatta tutabilecek zamanlarda kendini kopyalar.

Genlerin kendileri orijinal değildir. Göldeki tüm canlılar bu iki gene sahiptir. Ancak *M. superstes*'i benzersiz kılan, susturucu gen B'nin DNA onarımına yardımcı olacak ikinci bir işlev göreceği şekilde mutasyona uğramış olmasıdır. Hücrenin DNA'sı kırılmaya uğradığında, gen B tarafından kodlanan susturucu protein, DNA onarımına yardımcı olmak için A geninden çekilir ve bu da gen A'yı açar. Bu durum, DNA onarımı tamamlanana kadar tüm çiftleşme ve üremeyi geçici olarak durdurur.

DNA'nın kırıldığı bir durumda organizmanın çiftleşme ve üreme fonksiyonları durur. Bu durum, organizmanın DNA'sı kırıldığında, gen B tarafından kodlanan susturucu protein, DNA onarımına yardımcı olmak için A geninden çekilir ve bu da gen A'yı açar. Bu durum, DNA onarımı tamamlanana kadar tüm çiftleşme ve üremeyi geçici olarak durdurur.

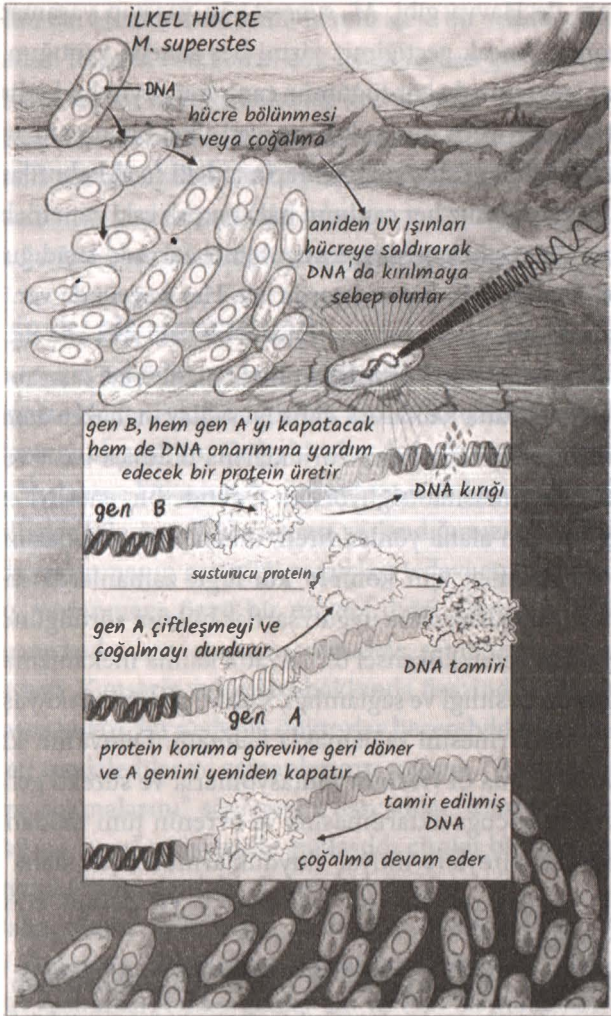
gelecekteki çok hücreli organizmalarda, bir DNA kırığını düzeltirken durmayı başaramayan hücreler büyük olasılıkla genetik materyalinin bir kısmını kaybederdi. Bunun nedeni, DNA'nın hücre bölünmesinden önce DNA üzerindeki tek bir bağlanma bölgesinden ayrılması ve DNA'nın geri kalanını onunla birlikte sürüklemesidir. DNA kırılırsa, kromozomun bir parçası kaybolur veya kopyalanır. Hücreler muhtemelen ölür veya kontrolsüz bir şekilde çoğalarak tümöre dönüşür.

DNA tamir eden yeni nesil bir gen susturucusuna sahip olmak, *M. superstes*'e ilave bir avantaj sağlar. DNA hasar gördüğünde sessizleşir sonra hayata döner. Âdeta dokuz canlıdır.

Bunun önemi, yaşama karşı yeni bir tehdidin yükselmesi ile daha belirgin hâle geliyor. Uzak bir güneş patlamasından gelen güçlü kozmik ışınlar Dünya'nın yüzeyine düşüyor ve can çekişen göllerde bulunan tüm mikropların DNA'larını parçalıyor. Çoğu, genomlarının kırıldığından ve çoğalmanın ölümüne sebep olacağından habersiz, hiçbir şey olmamış gibi bölünmeye devam ediyorlar. Anne ve kız hücreler arasında paylaşılan dengesiz miktarda DNA, her ikisinin de fonksiyon kaybı ile sonuçlanıyor. Nihayetinde gösterilen çaba umutsuzdur, hücrelerin hepsi ölür ve geriye hiçbir şey kalmaz.

Tabii, *M. superstes* dışında hiçbir şey kalmaz. Çünkü ışınlar hasara yol açarken *M. superstes* alışılmadık bir şey yapar; DNA kırıklarının onarımına yardımcı olmak amacıyla Protein B, A geninden uzaklaştırılır ve A geninin devreye girmesi sonucu, hücreler yaptıkları hemen her şeyi durdurarak kısıtlı enerjilerini kırılan DNA'nın onarımına harcarlar. *M. superstes*, antik zamanlardan kalma üreme alışkanlığına karşı çıktığı için hayatta kalır.

Son kurak evreler sona erdiğinde ve göller tekrar su ile dolduğunda, *M. superstes* canlanır. Artık tekrar üreyebilir. Çoğalmayı defalarca tekrarlar. Evrimleşen yeni canlı toplulukları oluşturur. Nesil üzerine yeni nesiller yaratır.



YAŞLANMANIN EVRİMİ. İlk yaşam formlarında bulunan 4 milyar yıllık bir gen devresi, DNA onarımı esnasında üremeyi durdurarak hayatta kalma avantajı sağladı. Gen A üreme özelliğini kapatır ve B geni, üremenin güvenli olduğu zamanlarda A genini kapatan bir protein üretti. B geni tarafından üretilen bu protein, DNA kırıldığında onarımına yardımcı giderdi. Bunun sonucunda A geni onarım tamamlanana kadar üremeyi durdurmak amacıyla açılır. Bizler, bu hayatta kalma devresinin gelişmiş bir sonunu miras aldık.

Adem ile Havva gibi, *M. superstes*'in yaşayıp yaşamadığını bilmiyoruz. Ancak geçtiğimiz yirmi beş senede yaptığım araştırmalar, çevremizde gördüğümüz canlı her şeyin bu kadim hayatta kalandan veya ona çok benzeyen ilkel bir organizmadan kaynaklandığını gösteriyor. Genlerimizdeki fosil kalıntıları, gezegeni paylaştığımız her canlının hâlâ bu çok eski genetik hayatta kalma devresini neredeyse aynı temel formda taşıdığını kanıtıyor. Her bitkide, her mantarda var. Her hayvanda var.

Bizde de var.

Bu gen devresinin korunmuş olmasını, devreyi taşıyan organizmaların hayatta kalmasını daha iyi sağlayan, bazen acımasız, bazen cömert bir dünyanın zorluklarına oldukça basit ve zarif bir çözüm sunmasına bağlıyorum. Özünde bu, enerjiyi en çok ihtiyaç duyulan alana yönlendiren, dünyanın zorluklarının genomu mahvetmek için komplo kurduğu zamanlarda mevcut olanı koruyan ancak daha uygun şartlar hüküm sürdüğünde çoğalmaya izin veren kökensel bir hayatta kalma mekanizmasıdır.

Olgunun basitliği ve sağlamlığı, sadece gezegendeki yaşamın varlığını sürdürmesini sağlamakla kalmadı, Dünya'nın kimyasal hayatta kalma devresinin mutasyonlarla ve sürekli gelişerek ebeveyninden çocuğa aktarılmasına ve evrenin tüm müdahalelerine rağmen bireylere ihtiyaç duyduklarından çok daha uzun yaşamlar sağlayarak hayatın milyarlarca yıl devam etmesine yardımcı oldu.

Gelişimini hâlâ sürdüren ve henüz mükemmellikten uzak olan insan vücudu, üreme çağından sonra onlarca yıl daha yaşama izin veren bir hayatta kalma devresinin gelişmiş bir sürümünü taşır. Uzun ömürlerimizin ilk evrimleştiği noktayı tartışmaya açmak ilginç olsa da çekici teorilerden biri "büyükbaba neslinin kabileyi eğitme" ihtiyacıdır. Moleküler ölçekte var olan kargaşa göz önüne alındığında, otuz saniye hayatta kalmamız bile mucizeydi. Genlerimizi yaşlara ulaştırarak normalimiz olmak üzere...

Oldu da. Hem harika hem de mucizevi bir şekilde oldu. Bizler, kadim hayatta kalanların çok uzun yoldan gelmiş torunlarıyız. Bizler kadim hayatta kalanlar kervanıyız.

Ancak bunun bir bedeli var. En uzak atalarımızdan aldığımız ve nesillerce süregelen mutasyonların sonucu olan bu devre, aynı zamanda yaşlanmamızın sebebi.

Ve üstüne basa basa söylüyorum: *Sebepten bu!*

•

HER ŞEYİN BİR NEDENİ VAR

Yaşlanmanın tekil bir nedeni olduğu fikri sizi şaşırttıysa, yalnız değilsiniz. Neden yaşlandığımızı hiç düşünmediyseniz, bu da son derece anlaşılabilir. Çoğu biyolog da bu konuyu pek umursamadı. Yaşlanma konusunda uzmanlaşmış doktor grubu olan gerontologlar bile genellikle neden yaşlandığımızı sorgulamazlar, sadece yaşlanmanın getirdiği sonuçları tedavi etmeye çalışırlar.

Bu, yaşlanmaya özgü bir miyopi değil. Örneğin, 1960'ların sonlarına kadar kansere karşı mücadele, semptomlarına yönelik bir savaştı. Kanserin sebepleri hakkında üzerinde anlaşılmış bir açıklama yoktu, bu nedenle doktorlar becerebildikleri kadar tümörleri temizlediler ve zamanlarının çoğunu, "hastalara işlerini düzene sokmalarını" söyleyerek harcadılar. Kanser hastalığına, "olacağına varır" anlayışı ile yaklaşıldı çünkü bir şeyi açıklayamadığımız zamanlardaki söylemimiz budur.

Daha sonra, 1970'lerde, moleküler biyolog Peter Vogt ve Peter Duesberg, mutasyona uğradığında kansere neden olan genleri keşfettiler. Onko-genler adı verilen bu maddeler, kanser araştırmalarının tüm değerler zincirini değiştirdi. İlaç geliştiricilerinin artık peşinden gidecek hedefleri vardı; BRAF, HER2 ve BCR-ABL gibi genler tarafından kodlanan tümör tetikleyici proteinler. Özel olarak tümör tetikleyicisi proteinleri bloke eden kimyasalların bulunması, hem kanserlerin genetik kaynaklarına saldırmak için radyasyon ve toksik kemoterapik ajanlar kullanımıyla birlikte, hem de tedavi süreçleri için yeni yöntemlere

verdiğimiz zararı önledi. O zamandan beri henüz tüm kanser cinslerine karşı tedavi oluşturulmasa da artık bunun imkânsız olduğunu düşünmüyoruz.

Bu iyimserlik, artan sayıda kanser araştırmacısı arasında yükselmektedir. Ve bu umut, Başkan Barack Obama'nın 2016'da temsilciler meclisine yaptığı son konuşmasının tartışmasız en unutulmaz kısmını oluşturuyordu.

Obama, temsilciler meclisindeki konuşmasında, "Kaybettiğimiz sevdiklerimiz ve hâlâ koruyabileceğimiz aile fertlerimiz için, gelin Amerika'yı kanseri temelli tedavi edebilen bir ülke hâline getirelim," dedikten sonra ulusal bir "kansere savaş" hareketi başlattı. Bir sene kadar önce oğlu Beau'yu kansere kurban veren Başkan Yardımcısı Joe Biden'ı bu konuda görevlendirince, partisinin sadık bazı siyasi düşmanları bile gözyaşlarını tutmakta zorlandı.

Takip eden zamanda, birçok kanser uzmanı, kanserin sona erdirilmesinin, kalan bir senelik Obama-Biden devrinden çok daha fazla zaman alacağını söyledi. Ancak bu uzmanların pek azı bunun gerçekleştirilemeyeceğini söyledi. Bunun nedeni, geçmiş birkaç on yıl içinde, kanser hakkında düşünme şeklimizi tamamen değiştirmiş olmamızdır. Kanser, insan yaşamında kaçınılmaz bir şey olduğuna artık inanmıyoruz.

Son on yılın en umut verici gelişmelerinden birini, immün *checkpoint* terapisi veya kısaca "immünoterapi" oluşturmaktadır. İmmün T hücreleri, vücudumuzda sürekli devriye gezerek kötü hücreleri çoğalıp bir tümöre dönüşmeden önce tanımlayıp öldürürler. T hücreleri olmasaydı, yirmili yaşlarımızda hepimiz kansere yakalanırdık. Ancak başıboş kanser hücreleri, mutlu bir şekilde çoğalmaya devam edebilmek için kanseri tespit eden T hücrelerini kandırmanın birçok yolunu geliştirir. En yeni ve en etkili immünoterapiler, kanser hücrelerinin yüzeyindeki proteinlere bağlanır. Bu bağlanma, kanser hücrelerinin görünmezlik pekerini PD-1 çıkartması ve T hücrelerinin onları tanıyıp

öldürebilmesine yarar. Hâlâ tüm kanser hastalarının ancak yüzde onundan azı immünoterapiden fayda görse de devam etmekte olan yüzlerce deneysel çalışma sayesinde bu sayı gelecekte artacaktır.

Bir zamanlar kader olarak kabul ettiğimiz ve her yıl araştırmalara milyarlarca dolar akıttığımız bir hastalığa karşı savaşıma devam ediyoruz ve çabalar karşılığını veriyor. Bir zamanlar öldürücü olan kanserlerde hayatta kalma oranları belirgin bir şekilde yükseliyor. BRAF engelleyiciler ve immünoterapi karışımı sayesinde, en ölümcül kanser tiplerinden olan melanoma beyin metastazı vakalarında hayatta kalma oranı, 2011'den beri %91 oranında yükseldi. 1991 ve 2016 seneleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser kaynaklı ölümler %27 azaldı ve düşmeye devam ediyor.³ Bu, milyonlarca yaşamla ölçülen bir zaferdir.

Günümüzde yaşlanma araştırmaları, kanser araştırmalarının 1960'lardaki seviyesindedir. Yaşlanmanın neye benzediğine ve bize ne yaptığına dair sağlam bir anlayışa sahibiz. Yaşlanmaya neyin sebep olduğu ve yaşlanmayı neyin geciktirdiği konusunda da ortak bir fikir geliştirdik. Görünüşe göre, yaşlanmanın tedavisi kanseri tedavi etmekten çok daha kolay olacak.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısına kadar, genel anlamda organizmaların "türlerin iyiliği" için yaşlandığı ve öldüğü kabul edilirdi. Aristoteles'in yaşadığı eski zamanlara kadar uzansa da bu fikrin günümüzde oldukça sezgisel olduğu kabul ediliyor. Tarih boyunca çoğunluk tarafından öne sürülen açıklama budur.⁴ Ancak, günümüz bilgileri bu açıklamanın yanlış olduğunu ortaya koyuyor. Ölme sebebimiz, "gelecek nesillere yer açmak" değil.

1950'lerde, evrim çalışmalarında "grup seçilimi" kavramı hızla önemini yitirirken, üç evrimci biyolog J.B.S. Haldane, Peter B. Medawar ve George C. Williams'ı neden yaşlandığımıza dair bazı önemli fikirler önermeye sevk etti. Kendi çıkarını gözetmenin, uzun yaşatmanın en etkili yolu değil, birini öldürmek kabul ettiler.

Bencil genleri tarafından yönlendirilen bireylerin, şansını zorlayarak kendilerini öldürmediği sürece mümkün olduğu kadar uzun ve hızlı bir şekilde üremeye çalıştıklarına kanaat getirdiler. (Ne var ki, Macar bir senarist olan büyük büyükbabam Miklós Vitéz gibi bazıları, şanslarını fazla zorlayarak kendisinden kırk beş yaş küçük eşiyle çocuk yapma uğraşına girmiş.)

Şayet genlerimiz ölmek istemiyorsa, neden sonsuza kadar yaşamıyoruz? Üç biyolog, yaşlanmayı deneyimlediğimizi çünkü sağlam bir vücut inşa etmek için gerekli olan doğal seleksiyon kuvvetlerinin on sekiz yaşında güçlü olabileceğini ancak kırk yaşına geldiğimizde hayatta kalmalarını sağlamak için bencil genlerimizi yeterli sayıda kopyaladığımız için bu güçlerin hızla azaldığını ileri sürdüler. Sonuç olarak, doğal seleksiyon kuvvetleri sıfırlanır. Genler devam etmek zorundadırlar. Biz değiliz.

Karmaşık lafları seven Medawar, “antagonistik pleiotropi” adı verilen incelikli bir teori hakkında açıklama yaptı. Basitçe söylemek gerekirse, gençken ürememize yardımcı olan genler, biz yaşlandıkça sadece bu konuda daha az yardımcı olmakla kalmıyor, yaşlandığımızda fiilen bize zarar vermeye başlayabiliyorlar.

Yirmi yıl sonra, Newcastle Üniversitesi’nden Thomas Kirkwood, bir organizmanın mevcut kaynakları açısından neden yaşlandığımız sorusunu gündeme taşıdı. “Tek Kullanımlık Soma Hipotezi” olarak bilinen teorisi enerji, besin, su gibi kaynakların türler için her zaman sınırlı olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Bu nedenle, birbirinden çok farklı iki yaşam tarzından birine doğru evrimleşirler: “Hızlı üre, genç öl,” ya da “yavaş üre ve soma’nı yani vücudunu koru.” Kirkwood, basitçe yeterli enerji olmadığı için organizmaların aynı anda hem hızlı üreyip hem de sağlıklı bir vücuda sahip olamayacağına kanaat getirdi. Başka bir deyişle, yaşam tarihi boyunca, hızlı yaşayıp uzun yaşamaya çalışmaya neden olan bir mutasyona sahip her varlık, kaynakları tükendiği için gençlikten ölmek zorunda kalır.

Kirkwood'un teorisi en iyi, gerçek hayatta olma ihtimali yüksek olan kurgusal örneklerle açıklanabilir. Bir yırtıcı kuş tarafından yakalanması muhtemel küçük bir kemirgen olduğunuzu hayaledin. Bu nedenle, tıpkı ebeveynleriniz ve onların ebeveynleri gibi, genetik materyalinizi hızla aktarmanız gerekecek. Atalarınız, muhtemelen sizin de kaçamayacağınız gibi uzun süre kendi avcılarından kaçamadığı için türünüzde daha uzun ömürlü bir vücut sağlayacak olan gen kombinasyonları zenginleştirilemedi.

Şimdi, bunun yerine besin zincirinin tepesinde bir yırtıcı kuş olduğunuzu düşünün. Bunun sayesinde genleriniz, "aslında atalarınızın genleri" onlarca yıl üreyebilecek sağlam, daha uzun ömürlü bir vücut oluşumundan yararlandı. Ancak karşılığında, yılda sadece bir çift yavru yetiştirmeyi karşılayabildi.

Kirkwood'un hipotezi, bir farenin üç yıl ömrü varken bazı kuşların neden yüz yaşına kadar yaşadığını açıklıyor.⁵ Ayrıca, bir Amerikan bukalemunu olan *Anolis carolinensis*'in, birkaç on yıl önce kendisini yırtıcı kuş bulunmayan ücra Japon adalarında bulduğunda neden daha uzun bir yaşama evrildiğini oldukça güzel bir şekilde açıklıyor.⁶

Bu teoriler, gözlemlerle uyumludurlar ve çoğunluk tarafından kabul görmüştür. Bencil genleri mükemmel aktarabilen mevcut bir gövde planı olan bir ortamda, doğal seleksiyon ölümsüzlüğü seçmeyeceğinden bireyler sonsuza kadar yaşamazlar. Ve tüm türler, kaynak bakımından sınırlı oldukları için mevcut enerjiyi ya üremeye ya da uzun ömürlülüğe tahsis edecek şekilde evrimleşmişlerdir ancak ikisine birden değil. Bu, *M. superstes* için olduğu kadar bu gezegende yaşamış ve yaşamakta olan tüm türler için de geçerliydi.

Hepsi için, *Homo sapiens* hariç.

Evrimin kendisine dağıttığı kötü elin (zayıf uzuvlar, soğuğa karşı dayanıksızlık, kötü koku alma duyusu ve sadece gün ışığında ve görünür spektrumda iyi görebilen gözler) üstesinden gelebilmek için göreceli olarak diğerlerinden büyük beynini ve içinde geliştiği medulla oblongata ve hipotalamusu tür,

yenilikçi bir tavır sergiledi. Av olma, kötü şartlara maruz kalma, bulaşıcı hastalıklar ve savaş gibi etmenlerden kaynaklanan ölümleri azaltırken kendine bol miktarda yiyecek, besin ve su sağladı. Bu etmenlerin hepsi, bir zamanlar daha uzun bir yaşam süresine evrimleşmesine mani oluyordu. Bunların ortadan kaldırılması, birkaç milyon yıllık evrim sonunda, ömrünü iki katına çıkarır, onu evrim ağacının zirvesindeki diğer türlerin yaşam sürelerine yaklaştırabilir. Ancak o kadar uzun süre beklemek zorunda kalmayacak. Çünkü bu tür, ona çok daha uzun bir ömür sağlayacak dayanıklılığı kazanmak için sebatla ilaçlar ve teknolojiler geliştiriyor, kelimenin tam anlamıyla evrimin sağlamadığı şeyin üstesinden geliyor.

KRİZ MODU

Ne Wright kardeşler hava akışı, negatif basınç ve rüzgâr tüneli bilgisi olmadan uçan bir makine inşa edebilirdi ne de Amerika Birleşik Devletleri metalurji, sıvı yanması ve bilgisayarlar hakkında bilgi ve ayın yeşil peynirden yapılmadığına dair bir güven düzeyi olmadan insanları aya gönderebilirdi.⁷

Aynı şekilde, yaşlanmayla birlikte gelen sorunları hafifletme çabamızda gerçek bir ilerleme kaydedeceksek ihtiyaç duyulan şey, sadece evrimsel düzeyde değil, temel düzeyde de neden yaşlandığımıza dair üzerinde fikir birliğine varılmış ortak bir açıklamadır.

Ancak yaşlanmayı temel seviyede açıklamak hiç de kolay bir iş değildir. Açıklama, fiziğin bilinen tüm kanunlarına ve kimyanın tüm kurallarına uymalı, yüzyılların biyolojik gözlemleri ile uyumlu olmalıdır. En az anlaşılmış bir alan olan, bir molekül ile kum tanesi boyutları arasındaki dünyayı⁸ da içermeli ve şimdiye kadar yaşamış en basit ve en karmaşık canlı varlıkları aynı kapsamda açıklayabilmelidir.

Bu nedenle, zaman içinde ortak bir yaşlanma teorisinin, “denenmediğinden değil” ama bulunamaması çok da şaşırtıcı değildir.

Peter Medawar ve Leo Szilard tarafından birbirinden bağımsız olarak öne sürülen bir hipoteze göre yaşlanma, DNA hasarından ve bunun sonucunda genetik bilgi kaybından kaynaklanıyordu. Tam zamanlı bir biyolog olan ve immünolojide Nobel ödüllü bir kariyer inşa eden Medawar'ın aksine, Szilard biyoloji tarafına daha dolaylı bir yoldan gelmişti. Budapeşte doğumlu bilge ve mucit, kalıcı bir işi veya adresi olmaksızın göçebe bir hayat yaşadı ve zamanını insanlığın karşı karşıya olduğu büyük sorularla ilgili zihinsel meraklarını tatmin eden meslektaşlarıyla geçirmeyi tercih etti. Kariyerinin erken zamanlarında, öncü bir nükleer fizikçi ve atom savaşı çağını başlatan Manhattan Projesi'nin kurucu ortaklarından. Çalışmasının sebep olduğu sayısız ölümden dolayı dehşete düşerek ıstırap içindeki beynini hayatı uzatmaya adanmıştı.⁹

1950'lerde ve 60'larda radyasyonun insan DNA'sı üzerindeki etkileri insanların zihninde çok canlıyken yaşlanmaya mutasyon birikiminin neden olduğu fikri biliminsanları ve toplum tarafından benimsendi. Ancak her ne kadar radyasyonun hücrelerimizde her türlü soruna neden olabileceğini kesin olarak bilsek de yaşlanma sırasında gözlemlediğimiz belirti ve semptomların sadece bir kısmına sebep olması,¹⁰ bunu herkesin üzerinde hemfikir olduğu bir teori olmaktan alıkoydu.

1963'te İngiliz biyolog Leslie Orgel, DNA kopyalama işlemi sırasında yapılan hataların, kopyalamayı yapan protein düzeneği de dahil olmak üzere genlerde mutasyonlara yol açtığını varsayan "Hata Felaketi Hipotezi" ile tartışmaya katıldı. Hipoteze göre süreç, benzer süreçleri giderek daha fazla kesintiye uğratarak yok olana kadar bir kişinin genomunu hatalı bir şekilde kopyalar.¹¹

Szilard'ın radyasyona odaklandığı dönemde, *Shell Oil*'de kimyager olarak çalışan Denham Harman da farklı bir şekilde olsa da atomik seviyede bir hipotez üzerine çalışıyordu. Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirmek için işine ara verdiğinde, özellikle serbest radikallerin en çok üretildiği mitokondrilerde olmak üzere oksidasyon yoluyla DNA'ları bozan, hücreler içinde dolaşan eşleşmemiş elektronların DNA'ları bozmasıyla ilgili çalışmaya atılmıştı. Harman'ın bu çalışmaları, DNA'ların bozulmasıyla ilgili bir hipotez olarak kabul edildi. Harman'ın bu çalışmaları, DNA'ların bozulmasıyla ilgili bir hipotez olarak kabul edildi. Harman'ın bu çalışmaları, DNA'ların bozulmasıyla ilgili bir hipotez olarak kabul edildi.

“Yaşlanmanın Serbest Radikal Teorisi” ile ortaya çıktı.¹² Harman hayatının büyük bir bölümünü teoriyi test ederek geçirdi.

2013 senesinde Harman ailesi ile tanışma onuruna eriştim. Eşi bana, Profesör Harman’ın hayatının büyük bölümünde serbest radikallerden kurtulmak için yüksek dozlarda alfalipoik asit kullandığını söyledi. Doksanlarına kadar nefes almaksızın çalıştığını düşünürsek sanırım en azından zararı dokunmamış.

1970 ve 80’ler boyunca, Harman ve yüzlerce diğer araştırmacı antioksidanların hayvanların ömürlerini uzatıp uzatmadığını test ettiler. Genel anlamda sonuçlar hayal kırıklığıydı. Her ne kadar Harman, *bütilhidroksitoluene*’ni besin takviyesi olarak ekleyerek kemirgenlerde ortalama yaşam süresini artıran bazı başarılar elde etse de hiçbir çalışma *maksimum* yaşam süresini artıramadı. Başka bir deyişle, deney hayvanlarından bir kısmının ortalama birkaç hafta daha uzun yaşadığı deneyimlense de hayvanların hiçbirisi bireysel uzun yaşam rekoru kırmadı. O zamanlardan beri bilim, antioksidan zengini bir diyetin sağlayabileceği olumlu sağlık etkilerinin vücudun yaşlanmaya karşı doğal savunmasını uyarmaktan kaynaklandığını, antioksidan aktivitenin kendisinin bir sonucu olmadığını, serbest radikalleri ortadan kaldıran enzimlerin üretimini artırdığını göstermiştir.

Alışkanlıkları bırakmak ne kadar zorsa serbest radikal fikri de eroin gibidir. Bu teori, alanımızdaki biliminsanları tarafından on yıldan daha uzun bir süre önce çürütüldü ancak yine de sözcülüğü 3 milyar dolarlık küresel bir endüstriyi besleyen ilaç ve içecek tedarikçileri tarafından yaygın bir şekilde sürdürülüyor.¹³ Reklamların etkisiyle Amerikalıların %60’ından fazlasının hâlâ antioksidan etkisi olan yiyecekleri ve içecekleri araması hiç de şaşırtıcı değil.¹⁴

Serbest radikaller mutasyonlara sebep olur. Kesinlikle olurlar. Mutasyonları, özellikle dış dünyaya¹⁵ maruz kalan hücrelerde ve yaşlı bireylerin mitokondriyal genomlarında bolca bulabilirsiniz. Mitokondriyal bozulma kesinlikle yaşlanmanın bir işaretidir ve zenginlerde de yaşlılarda da bozulduğuna şüphe yoktur. Ancak

özellikle nükleer genomdaki mutasyonların tek sebep olarak kabulü, gittikçe artan sayıda, aksini söyleyen kanıtla çelişir.

Arlan Richardson ve Holly Van Remmen, San Antonio'daki Texas Üniversitesi'nde on sene boyunca, artan serbest radikal hasarının veya mutasyonların farelerde yaşlanmaya yol açıp açmadığını test ettiler; bir etkisini bulamadılar.¹⁶ Benim laboratuvarımda ve diğerlerinde, yaşlı farelerde mitokondrinin işlevini eski hâline getirmenin şaşırtıcı derecede basit olduğu kanıtlandı, bu da yaşlanmanın büyük bir kısmının mitokondriyal DNA'daki mutasyonlardan kaynaklanmadığını gösteriyor, en azından yaşamın geç zamanlarına kadar.¹⁷

Her ne kadar yaşlanmada nükleer DNA mutasyonlarının rolü hâlâ konuşulsa da tüm bu teorileri yalanlayan ve reddetmesi çok zor olan bir gerçek var.

İşin garip yanı, 1960 yılında, bir insan hücresinin nasıl klonlanacağını keşfederek kendi teorisinin çöküşünü başlatan kişi Szilard'dı.¹⁸ Klonlama, mutasyonların yaşlanmaya neden olup olmadığı konusunda bize önemli ipuçları verir. Şayet yaşlanmanın sebebi, yaşlı hücrelerin çok önemli genetik bilgileri yitirmesi olsaydı yaşlı hayvanlardan yenilerini kopyalamak mümkün olmazdı. Klonlar yaşlı doğardı.

Klonlanmış hayvanların erken yaşlandığı bilgisi tamamen bir yanlış anlamadır. Buna rağmen konu medyada geniş çapta işlendi ve hatta Ulusal Sağlık Enstitüleri web sitesinde öyle olduğu yazıyor.¹⁹ Evet, Edinburgh Üniversitesi Roslin Enstitüsü'nden Keith Campbell ve Ian Wilmut tarafından yaratılan ilk klonlanmış koyun olan Dolly'nin normal yaşam süresinin sadece yarısı kadar yaşadığı ve ilerleyen bir akciğer hastalığından öldüğü doğru. Ancak kalıntıları üzerinde yapılan kapsamlı analizler erken yaşlanma belirtisi göstermedi.²⁰ Bu arada klonlanan ve normal, sağlıklı bir yaşam sürdüğü kanıtlanan hayvan türlerinin listesi artık keçileri, koyunları, fareleri ve inekleri içeriyor.²¹

Nükleer transferin klonlamada işe yaraması nedeniyle, yaşlanmanın nükleer DNA'daki mutasyonlardan kaynaklanmadığını

kesin olarak söyleyebiliriz. Elbette, vücuttaki bazı hücrelerin mutasyona uğramaması ve başarılı klonları oluşturanların bu hücreler olması mümkündür. Yine de bu pek olası görünmemektedir. En basit açıklama, yaşlı hayvanların tamamen yeni, sağlıklı bir hayvan oluşturmak için gerekli tüm genetik bilgileri muhafaza etmeleri ve bu mutasyonların yaşlanmanın birincil nedeni olmamasıdır.²²

Teorilerinin zamana yenik düşmesi, parlak araştırmacıların değerini kesinlikle düşürmez. Çoğu bilimsel teorinin ve zaman içinde belki de hepsinin başına gelen budur. Thomas Kuhn, *Bilimsel Devrimlerin Yapısı* adlı kitabında bilimsel keşfin, öngörülebilir evrimsel aşamalardan geçtiğine ve hiçbir zaman tamamlanmadığına dikkat çekti. Bir teori, dünya hakkında daha önce açıklanamayan gözlemleri açıklamayı başardığında, biliminsanlarının daha fazlasını keşfetmek için kullanabileceği bir araç hâline gelir.

Bununla birlikte, kaçınılmaz olarak, yeni keşifler, teorinin cevaplayamadığı yeni sorulara yol açar ve bu sorular daha fazla soru doğurur. Kısa süre sonra model, kriz moduna girer ve biliminsanları teorinin açıklayamayacağı konuları ufak dokunuşlarla açıklamaya uğraşırken tıkanır kalır.

Kriz modunun bilimde her zaman büyüleyici bir zaman olmasına rağmen, önceki neslin kendini savunmaya çabalamasına karşı yeni neslin giderek artan kuşkularını çıkarmasını izlemek yüreği zayıf insanlara göre değildir. Ancak, önceki modelden daha fazlasını açıklayabilen yeni bir fikir birliğinin sebep olduğu paradigma kayması, kaosu sonlandırır.

On sene kadar önce, yaşlanma alanındaki önde gelen biliminsanlarının üzerinde uzlaştıkları, “yaşlanmanın sebebinin tek bir faktör olmadığı” fikri, yeni bir model olarak tam da bunu sağladı.

Bu daha incelikli bakış açısına göre, yaşlanma ve beraberinde gelen hastalıklar, yaşlanmanın birden çok göstergesinin sonucudur:

* Thomas S. Kuhn, *Bilimsel Devrimlerin Yapısı*, çev. Nilüfer Kuyaş, Kırmızı Yayınları, İstanbul, 2012, 8. baskı (edn) - <https://rantey.org>

- DNA hasarının neden olduğu genom dengesizliği
- Koruyucu kromozom başlıklarının yani telomerlerin aşınması
- Hangi genlerin açılıp kapatılacağına karar veren epigenomdaki değişiklikler
- Proteostaz olarak da bilinen, sağlıklı protein bakımının bozulması
- Metabolik değişikliklerin sebep olduğu kuralsız besin algılaması
- Mitokondrial disfonksiyon
- Sağlıklı hücrelerin inflamasyonuna sebep olan yaşlanmış, zombi benzeri hücrelerin birikmesi
- Kök hücrelerin tükenmesi
- Hücrelerarası iletişimdeki değişiklikler ve inflamatuvar moleküllerin üretilmesi

Sonunda araştırmacılar biraz da ihtiyatla bir sonuç üzerinde birleştiler: Bu göstergelere odaklanırsan yaşlanmayı yavaşlatabilirsin. Yaşlanmayı yavaşlatabilirsen, sebep olduğu hastalıkları önlersin. Hastalıkları önlersen ölümü ertellersin.

Diğer birçok hücre türüne dönüşme potansiyeline sahip kök hücreleri ele alalım: Bu farklılaşmamış hücrelerin yıpranmasını önleyebilirsek, hasarlı dokuları iyileştirmek ve her türlü hastalıkla savaşmak için gerekli olan tüm farklılaşmış hücreleri üretmeye devam edebilirler.

Günümüzde, kök hücre tedavilerinin en yaygın kullanım şekli olan kemik iliği naklinin doku ret oranları anlamlı şekilde düşüyor ve kök hücreler artritli eklemlerde, tip 1 diyabette, görme kaybında ve nörodejeneratif hastalıklar olan Alzaymır ve Parkinson hastalıklarında tedavi olarak kullanılıyor. Bu kök hücre bazlı girişimler, hastaların hayatına seneler katıyor.

Ya da bölünme becerilerinin sonuna gelmiş ama ölmeyi reddeden Üretilmiş P-DfY kütüp yarak çapıesindeki hücrelerin

inflamasyonuna sebep olan yaşlı hücreleri ele alalım: Bu yaşlı hücrelerin kökünü kazıyabilir veya birikmelerini önleyebilirsek dokularımızı daha uzun süre daha sağlıklı tutabiliriz.

Aynı şey, telomer kaybı ile mücadele için, proteostaz mekanizmasındaki bozukluklar için ve tüm diğer göstergeler için de geçerlidir. Her biri belli bir zamanda, ayrı ayrı mücadele edilerek sağlıklı yaşam süremizi uzatmada bize yardımcı olabilir.

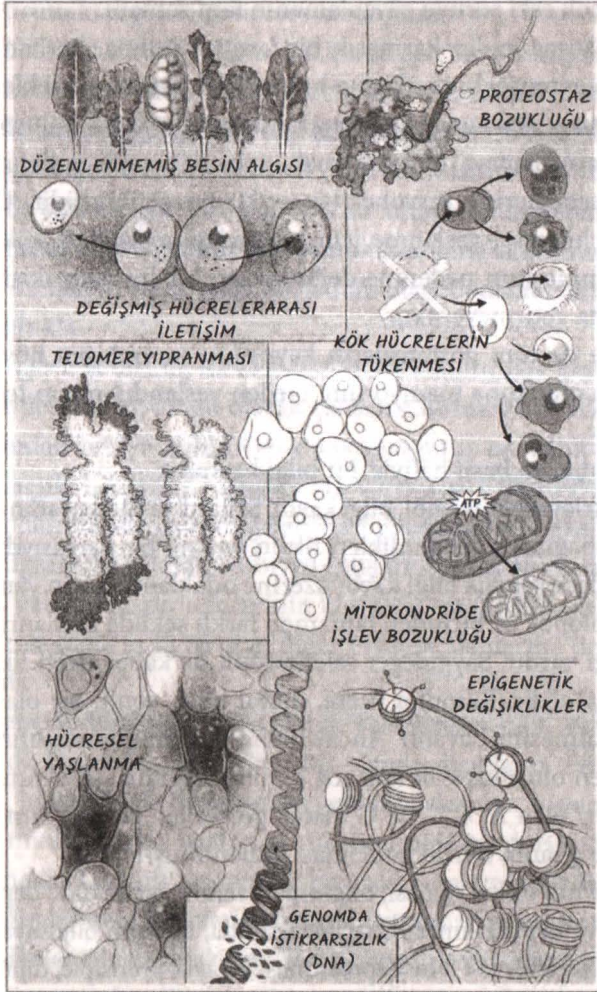
Geride bıraktığımız çeyrek yüzyıl boyunca araştırmacılar bu göstergelerin her biriyle mücadele etmek için gittikçe artan bir çaba gösterdiler. Yaşlanma ile ilgili acıyı ve ıstırapı hafifletmenin en iyi yolunun bu olduğu konusunda ortak bir fikir birliği sağlandı.

Tamamlanmamış olsa da bu gösterge listesinin, daha uzun ve daha sağlıklı yaşamlar için oldukça güçlü bir taktik kılavuzun başlangıç safhası olduğuna şüphe yok. Bu göstergelerden herhangi birini yavaşlatmayı amaçlayan müdahaleler, hayatımıza birkaç sağlıklı yıl katabilir. Hepsiyle mücadele etmek için çözüm bulabilirsek, sonuç büyük oranda uzamış bir *ortalama* yaşam süresi olabilir.

Maksimum sınırı aşma konusuna gelirsek? Sadece bu göstergelere çare bulmak yeterli olmayabilir.

Ancak günümüzde bilim, yüzlerce yıllık bilgi birikimi, her gün on binlerce potansiyel ilacı analiz eden robotları, günde milyonlarca geni okuyan sekanslama (dizileme) cihazları ve on yıl önce hayal bile edilemeyecek hızlarda trilyonlarca baytlık veriyi işleyebilen bilgisayarlar sayesinde her zamankinden daha hızlı ilerliyor. Onlarca yıl boyunca uğraşılan yaşlanma teorileri artık daha kolay test edilir ve yürütülebilir hâle geldi.

Başlangıç safhasında olmasına rağmen yeni bir düşünce modeli geliyor. Bir kez daha, kendimizi kaos döneminin içinde bulduk; göstergelerin, yaşlanmanın ve onun sayısız semptomunun doğru göstergeleri olduğundan kuşku duymuyoruz ancak göstergelerin neden ortaya çıktığını açıklayamıyoruz.



YAŞLANMANIN BELİRTEÇLERİ. Biliminsanları yaşlanma ile ilgili sekiz veya dokuz gösterge tanımladılar. Birine müdahale ettiğinizde yaşlanmayı yavaşlatabilirsiniz. Hepsine müdahale ettiğinizde yaşlanmayabilirsiniz.

Bu çok eski soruyu cevaplamanın tam zamanı.

Yaşlanma kadar karmaşık bir konu bir yana, herhangi bir konuya evrensel bir açıklama bulmak bir gecede gerçekleşmez. Yaşlanmayı açıklamaya çalışan herhangi bir teori, yalnızca bilimsel araştırmaya dayanmamalı, aynı zamanda yaşlanmanın temel sebeplerine rasyonel bir açıklama getirmelidir. Örnek olarak, hücresel yaşlanma için bir neden açıklarken kök hücre tükenmesinin nedenine değinmeyen bir hipotez, ikisine de açıklama getirmeyecektir.

Yine de tüm göstergelerin kaynağını tanımlayan böyle bir cevabın olduğuna inanıyorum. Neden yaşlandığımızın *tekil* bir sebebi.

Yaşlılık, en basit hâliyle, bir bilgi kaybıdır.

Hatırlayacağınız gibi, bilgi kaybı, Szilard ve Medawar'ın birbirinden bağımsız geliştirdikleri fikrin önemli bir parçasıydı. Ancak, sadece *genetik* bilgi kaybı üzerine odaklandığı için yanlıştı.

Biyolojide birbirinden tamamen farklı şekilde kodlanmış iki tür bilgi vardır. Saygıdeğer seleflerimin de kabul ettiği ilk bilgi türü *dijital*'dir. Bilindiği üzere, dijital bilgi, sonlu bir olası değerler kümesine dayanır. Ancak bizim durumumuzda sınırlar ve birlerden oluşmuş ikili kod söz konusu değildir. DNA'nın nükleotidleri olan A, T, C, ve G olarak gösterilen adenin, timin, sitozin ve guanin dörtlü kodlaması kullanılmıştır.

DNA'nın dijital olması, bilginin güvenilir bir şekilde depolanmasını ve kopyalanmasını sağlar. Aslında, bilginin bilgisayar belleğinde veya bir DVD'de depolanması ile aynı prensiple, dijital bilgi DNA'da muazzam bir doğrulukla tekrar tekrar kopyalanabilir.

DNA aynı zamanda dayanıklıdır. İlk laboratuvar deneyimimde, bu "yaşam molekülünün" kaynar suda saatlerce hayatta kalabildiğini görünce büyük bir şok yaşamıştım. Kırk bin senelik Neandertal'den tekrar kopyalanabilmesi ise heyecanımı en üst seviyeye çıkarmıştı.²³ Dijital depolamanın avantajları, nükleik asit zincirlerinin neden dört milyar yıldır biyolojik depolama molekülü olarak kullanılarak devam ettiriliyor.

Vücuttaki diğer bilgi tipi ise *analog*'dur.

Vücuttaki analog bilgiler hakkında pek bir şey duymuyoruz. Bunun nedeni, her ne kadar genetikçiler tarafından üretilen bitkilerde fark edilen genetik dışı tuhaf etkilerin ilk tanımlamaları analog olsa da bunlara nadiren bilgi tanımlaması verildiği, kısmen de bilimde görece daha yeni bir anlayış olduğu içindir.

Analog bilgiler, günümüzde genetik yollarla aktarılmayan kalıtsal özellikleri ifade eden epigenom olarak adlandırılmaktadır çoğunlukla.

Epigenetik terimi, ilk olarak 1942'de Cambridge Üniversitesi'nde gelişim biyoloğu olarak çalışan Conrad H. Waddington tarafından ortaya atıldı. Geride bıraktığımız on yıllık süreçte, epigenetik teriminin anlamı Harvard Tıp Fakültesi'nde benim bölümümde çalışan geleneksel genetikçileri hayal kırıklığına uğratacak şekilde embriyo gelişimi, gen anahtarı ağları ve DNA paketlenme proteinlerinin kimyasal modifikasyonları gibi kalıtımla daha az ilgisi olan diğer biyoloji alanlarına doğru genişledi.

Genetik bilginin DNA olarak saklanması gibi, epigenetik bilgi de *kromatin* adı verilen bir yapıda depolanır. Hücredeki DNA, hücre içinde düzensiz bir şekilde dolaşmaz, *histon* adı verilen minik protein toplarının üzerine sarılmış durumdadır. İp üzerindeki boncuklara benzer bu yapı, garaj yolunuzda sarmal bir yığın hâlinde öbeklenen bahçe hortumunuzu andırır biçimde halkalar oluşturmak için kendi kendine bir araya gelir. Bir kromozomun her iki ucundan tutarak halat çekme oyunu oynayacak olsaydınız, binlerce histon proteini barındıran yaklaşık iki metre uzunluğunda bir DNA dizisi elde ederdimiz. DNA'nın bir ucunu bir elektrik prizine takıp histonların yanıp sönmelerini sağlayabilseydiniz, sadece birkaç hücre ile evinizi yılbaşı aydınlatmaları ile ışıklandırabilirdiniz.

Antik *M. superstes* ve günümüz mantarları gibi basit türlerde, epigenetik bilginin depolanması ve aktarılması farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Bu mekanizmaların anlaşılması, epigenetik bilginin depolanması ve aktarılmasıyla ilgili olarak

önemlidir. Karmaşık yaşam formları için ise şarttır. Karmaşık yaşam formları derken, birkaç taneden fazla hücreden oluşan organizmaları kastediyorum: balçık küfü, denizanası, solucanlar, meyve sinekleri ve tabii ki bizim gibi memeliler. Epigenetik bilgi, tek bir dölllenmiş yumurtadan 26 milyar hücreye sahip bir yenidoğanın oluşumuna yön veren ve vücudumuzda yer alan genetik olarak benzer hücrelerin binlerce farklı modaliteye dönüşmesine izin veren şeydir.²⁴

Şayet genom bilgisayar olsaydı, epigenom için yazılım kısmı olurdu.

Yeni bölünmüş hücrelere, beyindeki nöronlarda ve bazı bağışıklık hücrelerinde olduğu gibi, ne tip hücrelere dönüşmeleri gerektiğini ve bazen on yıllar boyunca ne tip hücreler olarak kalmaları gerektiği konusunda talimat verir.

Bu nedenle, bir nöron günün birinde deri hücresi gibi davranmaz ve bölünen bir böbrek hücresi, iki karaciğer hücresine dönüşmez. Epigenetik bilgi olmadan, mevcut hücreler ve yeni oluşanlar kolayca kimliklerini kaybederdi. Kimliğini kaybeden dokular ve organlar, yetersizlik baş gösterene kadar yavaş yavaş işlevini yitirirdi.

Dünyanın başlangıcında var olan ılık havuzlarda, dijital kimyasal sistem genetik verinin uzun süreli korunmasının en iyi yoluydu. Ancak çevresel koşulların kaydedilmesi ve uygun yanıtların verilmesi için bilginin depolanmasına da ihtiyaç vardı ve bu en iyi analog yapıda gerçekleşebilirdi. Analog verilerin bu iş için daha üstün olmasının sebebi, hücre içi veya dışındaki ortam gerektirdiğinde görece daha kolay bir şekilde ileri veya geriye dönük değiştirilebilir olmasıdır. Buna ilave olarak, daha önce karşılaşılmamış koşullara karşı geliştirilen cevaplar dahil, neredeyse sınırsız sayıda olası değeri depolayabilirler.²⁵

Sınırsız sayıda olası değer, birçok müzik meraklısının hâlâ analog kayıt sistemlerinin zengin seslerini tercih etmelerinin nedenidir. Ancak analog cihazların taşıyabileceği büyük

bir dezavantajı vardır. Analogdan dijitalle geçmemizin nedeni de budur. Dijitalden farklı olarak, analog bilgi zamanla eksilir; manyetik alanların, yerçekiminin, kozmik ışınların ve oksijen gibi kuvvetlerin kurbanı olur. Daha da kötüsü, bilgiler kopyalanırken kaybolur.

Hiç kimse bilgi kaybı sorunundan, Boston Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden (MIT) bir elektrik mühendisi olan Claude Shannon kadar etkilenmedi. 2. Dünya Savaşı esnasında yaşamış olan Shannon, "gürültünün" analog radyo yayınlarına karışmasının nasıl hayatlara mal olabileceğini birinci elden biliyordu. Savaştan sonra, çoğu kişinin Bilgi Teorisi'nin temeli olduğu üzerine hemfikir olduğu, bilginin nasıl korunacağına dair "İletişimin Matematiksel Teorisi" adlı kısa ama kapsamlı bir bilimsel makale yazdı. Bizi şu anda içinde yaşadığımız dijital, kablosuz dünyaya yönlendiren bir çalışma varsa, o da bu makaledir.²⁶

Shannon'un birincil önceliği, tabii ki, iki nokta arasındaki elektronik ve radyo iletişiminin sağlamlığını artırmaktı. Çalışmalarının daha da önemli bölümü olan bilginin korunması ve geri yüklenmesinin, yaşlanmaya uyarlanabileceğine inanıyorum.

Eski bir DVD oynatıcısının biyolojik eşdeğeri olduğumuz iddiası cesaretinizi kırmasın. Aslında bu iyi bir haber. Szilard, yaşlanmaya neden olan mutasyonlar konusunda haklı çıkmış olsaydı, bunu kolayca çözemezdik çünkü bilgi yedeklenmesizin kaybedildiğinde, geri döndürülmesi mümkün değildir. İsterseniz bunu DVD'sinin bir parçası kırılmış yine de içeriği oynatmaya veya geri yüklemeye çalışan birine sorun: Kaybolan veri kaybolmuştur.

Ama, *çizilmiş* bir DVD'deki bilgiyi genellikle kurtarabiliriz. Ve eğer haklıysam, benzer bir süreç ile yaşlılığı geriye çevirebiliriz.

Klonlamanın harika bir şekilde kanıtladığı gibi, yaşlandığımızda bile hücrelerimiz gençlikteki dijital bilgilerini korur. Tekrar gençleşebilmek için çizikleri giderecek bir cila bulmalıyız.

Bunun mümkün olduğuna inanıyorum.

HER AMACA UYGUN BİR ZAMAN

Yaşlanmanın bilgi teorisi, uzak atalarımızdan miras aldığımız “ilkel hayatta kalma devresi” ile başlar.

Tahmin edebileceğiniz gibi, zamanla devre gelişti. Örnek olarak, memelilerdeki hayatta kalma devresi, ilk kez *M. superstes*’te ortaya çıkanlar gibi birkaç genden oluşmamıştır. Biliminsanları, genomumuz içinde iki düzineden fazlasını buldular. Meslektaşlarımdan çoğu, birçok organizmada hem ortalama hem de maksimum yaşam sürelerini uzatma yeteneği gösterdikleri için bunları “uzun ömür genleri” olarak adlandırıyorlar. Ancak bu genler sadece hayatı uzatmakla kalmaz, aynı zamanda daha sağlıklı hâle getirir, bu yüzden “canlılık genleri” olarak da düşünülebilirler.

Bu genler, birlikte hareket ederek vücudumuzda bir gözetim ağı oluşturur. Kan dolaşımına aktardıkları proteinler ve kimyasallarla farklı hücrelerde ve organlarda bulunan bu genler birbiriyle iletişim kurar, ne yediğimizi, ne kadar egzersiz yaptığımızı ve günün hangi saati olduğunu izleyerek gerekli müdahaleleri yaparlar. İşler zorlaştığında bize yavaşlamamızı, kolaylaştığında ise hızla büyümemizi ve çoğalmamızı söylerler.

Artık bu genlerin var olduğunu ve çoğunun ne yaptığını bildiğimize göre, bilimsel keşif bize onları inceleme, potansiyellerini hayal etme ve bizim için farklı şekillerde çalışmaya zorlamak gibi işler için kullanma fırsatı verdi. Hem doğal veya sentetik molekülleri kullanarak, hem basit veya karmaşık teknolojileri kullanarak hem de yeni ve eski bilgilerimizi kullanarak onları okuyabilir, başaşağı çevirebilir ve hatta tamamen değiştirebiliriz.

Üzerinde çalıştığım uzun ömür genleri, ilk olarak maya *SIR2* geninde keşfedilen genler olup “sirtuin” olarak adlandırılıyor. Memelilerde *SIRT1*’den *SIRT7*’ye kadar yedi değişik sirtuin vardır ve bunlar vücuttaki hemen her hücrede bulunur. Araştırmama başladığımda, sirtuinler henüz bilimsel olarak gerçeklik kazanmamıştı. Şimdilerde, bu gen ailesi, tıbbi araştırma ve ilaç geliştirme çalışmalarının ön saflarında yer alıyor.

M. superstes organizmasındaki B geninin soyundan gelen histonlardan ve diğer proteinlerden asetil etiketlerini ayırarak DNA'nın paketlenmesini değiştiren, gerektiğinde genleri kapatıp açabilen enzimlerdir. Bu kritik epigenetik düzenleyiciler, hücrel kontrol sistemlerinin en tepesinde yer alıp ürememizi ve DNA'mızın onarımını kontrol ederler. Maya üzerinde yaşadıkları günlerden bu yana geçen birkaç milyar yıllık gelişimin ardından, sağlığımızı, zindeliğimizi ve hayata tutunmamızı kontrol etmek için evrimleştiler. Ayrıca *nikotinamid adenin dinükleotid* veya NAD adı verilen bir moleküle ihtiyaç duyacak şekilde geliştiler. İlerleyen bölümlerde göreceğimiz gibi, yaşlandıkça karşımıza çıkan NAD kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan sirtuin aktivitesindeki düşüşün, gençlikte değil ama yaşlılıkta vücudumuzun hastalık geliştirmesinin birincil nedeni olduğu düşünülüyor.

Onarım zamanlarında üremeyi durduran sirtuinler, stres zamanlarında vücudumuza "sıkı çalışmasını" emreder ve bizi diyabet ve kalp hastalığı, Alzaymır ve osteoporoz (kemik erimesi) hatta kanser gibi yaşlanmanın sebep olduğu belli başlı hastalıklara karşı korurlar. Ateroskleroz, metabolik bozukluklar, ülseratif kolit, artrit ve astım gibi hastalıkları tetikleyen kronik, hiperaktif inflamasyonu bastırırlar. Hücre ölümünü önledikleri gibi, hücrenin enerji kaynağı olan mitokondriyi güçlendirirler. Kas kaybı, kemik erimesi ve sarı nokta hastalığı ile savaşır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, sirtuinleri etkinleştirmenin DNA onarımını hızlandırmada, hafızayı iyileştirmede, egzersiz dayanıklılığını artırmada ve yediklerine bakılmaksızın farelerin zayıf kalmasında etkisi olabileceğini göstermiştir. Araştırmacılar, bu sonuçları *Nature*, *Cell* ve *Science* gibi hakemli bilim dergilerinde yayınlanan makalelerde ortaya koydular.

Sirtuinler tüm bunları oldukça basit bir programa, hayatta kalma devresindeki harika B genine dayalı olarak yaptıkları için manipülasyona diğer birçok uzun ömür geninden daha

yatkındırlar. Görünüşe göre sirtuinler, milyarlarca yıl boyunca yaşamın varlığını ve gelişimini sağlamak için genetik yapımızın özellikle sıkıntılı zamanlarda kendini nasıl koruduğunu anlamının anahtarını sunuyorlar.

Sirtuinler, bildiğimiz tek uzun ömür genleri değil. Üzerinde çalışılmış iki gen dizisi daha bulunuyor. Bunlar da benzer roller üstleniyorlar ve daha uzun ve daha sağlıklı yaşamlar sunabilecek şekilde manipüle edilebildikleri kanıtlandı.

Bunlardan biri "*target of rapamisin*" (rapamisinin hedefi) veya TOR olarak adlandırılan, büyümeyi ve metabolizmayı düzenleyen bir protein kompleksidir. Araştırmacılar, TOR'u da (memelilerde mTOR olarak adlandırılır) aynı sirtuinler gibi, araştırdıkları her organizmada buldular. mTOR aktivitesi de sirtuinler gibi besinler tarafından hassas bir şekilde düzenlenir. Ve mTOR, aynı sirtuinler gibi, stres zamanlarında hücreleri yavaşlatarak DNA onarımı, yaşlanan hücrelerin sebep olduğu inflamasyonun azaltılması ve muhtemelen en önemli işlevi olan eski proteinlerin sindirilmesi gibi aktiviteleri tetikleyerek hayatta kalmayı destekler.²⁷

Her şey yolunda gittiğinde TOR, hücre büyümesinin ana itici gücüdür. Kullanılabilir amino asit miktarını algılar ve yanıt olarak ne kadar protein oluşturulacağını belirler. Bununla birlikte, engellendiğinde, hücreleri yavaşlamaya iter; daha az bölünmeye ve enerjiyi koruyup yaşamı uzatmak için eski hücresel bileşenleri yeniden kullanmaya zorlar. Bu sürece *otofaji* adı verilir. Yeni bir araba almak yerine, eski bir arabayı tamir etmek için hurdalıkta parça aramaya benzer. Atalarımız bir mamutu avlamakta başarısız olup daha az proteinle yetinmek zorunda kaldıklarında, hayatta kalmalarını sağlayan, mTOR'un kapatılmasıydı.

Diğer yol, düşük enerji seviyelerine yanıt verecek şekilde gelişen, AMPK olarak bilinen metabolik bir kontrol enzimidir. Hemen bütün türlerde yüksek oranda korunmuştur. Aynı sirtuinler ve TOR'da olduğu gibi, onu nasıl kontrol edeceğimiz konusunda çok şey öğrendik.

Bu savunma sistemlerinin hepsi, biyolojik stres faktörlerine cevap olarak aktifleşirler. Bazı stresörler belirgin olarak, üstesinden gelinemeyecek kadar büyüktür. Bir salyangozun üzerine basarsanız, yaşamı sonlanır. Akut travmalar ve kontrol edilemeyen enfeksiyonlar, bir organizmayı *yaşlanmasına* izin vermeden öldürür. Bazen, çok sayıda DNA kırığının sebep olduğu bir hücre içi stres, üstesinden gelinmesi zor bir durumdur. Hücre, mutasyona sebep olmadan kısa sürede kırıkları onarsa bile epigenetik düzeyde bilgi kaybı yaşanır.

Bunun dışında, önemli olduğunu düşündüğüm başka bir durum var; belirli egzersiz türleri, aralıklı oruç, düşük proteinli diyetler, sıcak ve soğuk ıslara maruz kalma gibi, hücreye zarar vermeden uzun ömür genlerini harekete geçiren birçok stres faktörü vardır (bunu 4. bölümde tartışacağız). Buna *hormez* adı verilir.²⁸ Hormez, özellikle kalıcı bir hasara neden olmaksızın tetiklendiğinde organizmalar için genel anlamda iyidir. Ve genler aktive edildiğinde oluşan düşük dozlu stres, sistemin geri kalanının yavaşlamasını, bu da biraz daha uzun süre dayanmasını, korunmasını ve yaşamasını sağlar. Bu durumu, uzun yaşamın başlangıcı olarak kabul ediyoruz.

Bu yaklaşımları tamamlayan, hormez-taklitçisi moleküllerdir. Geliştirilmekte olan bazı ilaçlar ve halihazırda raflarda olan en az iki ilaç, *hiçbir* zarar vermeden vücudun savunmasını etkinleştirebilirler. Bunu, savaş birliklerini ve istihkamları savaş olmaksızın sahaya sürmesine sebep olan, Pentagon'a yapılmış bir telefon şakasına benzetebiliriz. Bu şekilde, egzersiz ve aralıklı oruç tutmanın faydalarını tek bir hapla taklit edebiliriz (bunu 5. bölümde tartışacağız).

Tüm bu genetik yolları kontrol etme yeteneğimiz, tıp dünyasını ve günlük yaşam şeklimizi kökten dönüştürecek. Hatta, türümüzü tanımlama şeklimizi değiştirecek.

Ve evet, kulağa nasıl geldiğini biliyorum. O hâlde nedenini açıklamama izin verin.

ÇILGIN PIYANİST

15 NİSAN 2003'TE, DÜNYA GENELİNDE GAZETELER, TELEVİZYON PROGRAMLARI VE İNTERNET SİTELERİ haberi bir ağızdan yaydılar: İnsan genomunun haritalanması tamamlandı!

Haberlerde önemli bir eksik vardı: İnsan genomunun haritalanması gerçekte tamamlanmamıştı. Gen sekansında derin boşluklar vardı.

Bu, ana akım haber medyasının şişirme bir haberi değildi. *Science* ve *Nature* gibi son derece saygın bilim dergileri de hemen hemen aynı hikâyeyi anlattı. Diğer taraftan biliminsanlarının çalışmalarını abarttığı bir durum da değildi. Gerçek şu ki, on üç yıl süren, 1 milyar dolar harcanan projeye katılan çoğu araştırmacı, zamanın teknolojisi de göz önüne alındığında, DNA'mızdaki 3 milyar çift sarmalın her birini tanımlamaya ancak olabildiğince yaklaştığımızı kabul ettiler.

Genel anlamda, tekrarlayan nükleotidlerin üst üste binen kısımlarından oluşan genomun eksik bölümleri önemsiz bulundu. Bunlar, bir zamanlar "çöp DNA" olarak alay edilen, günümüzde biraz daha saygı gördüğü hâlde hâlâ "kod barındırmayan" kabul edildiği için görmezden gelinen yaşam kodu alanlarıydı. Zamanın en iyi biliminsanlarının çoğu bu bölgeleri, yüz binlerce yıl önce genoma bağlanan ölü otostopcu virüslerin kalıntılarından oluşan, geçmişteki genomların hayaletleri olarak tanımladı. Bu çalışma sonucunda, bizi biz yapan şeylerin

büyük ölçüde tanımlandığı ve bizi insan yapan şeyin ne olduğuna dair anlayışımızı daha ileri götürmek için ihtiyacımız olan bilgilere sahip olduğumuz düşünülüyordu.

Halbuki, bazı tahminlere göre, hesaba alınmayan tüm bu genetik materyal, toplam genomun %69'unu oluşturuyor.¹ Hatta bazı biliminsanları, içinde yaşlanma ile ilgili bölümlerin de olduğu, “kod barındırdığı” kabul edilen bölgelerin %10'unun kodunun henüz çözülmediğine inanıyor.²

2003'ten bu yana geçen kısacık sürede, ünü adının önüne geçmiş çift sarmalın içinde, sadece haritalamadığımız diziler olduğunu değil, aynı zamanda bu dizilerin hayatlarımız için gerekli olduğunu keşfettik. Aslında, genleri tespit etmek için kullanılan orijinal algoritmalar, üç yüz baz çiftinden daha kısa olan genleri göz ardı etmek amaçlı yazıldığından, binlerce dizi tespit edilememişti. Gerçekte, genler yirmi bir baz çifti kapsayacak kadar kısa olabilir ve günümüzde genomun her yerinde yüzlerce-sini keşfediyoruz.

Bu genler özel proteinler yaratmaları için hücrelerimize talimat verir. Bu proteinler, insan biyolojisini ve yaşanmış deneyimleri oluşturan süreçlerin ve özelliklerin yapıtaşlarıdır. DNA'mızın eksiksiz dizilimini tanımlamaya yaklaştıkça, varoluşumuzu kontrol eden genlerin gerçek bir “haritasına” sahip olmaya yaklaşıyoruz.

Yine de, gerçekten eksiksiz bir koda sahip olduğumuzda bile, bulamayacağımız bir şey var.

Bir yaşlanma geni bulamayacağız.

Yaşlanmanın *semptomlarını* etkileyen genler bulduk. Yaşlanmaya karşı vücudun savunmasını kontrol eden ve böylece doğal, farmasötik ve teknolojik müdahaleler yoluyla yaşlanmayı yavaşlatan çözümler sunan uzun ömür genleri bulduk. Ancak 1970'lerde keşfedilen ve bize kanserle savaşmak için iyi bir hedef sunan onko-genlerin aksine, yaşlanmaya neden olan ayrı bir gen tanımlayamadık. Ve tanımlayamayacağız.

Çünkü genlerimiz yaşlanmaya sebep olacak şekilde evrimleşmedi.

BİRA MAYASI

Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'ni formüle etmem çok uzun vaktimi aldı. Bu çalışmamın kökleri azımsanmayacak oranda, bir biliminsanının, bugün dünya çapında yapılan birçok uzun ömür araştırmasına zemin hazırlayan şatafattan uzak bir çalışmasına dayanıyor.

Bu biliminsanının adı Bob Mortimer'dı ve vefat ettiğinde ardından onu en güzel anlatan sıfat "iyi insan"dı.

"Vizyoner" bir başkasıydı. "Dâhi" ve "meraklı" ve "çalışkan" da diğerleri. Ancak, bana ilham veren özelliği, diğer biliminsanlarına bıraktığı mirastı. 2007 senesinde ölen Mortimer, tek hücreli bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae*'i (ismi "şeker seven" anlamına gelir) göreceli olarak basit bir organizmadan, dünyanın en önemli araştırma organizması seviyesine çıkarmıştı.

Mortimer laboratuvarında, çoğu Berkeley'deki California Üniversitesi'nde geliştirilmiş olan binlerce mutant maya suşu topladı. Üniversitenin Maya Genetiği Stok Merkezi aracılığıyla binlerce biliminsanına sağladığı suşları ücreti karşılığında satabilir, böylece araştırmalarını fazlasıyla finanse edebilirdi. Ancak, maddi durumu olmayan lisans öğrencilerinden dünyanın en iyi finanse edilen araştırma kurumlarındaki kadrolu profesörlere kadar herkes, merkezin kataloğuna göz atabilir ve sadece posta ücreti karşılığında herhangi bir suşu ısmarlayabilirdi.³

Çok kolay ulaşılabildiği ve bedava bir sistem kurduğu için maya araştırmaları yaygınlaştı.

Mortimer 1950'lerde biyolog John Johnston⁴ ile birlikte *S. cerevisiae* üzerinde çalışmaya başladığında, neredeyse hiç kimse mayalar ile ilgilenmiyordu. Çoğumuz için, küçük bir mantar üzerinde çalışarak karmaşık benliğimiz hakkında bir

şeyler öğrenmek pek mümkün görünmüyordu. Bilimsel topluluğu mayanın ekmek, bira ve şarap yapımından daha fazlası için faydalı olabileceği konusunda ikna etmek oldukça zorlu bir süreçti.

Mortimer ve Johnston'ın farkına vardığı ve geçen yıllarda pek çok kişinin fark etmeye başladığı şey, bu küçük maya hücrelerinin yapı olarak bizden çok da farklı olmadığıydı. Boyutlarına göre, genetik ve biyokimyasal yapıları olağanüstü derecede karmaşıktır. Bizim gibi büyük karmaşık organizmalarda yaşamı sürdüren ve yaşam sürelerini kontrol eden biyolojik süreçleri anlamak için son derece iyi bir örnektir. "Basit" bir maya hücresinin bize kanser veya Alzaymır hastalığı, nadir hastalıklar veya yaşlanma hakkında herhangi bir şey söyleyebileceğinden şüphe duyuyorsanız, mayalarla ilgili genetik çalışmalar için en az beş adet Nobel Fizyoloji veya Nobel Tıp Ödülü verildiğini hatırlayınız. Bunlardan biri, 2009 senesinde verilen ve yaşlanmanın ayırıcı özelliklerinden olan, hücrelerin telomer kısalmasına nasıl karşı koyduğu ile ilgili çalışmaya verilen ödüldür.⁵

Mortimer ve Johnston'ın yaptığı çalışmalar, özellikle de 1959'da, anne ve kız maya hücrelerinin çok farklı yaşam sürelerine sahip olabileceğini gösteren ufuk açıcı bir makale, yaşamın sınırlarına dair bakış açımızı sarsıcı bir şekilde değiştirdi. 2007'de Mortimer öldüğünde, dünya genelinde maya üzerinde çalışan yaklaşık 10 bin araştırmacı vardı.

İnsanlar maya ile bir milyar yıllık bir evrimle ayrışsa da pek çok ortak noktamız var. *S. cerevisiae*, genlerimizin yaklaşık %70'ini paylaşıyor ve bu genlerle yaptığı şey, bizim yaptıklarımızdan çok farklı değil. Pek çok insanın yaptığı gibi, maya hücreleri de hemen her zaman iki şeyden birini yapmaya çalışır; ya karınlarını doyururlar ya da çoğalırlar. Beslenmeye olan ihtiyaçları kadar, cinsel yönden de açlık çekerler. Aynı insanlar gibi, yaşlandıkça yavaşlarlar, irileşirler, yuvarlaklaşırlar ve üreme güçleri düşer.

Ancak insanların yaşlanma süreci onlarca yıl alırken mayada bu süre bir haftadır. Bu özellik, mayaları, yaşlanmayı anlamak için oldukça iyi bir kaynak yapar.

Gerçekten de mütevazı bir mayanın bize kendimiz hakkında pek çok şey anlatma ve bunu diğer araştırma organizmalarına göre oldukça hızlı yapabilme potansiyeli, kariyerime *S. cerevisiae* ile başlama kararımın önemli nedeniydi. Diğer bir neden de fırından yeni çıkmış ekmek gibi kokmalarıydı.

Mortimer ile 1992'de, yirmili yaşlarımın başındayken Viyana'da Uluslararası Maya Konferansı'na katıldığımda tanıştım. Gerçekten öyle bir konferans var! Tanıştığımdaya yanımda iki doktora danışmanım, New South Wales Üniversitesi'nden bir Avustralyalı olan kural tanımaz Profesör Ian Dawes⁶ ve Galler Cardiff Üniversitesi'nden bir İngiliz, kuralcı Profesör Richard Dickinson vardı.

Mortimer, önemli bir bilimsel çalışmayı tartışmak için Viyana'daydı; maya genomunun sekanslanması. İlham almak için oradaydım. Ve aldım da.⁷ Bilimsel kariyerimin ilk yıllarını tek hücreli bir mantara adanmak ile ilgili herhangi bir şüphem oluyorsa da yirmi-otuz yıl önce bahsi dahi geçmeyen bir alanda derin bir bilgi birikimi inşa eden insanlarla yüz yüze geldiğimde tüm şüphelerim dağıldı.

Bu konferanstan kısa bir süre sonra, maya alanında dünyanın en iyi biliminsanlarından biri olan Boston'daki Massachusetts Institute of Technology'den Leonard Guarente, patronum Ian Dawes'i ziyaret etmek için Sidney'e tatile geldi. Lenny ve ben birlikte bir akşam yemeğine gittik ve merak ettiğim tüm konular hakkında sohbet etme fırsatım oldu.

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (*Maple Syrup Urine Disease*) adlı kalıtsal bir durumu anlamak için maya kullanan bir yüksek lisans öğrencisiydim. Adından da anlaşılacağı gibi, hastalık çoğu kibar insanın akşam yemeğinde tartışmak isteyeceği

konulardan değildi. Yine de Guarente, beni merak ve şevkimin tavan yaptığı büyüleyici bir bilimsel tartışmaya soktu. Konuşma kısa bir süre sonra, son birkaç aydır üzerinde çalıştığı, kökleri Mortimer'ın 1970'lerin ortalarında tamamladığı, uygulanabilir genetik haritaya dayanan ve mayalarda yaşlanmayı konu alan çalışmasına kaydı.

Aradığım tam da buydu. Yaşlanmayı anlamak ile ilgili bir tutkum vardı ve bir maya hücresi üzerinde mikroskop ve mikromanipülatörle çalışmak hakkında bir şeyler biliyordum. Bunlar, mayanın neden yaşlandığını anlamak için gerekli olan temel becerilerdi. O gece Guarente ve ben bir konu üzerinde anlaştık, mayanın nasıl yaşlandığını çözemezsek, insanlarda hiç şansımız yoktu.

Onunla çalışmayı *sadece* istemekle kalmadım. Onunla mutlaka *çalışmalıydım*.

Dawes, laboratuvarına katılmak için gün saydığımı ve "işin mutfağında piştiğimi" söylemek için Guarente'ye yazdı.

Birkaç hafta sonra, "David ile çalışmak benim için zevktir," diye yanıt geldi, muhtemelen kendisiyle çalışmak isteyen birçok araştırmacıya yazdığı gibi. "Ancak, kendi araştırma fonu ile birlikte gelmeli." İleri bir tarihte, beni yemekte tanıştığı *başka* bir öğrenci zannettiği için ilgi gösterdiğini öğrendim.

Kapıdan ayağımı sokmuştum ama şansım zayıftı. O zamanlar, yabancıların Amerika Birleşik Devletleri'nin prestijli doktora sonrası burslarından yararlanması pek olası değildi. Ancak, mülakata girmekte ısrarcı oldum ve Boston uçağının ücretini cebimden ödedim. 1947'den beri doktora sonrası biyomedikal öğrencilerine araştırma desteği sağlayan Helen Hay Whitney Vakfı bursu için, kök hücre alanında çalışan ve dalının efsanelerinden olan Doug Melton ile mülakata girdim. Diğer dört aday ile ofisinin kapısında uzun bir bekleyişin ardından, şansımı deneyeceğim an geldi. Bu an için hazırlanmıştım.

Bursu zaten alamayacağımı düşündüğümünden, gerildiğimi hiç hatırlamıyorum. Ben de fırsatı tepmedim.

Melton'a, yaşlanmayı anlama ve "hayat veren genleri" bulma konusunda kendimi adadığım arayışından bahsettim. Ardından beyaz tahtasına bu genlerin nasıl çalıştığını ve parayı alırsam önümüzdeki üç yıl boyunca ne yapacağımı çizdim. Minnettarlığımı göstermek için ona Avustralya'dan getirdiğim bir şişe kırmızı şarabı takdim ettim.

Sonrasında iki şey netleşti. Birincisi, rüşvet olarak görülebileceği için mülakata şarap götürmeyin. Ve ikincisi, Melton söylediklerimi ve söyleyiş tarzımı beğenmiş olmalı ki mülakatın sonunda eve uçtum, bursu aldığımı öğrendim ve sonra uçağa atlayıp tekrar Boston'a geri döndüm. Kuşkusuz, tüm hayatımı değiştiren bir buluşmaydı.⁸

1995 yılında Boston'a geldiğimde, kas gücü kaybı, kırıklıklar, gri saç, saçların dökülmesi, katarakt, kemik erimesi, kalp hastalığı gibi yaşlılığa özel belirtilerle seyreden ve canlı doğumlarda 1/100.000'den az sıklıkta ortaya çıkan ve kötü bir hastalık olan Werner sendromunu inceleyerek yaşlanma ile ilgili anlayışımı geliştirmeye niyetliydim. Yukarıda saydığım belirtiler otuzlu, kırklı yaşlarda belirir ve Werner sendromlu birinin yaşam beklentisi ortalama kırk altı yıldır.

Amerika Birleşik Devletleri'ne gelişimin ikinci haftasında, Washington Üniversitesi'nde yaşlanmanın gurusu George Martin başkanlığındaki bir araştırma ekibi, mutasyona uğradığında Werner sendromuna neden olan geni bulduklarını açıkladı.⁹ Her ne kadar o sıralarda "atlatma" haber gibi benden önce davranışları için beni hayal kırıklığına uğratsa da buluş nihai hedefime doğru daha büyük bir ilk adım atmamı sağladı. Hatta, Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'ni formüle etmenin anahtarı hâline geldi.

WRN olarak bilinen Werner geni insanlarda tanımlandığına göre, bir sonraki adım mayadaki benzer genin aynı işleve sahip

olup olmadığını test etmekte. Şayet öyleyse, mayayı kullanarak Werner sendromunun nedenini daha hızlı anlayabilir ve belki de genel anlamda yaşlanma ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olabirdik. Guarente'nin ofisine yürüyüp ona şu anda mayada Werner sendromu çalıştığımı ve yaşlanmayı bu şekilde çözeceğimizi söyledim.

Mayada, insandaki WRN geninin eşdeğeri *Slow Growth Suppressor 1* geni veya SGS1'dir. Genin, kırılmadan önce dolanmış DNA'yı çözen "DNA helikaz" adı verilen bir tür enzimi kodladığından şüpheleniliyordu. Helikazlar, özellikle doğası gereği dolanmaya ve kırılmaya yatkın olan tekrarlayıcı DNA dizilerinde önemlidir. Werner geni tarafından kodlananlara benzer proteinlerin işlevselliği bu nedenle hayati önem taşımaktadır çünkü genomumuzun yarısından fazlası tekrarlayıcıdır.

Hücrelerin fazladan DNA parçalarını almaları için kandırıldığı bir gen değiştirme süreciyle, fonksiyonel SGS1 genini mutant bir versiyonla değiştirdik. Bu yolla, mayada Werner sendromunu ortaya çıkarmanın mümkün olup olmadığını test ediyorduk.

Değişimin ardından maya hücresinin ömrü yarıya indi. Normalde bunun bir haber değeri olmazdı. Yaşlanmayla ilgili olmayan pek çok olay; bir akar tarafından yenmek, bir üzüm üzerinde kurumak ya da bir fırına konmak bir maya hücresinin ömrünü kısaltabilir. Biz bu araştırmada, mayanın DNA'sı üzerinde çalışarak hücrenin erken ölümüne sebep olabilecek, binlerce farklı şekilde kısa devre yaratmış olabirdik.

Ancak bu hücreler *sadece* ölmüyorlardı. Sağlık ve işlevlerinde ani bir düşüşün ardından ölüyorlardı. SGS1 mutantları yaşlandıkça, hücre döngüleri içinde yavaşladılar. İrileştiler. Hem erkek hem de dişi "çiftleşme tipi" genleri (Gen A'nın soyundan gelenler) aynı zamanda çalışmaya başladı, böylece kısırlaştılar ve çiftleşemediler. Bunların hepsi mayadaki yaşlanmanın ayırt

edici özellikleridir. Oluşturduğumuz mutantlarda daha hızlı gerçekleşiyordu ve kesinlikle Werner'e benziyordu.

Özel boyalar kullanarak DNA'yı maviye boyadık. Tüm ökaryotik hücrelerin çekirdeğinde bulunan ve SGS1 tarafından kontrol edildiği bilinen nükleol (çekirdekcik) için kırmızı boya kullandık. Böylece, mikroskop altında hücresel düzeyde neler olup bittiğini görmek kolaylaştı.

Ve oluşan şey büyüleyiciydi.

Nükleol, çekirdeğin içinde ribozomal DNA'yı (rDNA) bulunduran bir parçasıdır. rDNA, yeni proteinleri oluşturmak için amino asitleri birbirine bağlayan ribozom enzimleri tarafından kullanılan ribozomal RNA'ya kopyalanır.

Yaşlanmış SGS1 hücrelerinde, nükleol patlamış gibi görünüyordu. Mavi bir okyanusta yüzen tek bir kırmızı hilalin yerine, nükleol yarım düzine küçük adaya dağılmıştı. Trajik ve çok güzeldi. Saygın bilim dergisi *Science*'ın Ağustos 1997 sayısında basılan resim, hâlâ ofisimde asılı duruyor.

Sonrasında olanlar büyüleyici ve aydınlatıcıydı. Hasara tepki olarak, Fareli Köyün Kavalcısı'nın çağrısına uyan fareler gibi, Sir2 adı verilen bir protein (SIR2¹⁰ geni tarafından kodlanan ve Gen B'den türediği bilinen ilk sirtuin) üremeyi kontrol eden çiftleşme genlerinden uzaklaştı ve nükleol'a girdi.

Bana harika gelen görüntü maya için bir sorundu. Epigenetik bir faktör olan Sir2'nin önemli bir görevi vardır; genlerin üzerine yerleşen, DNA'yı sarmalayan ve onları sessiz tutan bir enzimdir. Moleküler seviyede Sir2 bunu enzim aktivitesiyle başarır; histonlar üzerinde asetil adı verilen kimyasalların birikecek DNA paketini gevşetmesini önler.

Sirtuinler, doğurganlığı ve üremeyi kontrol eden Gen A'dan türeyen çiftleşme genlerini terk ettiğinde, mutant hücreler hem erkek hem de dişi genleri aktive edip cinsel kimliklerini yitirmelerine sebep olarak, tıpkı normal yaşlı hücrelerde olduğu gibi ama çok daha erken kısırlığa neden oldular.

Hücreler yaşlandıkça sirtuinlerin neden nükleola doğru ilerlediği bir yana, nükleolun patlamasının sebebinin önce anlamamıştım. Bu soru üzerinde haftalarca kafa patlattım.

Ve laboratuvarımda geçirdiğim uzun bir günün gecesinde, aklımda bir fikir ile uyandım.

Fikir zihnime girdiğinde, uykudan uyandıran bir hezeyan ve derin rüya görme arasında bir sınırdıydım. Karmaşık bir kavram kafamda belirdi. Kelimeler birbirine karıştı. Bir şeyin bulanık bir resmi gözümün önüne geldi. Sadece bunlar bile, beni uyandırıp yataktan fırlatmaya yetti.

Defterimi kapattığım gibi mutfağa koştum. 1996 senesinin 28 Ekim'inde sabahın erken saatlerinde masanın ucunda kamburumu çıkararak yazmaya başladım.

Mayalar ve diğer organizmalarda kopyalanan yaşlanma hakkında bir teori.

Yaklaşık bir saat boyunca yazdım, değişik fikirleri not aldım, resimler çizdim, grafikler çizdim, yeni denklemler formüle ettim.¹¹ Daha önce mantıklı gelmeyen bilimsel bazı gözlemler, daha büyük bir resmin içinde anlamlı gelmeye başladı. Deftere, kırık DNA'nın genom istikrarsızlığına neden olduğunu yazdım. Bu da Sir2 proteinini işinden alıkoyar, böylece epigenom değişir, hasar giderilirken kimliklerini kaybeden hücreler kısırlaşır. Bunlar, dijital DVD'lerin yüzeyindeki analog çiziklerdi. Epigenetik değişiklikler yaşlanmaya neden olur.

Birbirinden bağımsız sayısız ayrı hücresel değişiklik ve hastalık yerine, her şeyi kontrol eden tekil bir süreç olduğunu hayal ettim. Birer birer müdahale edilmesi gereken bir dizi gösterge-nin bile olmadığını düşündüm. Hepsinden daha büyük ve daha tekil bir şey vardı.

Bu, hayatta kalma devresini ve yaşlanmadaki rolünü anlamının temeliydi.

Ertesi gün Guarente'ye notlarımı gösterdim. Heyecanlanmışım; şimdiye kadar bulduğum en büyük fikir gibi gelmişti. Ama bir taraftan da gergindim. Kurgumda bir delik bulacağından ve fikri çöpe atacağından korkuyordum. Aksine, sessizce not defterime göz attı, birkaç soru sordu ve dört kelimelik bir talimatla beni gönderdi:

“Beğendim,” dedi. “Git ve kanıtla.”

RESİTAL

Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'ni anlamak için sirtuinlerin kontrol edilmesinde yardımcı olduğu hücre bölümü olan epigenoma bir göz atmamız lazım.

Yakından bakıldığında, epigenom, biz insanların bugüne kadar icat ettiği hemen her şeyden daha karmaşık ve daha mü-kemmeldir. Epigenom, bir araya gelerek kromozom sarmalları hâline gelen kromatin sarmallarını oluşturan, bağlayıcı proteinler olan histonların çevresine sarılmış DNA ipliklerinden oluşur.

Sirtuinler, bağlayıcı proteinler olan histonlara DNA'yı sıkıca sarmalama talimatı verirken diğer parçaların hareket etmesine izin verirler. Bu yolla, bazı genler sessiz kalırken diğerlerine DNA'ya bağlanarak genleri açan transkripsiyon faktörleri aracılığı ile erişilebilir.¹² Erişilebilir genlerin “ökromatin”, sessiz genlerin ise “heterokromatin” formda olduklarını söyleyebiliriz. Sirtuinler, histonların üzerindeki kimyasal etiketleri ortadan kaldırarak transkripsiyon faktörlerinin genlere bağlanmasını engeller, böylece ökromatini heterokromatine dönüştürür.

Hücrelerimizin her biri aynı DNA'ya sahip olsa da bir sinir hücrelerini deri hücrelerinden ayıran şey epigenom'dur. Epigenom, hücreye hangi genlerin açılması, hangi genlerin ise kapalı kalması gerektiğini söyleyen kontrol sistemleri ve hücresel yapılar için kullanılan ortak terimdir. Bu yüzden, genlerimizden çok daha aktif olarak hayatlarımızın kontrolünü elinde tutar.

Bunu hayalimizde canlandırmanın en güzel yolu, genomumuzu bir kuyruklu piyano olarak düşünmektir.¹³ Bu piyanoda her gen, bir tuşu oluşturur. Her tuş, bir nota üretir. Enstrümandan enstrümana, enstrümanın yapımcısına, kullanılan malzemelere ve üretim koşullarına bağlı olarak, her bir piyano tam olarak aynı şekilde çalınsa bile birbirinden biraz da olsa farklı sesler çıkaracaktır. Genlerimizin karikatürize edilmiş doğru tanımlaması budur. Artı-eksi birkaç bin farkla, yaklaşık 20 bin gene sahibiz.¹⁴

İlave olarak, her tuş, pianissimo (yumuşak) veya forte (kuvvetli) çalınabilir. Notalar tenuto (tuşa daha uzun basılan) veya allegretto (hızlı çalınan) çalınabilir. Usta piyanistler için, her tuşa basışın yüzlerce değişik yolu ve tuşların tümünü birlikte kullanarak caz, ragtime, rock, reggae, vals gibi birbirinden akor ve kombinasyon olarak farklı sonuçlar çıkarmanın sonsuz yolu vardır.

Tüm bunların oluşmasını sağlayan piyanist, bu kurguda epigenomu temsil eder. Epigenom, DNA'mızı açığa çıkarma veya onu sıkı protein paketlerine yerleştirme süreçleri aracılığıyla ve karbon, oksijen ve hidrojenden oluşan metil ve asetil adı verilen kimyasal etiketlerle genleri işaretleyerek hayatımızın müziğini yapmak için genomumuzu kullanır.

Bazen bir piyanonun boyutu, şekli ve durumu bir piyanistin onunla neler yapabileceğini belirler. On sekiz tuşlu bir oyuncak piyanoda konçerto çalmak zordur ve elli yıldır akort edilmemiş bir enstrümanla güzel müzik yapmak neredeyse imkânsızdır. Buna benzer şekilde, genom kesin bir şekilde epigenomun neler yapabileceğini belirler. Bir tırtıl insana dönüşemez ancak genomu hiç değişmese de metamorfoz sırasında ortaya çıkan epigenetik ifade değişiklikleri sayesinde kelebeğeleşebilir. Benzer şekilde, siyah saçlı ve kahverengi gözlü uzun bir soy diziliminden gelen iki ebeveynin çocuğunun sarı saç ve

mavi gözlerle doğması pek olası değildir. Ancak, folik asit, vitamin B₁₂, soyadaki jenistein veya bisfenol A toksini gibi çevresel etkiler nedeniyle epigenom üzerindeki *Agouti* geninin ne kadar açıldığına bağlı olarak, ikiz *agouti* fareleri laboratuvarda kahverengine veya sarıya dönebilirler.¹⁵

Benzer şekilde, epigenetik kuvvetler tek yumurta ikizlerinde aynı genoma sahip iki insanı çok farklı taraflara yönlendirebilir. Hatta farklı şekilde yaşlanmalarına bile neden olabilir. Bunu biri sigara içen ve diğeri içmeyen ikizlerin yan yana fotoğraflarında net bir şekilde görebilirsiniz; DNA'ları hâlâ büyük ölçüde aynı olsa da sigara içenlerin gözlerinin altında daha büyük torbalar, çenelerinin altında daha derin gıdılar ve gözlerinin, ağızlarının kenarlarında daha fazla kırışıklık vardır. Aynı yaşta olmalarına rağmen sigara içenler açıkça daha hızlı yaşlanırlar. Gerçekte, tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan araştırmalar, uzun ömürlülük üzerindeki genetik etkilerin beklenenden çok daha düşük bir şekilde %10 ile %25 arasında kaldığını gösteriyor.¹⁶

DNA'mız kaderimiz değildir.

Şimdi, bir konser salonunda olduğunuzu hayal edin. Usta bir piyanist, muhteşem bir şekilde cilalanmış bir Steinway piyanonun başına oturmuş. Konçerto başladı. Müzik harika, nefes kesici. Her şey mükemmel.

Fakat aniden parçaya girdikten birkaç dakika sonra piyanist bir tuşa basmayı unutuyor. İlk yapıldığında, muhtemelen kimse fark etmiyor. Belki de o notaya ihtiyaç duymayan bir akor. Mükemmel çalınan çok sayıda nota içine gömülmüş, mükemmel bir melodi içine gizlenmiş öyle bir hata ki, endişelenecek bir şey yok. Ama birkaç dakika sonra yine oluyor. Sonra tekrar ve artan bir şekilde tekrar, tekrar...

Piyanoda herhangi bir sorun olmadığını hatırlayalım. Piyanist, bestecinin yazdığı notaların çoğunu çalıyor. Yalnızca parçayı çaldığı esnada fazladan birkaç nota da çalıyor. Başlangıçta bu sadece rahatsız ediciyken zamanla tedirgin edici

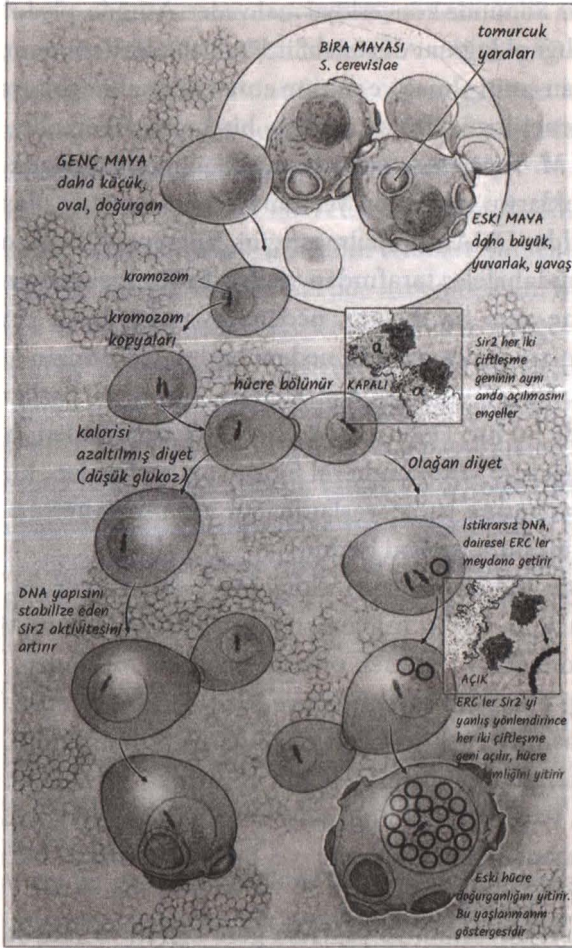
hâle gelir. Sonunda konçertoyu mahveder. Aslında, piyanistin bir rahatsızlığı olduğunu düşünebilirdik. Hatta birileri, onun iyi olduğundan emin olmak ve yardım etmek için sahneye koşabilirdi.

Epigenetik gürültü de aynı tip bir kaosa sebep olur. Büyük ölçüde, *M. superstes*'e özgü hayatta kalma devresinde ve doğurganlıklarını kaybeden yaşlı maya hücrelerinde olana benzer şekilde, DNA'nın kırılması gibi, hücreye yönelik oldukça yıkıcı müdahaleler tarafından yönlendirilir. Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'ne göre bu durum, neden yaşlandığımızın cevabıdır. Saçlarımızın grileşmesinin nedeni budur. Cildimizin kırışmasının nedeni budur. Eklemlerimizin ağrımaya başlamasının sebebi de budur. Dahası; kök hücre tükenmesinden, hücresel yaşlanmaya ve mitokondriyal fonksiyon kaybından, hızlı telomer kısalmasına kadar yaşlanmanın her bir göstergesinin ortaya çıkmasının nedeni budur.

Bunun iddialı bir teori olduğunu kabul ediyorum. Ve bir teori gücünü, bazen milyonlarla sayılabilecek sayıda titiz deneyin sonuçlarını yüksek oranda öngörebilmesinden, açıklayabildiği olguların sayısından ve basitliğinden alır. Bizim teorimiz basitti ve pek çok şeyi açıkladı. İyi biliminsanları olarak geriye kalan, onu çürütmek için elimizden gelenin en iyisini yapmak ve geçerliliğini ne kadar sürdürebildiğini görmektir.

Başlamak için, Guarente ve ben gözlerimizi bazı maya DNA'ları üzerine çevirdik.

DNA'yı boyutuna ve yapısına göre ayıran ve radyoaktif bir DNA probu ile aydınlatan bir yöntem olan *Southern Blot* adı verilen bir teknik kullandık. İlk deneyde muazzam bir şey fark ettik. Normalde, *Southern Blot* ile görünür hâle getirilen bir maya hücresinin rDNA'sı, sıkı sargılanmış DNA'sının zar zor görülebilen birkaç ince ilmeği dışında yeni bir ip makarası gibi sıkıca pakettir. Ancak, laboratuvarımızda yarattığımız maya hücrelerinin rDNA'sı (hızla yaşıyor gibi görünen Werner mutantları), tıpkı yırtılarak açılmış vakumlu bir iplik torbası gibi delicesine etrafa dağılıyordu.



MAYA HÜCRELERİNDEN NEDEN YAŞLANDIĞIMIZA DAİR DERSLER. Genç maya hücrelerinde, erkek ve dişi “çiftleşme tipi bilgisi” (Gen A), (Gen B’den gelen) ilk sirtuin olan Sir2 enzimi tarafından “kapalı” durumda tutulur. Çoğunlukla mükerrer olan ribozomal DNA (rDNA) kararsızdır ve eski hücrelerde yeniden birleşen ve sonunda toksik seviyelerde birikerek onları öldüren toksik DNA çemberleri oluşur. DNA çemberlerine ve algılanan genom kararsızlığına yanıt olarak Sir2, genomu stabilize etmeye yardımcı olmak için çiftleşme tipi genlerden uzaklaşır. Hem erkek hem de dişi genleri açılarak maya yaşlanmasının ana özelliği olan kısırlığa neden olur.

rDNA kaotik bir durumdaydı. Görünüşe göre genom parçalanıyordu. DNA yeniden birleşiyor ve büyüyordu, ne kadar kıvrıldıklarına ve büküldüklerine bağlı olarak *Southern Blot* üzerinde koyu noktalar ve ince daireler şeklinde beliriyorlardı. Mutantlar yaşlandıkça biriken bu bükümlere kromozom dışı ribozomal DNA çemberleri (ERC'ler) adını verdik.

O noktada, hasta bir maya hücresine mi yoksa hızla yaşlanan bir hücreye mi baktığımızı bilemezdik. Eğer yaşlanmayı başlatırsak, o zaman aynı şeklin normal yaşlanan bir maya hücresinde de oluştuğunu görmemiz gerekirdi.

Maya hücrelerinin yaşlarını doğumgünü mumları ile hesaplamayız. Basitçe, o kadar yaşamazlar. Bunun yerine, mayalarda yaşlılığı, anne hücrelerin yavru hücreler doğurmak için kaç defa bölündüklerine bakarak hesaplarız. Çoğu kez, maya hücresi ölmeden önce 25 civarı bölünme geçirir. Bu durum, yaşlı maya hücresi elde etmeyi zorlu bir görev hâline getirir. Çünkü bir maya hücresinin ortalama yaşam süresi sonlandığında, 2^{25} veya 33 milyon soyundan gelen torun hücre ile çevrelenmiştir.

Yeterli yaşlı hücre toplamak, kafeinli içeceklerle ve uykusuz gecelerle dolu bir haftalık bir çalışma gerektirdi. Ertesi gün, rDNA'yı görüntülemek için çektiğim film beni hayretler içinde bıraktı.¹⁷

Mutantlarda olduğu gibi, normal yaşlı hücreler de ERC'ler ile doluydu.

Bu an, tam bir "İşte buldum!" anıydı. Kanıt değildi ama seneler içinde ben ve diğerlerinin üzerine birçok keşif geliştireceğimiz bir teorinin önemli ilk doğrulamasıydı.

İlk denenebilir tahmin, ERC'yi çok genç maya hücrelerine koyar ve bunu yapmak için genetik bir hile geliştirirsek, ERC'lerin çoğalacağı, sirtuinlerin dikkatini dağıtacağı, bu nedenle maya hücrelerinin erken yaşlanacağı, kısırlaşacağı ve genç ölecekleriydi... Öyle de oldu. Bu çalışmayı 1997 yılının Aralık ayında *Cell* adlı bilimsel dergide yayınladık ve akabinde dünya çapında habarlere çıktı: "Biliminsanları yaşlanmanın bir nedenini buldular."

Sonuç ortadaydı ve hemen sonrasında laboratuvara bir doktora öğrencisi olan Matt Kaeberlein dahil oldu. Üzerine çalıştığı ilk deney, maya genomunu stabilize edip edemeyeceğini görmek için genoma, Gen B'nin soyundan gelen gen susturucu SIR2'nin fazladan kopyalarını yerleştirmekti. Fazladan SIR2 eklendiğinde, ERC'ler engellendi ve umduğumuz gibi mayanın ömrü yüzde otuz uzadı. Hipotezimiz araştırma ile desteklenmiş gibi görünüyordu; mayadaki kısırılığın ve yaşlanmanın temel nedeni, genomun doğal dengesizliği idi.

Mayadaki bu ilk sonuçlardan ve memeli hücreleri üzerine düşünsel ve deneysel denemelerle geçen on yıldan sonra ortaya çıkan şey, yaşlanmayı anlamının tamamen yeni bir yoluydu. Yaşlanmanın görünüşte farklı nedenlerini tek bir evrensel yaşam ve ölüm modeliyle uzlaştıracak bir teori. Şöyle görünüyordu:

Gençlik → kırık DNA → genom dengesizliği → DNA paketlemesinin ve gen düzenlemesinin bozulması (epigenom) → hücre kimliğinin kaybı → hücresel yaşlanma → hastalık → ölüm.

Çıkarımlar çok derindi. Bu adımlardan herhangi birine müdahale edebilirsek insanların daha uzun yaşamasına yardımcı olabilirdik.

Peki, hepsine birden müdahale edebilseydik yaşlanmayı durdurabilir miydik?

Teoriler tekrar ve tekrar hatta üstüne tekrar test edilmeli. Sadece tek bir bilim insanı tarafından değil, bir çoğu tarafından. Bu amaç doğrultusunda, dünyanın en parlak ve içgörülü bilim insanlarının dahil olduğu bir araştırma ekibinde yer aldığım için şanslıyım.

Yorulmak bilmeyen akıl hocamız Lenny Guarente vardı. Ayrıca Lenny'nin laboratuvarında maya yaşlandırma projesini başlatan ve o zamandan beri erken yaşlanma hastalıklarını ve model organizmalarda sağlığı ve ömrü artıran genlerin ve moleküllerin

etkisini anlamada çok önemli bir rol oynayan Brian Kennedy de vardı. Şu anda gen düzenlemesi alanında en etkili araştırmacılardan olan, Cenevre Üniversitesi'nden Monica Gotta ve Susan Gasser vardı. Şimdilerde Washington Üniversitesi'nde profesör olan Shin-ichiro Imai, sirtuinlerin NAD kullanan enzimler olduğunu keşfetti ve şimdi vücudun sirtuinleri nasıl kontrol ettiğini araştırıyor. Maine'de bir laboratuvar işleten Kevin Mills, daha sonra kanser ve otoimmün hastalıklarla savaşmak için yeni yollar geliştiren Cyteir Therapeutics'in kurucu ortağı ve baş bilim sorumlusu oldu. Brian ile birlikte projeyi başlatan Nicanor Austriaco, Providence Koleji'nde harika bir kombinasyon olan biyoloji ve teoloji öğretiyor. Tod Smeal, küresel ilaç şirketi Eli Lilly'de kanser biyolojisinin baş bilim sorumlusu. David Lombard, Michigan Üniversitesi'nde yaşlanma alanında bir araştırmacı. Washington Üniversitesi'nde profesör olan Matt Kaeberlein, köpeklerin uzun ömürlülüğü üzerine molekülleri test ediyor. Arkansas Üniversitesi'nde laboratuvarı olan David McNabb, mantar patojenleri hakkında etkili ve hayat kurtaran keşifler yaptı. Pennsylvania Üniversitesi'nden Brad Johnson, insan yaşlanması ve kanser konularında uzman. Ve Mala Murthy, şu anda Princeton'da tanınmış bir sinirbilimci.

Çalışma arkadaşlarım benim için her zaman bir ayrıcalık olmuştur. Ve bu durum Guarente'nin MIT'deki laboratuvarı için de geçerliydi. Gerçek bir rüya takımıydı ve etrafımdaki insanlar arasında kendimi hep sıradan hissettim.

Bu alanda kariyerime başladığımda, hayalimde, üst düzey bir dergide tek bir yayın yapmak yeterliydi. Bütün bu yıllar boyunca, grup olarak her birkaç ayda bir yayın çıkardık.

Sir2'nin nükleola yönlendirilmesinin, ERC'lerin çoğalması ve genoma geri eklenmesi veya süper büyük ERC'ler oluşturmak için bir araya gelmesi sonucunda meydana gelen çoklu DNA kırılmasına bir yanıt olduğunu gösterdik. Sir2, DNA kararsızlığı ile savaşmak için harekete geçtiğinde yaşlı, şişkin maya

hücrelerinde kısırlığa neden olur. Bu, hayatta kalma devresinin ilk adımıydı ancak o zamanlar bunun, antik zamanlar kadar eski ve varoluşumuz için ne kadar gerekli olduğu hakkında hiçbir fikrimiz yoktu.

Kamuoyuna, maya hücrelerine nükleolların patlamasına neden olabilecek, Werner benzeri bir sendrom yaşatabileceğimizi söyledik.¹⁸ Mayalara ekleyerek Werner sendromuna benzer bir etki yarattığımız mutant SGS1'lerin ERC'leri bir araya nasıl daha hızlı topladığını, dolayısıyla erken yaşlanmaya ve kısalmış ömre sebep olduğunu anlattık.¹⁹ En önemlisi, genç hücrelere bir ERC eklediğimizde, Sir2 proteinlerinin yerlerini erken terk ettiğini ve genç hücrelerin erken yaşlandığını göstererek, ERC'lerin sadece yaşlanma sırasında ortaya çıkmadıklarını, bizatihi yaşlanmaya sebep olduklarına dair çok önemli kanıtlar elde ettik. Hücredeki DNA'yı yapay olarak kırarak ve hücresel yanıtı izleyerek, sirtuinlerin neden yer değiştirdiğini gösterdik: DNA onarımına yardım etmek için.²⁰ Bunun, hayatta kalma devresinin ikinci aşamasını oluşturduğu ortaya çıktı.²¹ ERC'lerin artmasına sebep olan DNA hasarı, Sir2'yi çiftleşme tipi genlerden uzaklaştırarak onların kısır olmalarına neden oluyordu, bu da maya yaşlanmasının bir göstergesiydi.

Bu, en saf hâliyle epigenom gürültüsünü gözlemleyebildiğimiz durumdu.

Mayadaki bu bulguların memelilerle gerçekten alakalı olup olmadığını anlamak yirmi yılımızı daha aldı. Biz memeliler, basit SIR2'nin yapabileceğinin ötesinde çeşitli işlevler geliştiren yedi sirtuin genine sahibiz. Bunlardan üçü *SIRT1*, *SIRT6* ve *SIRT7*, epigenom kontrolü ve DNA onarımı için kritiktir. Diğerleri, *SIRT3*, *SIRT4* ve *SIRT5*, enerji metabolizmasını kontrol ettikleri mitokondride bulunurken, *SIRT2* hücre bölünmesini ve sağlıklı yumurta üretimini kontrol ettiği sitoplazma etrafında dolanır.

Yol boyunca pek çok ipucu vardı. Brown Üniversitesi'nden Stephen Helfand, dSir2 geninin fazladan kopyalarını meyve sineğine eklemenin epigenetik gürültüyü bastırdığını ve ömürlerini

uzattığını gösterdi. SIRT1'in, fare ve insan hücrelerinde kırık DNA'yı onarmaya yardımcı olmak için sessiz genlerden ayrıldığını bulduk.²² 2017'de, Bad Nauheim, Almanya'da Max Planck Kalp ve Akciğer Araştırmaları Enstitüsü'nden Erica Bober'in ekibinin, sirtuinlerin insan rDNA'sını stabilize ettiğini²³ bildirmesine kadar, maya ve insanlarda hayatta kalma devresinin ne ölçüde benzeştiği bilinmiyordu. Daha sonra, 2018'de Stanford Üniversitesi'nden Katrin Chua, sirtuinlerin insan rDNA'sını stabilize ederek hücresel yaşlanmayı önlediğini buldu. Bulduğu, esasen mayadaki sirtuinlerde bulduğumuz yaşlanma karşıtı işlevin aynısıydı.²⁴

Bu son derece şaşırtıcı bir keşifti. Maya ile insan arasında bir milyar yılı aşkın farklılaşmaya rağmen özünde devre değişmemişti.

Gerçi bu bulgular ortaya çıktığında, epigenomik gürültünün insan yaşlanmasının olası bir katalizörü olduğu benim için aşikârdı. Yirmi yıllık araştırma zaten bizi bu doğrultuda yönlendiriyordu.²⁵

1999'da, MIT'ten, nehrin diğer yakasındaki yaşlanma üzerine yeni bir laboratuvar kurduğum Harvard Tıp Fakültesi'ne taşındım. Orada, kafamı giderek daha fazla meşgul eden yeni bir soruyu yanıtlamayı umuyordum.

Daha düşük şeker dozları ile beslenen maya hücrelerinin sadece daha uzun yaşamadığını, DNA'larının da son derece sıkı olduğunu fark ettim. Bu sıkılık, kaçınılmaz ERC birikimini, öldürücü seviyede DNA kırılmalarını, nükleol patlamasını, kısırılığı ve ölümü belirgin şekilde geciktiriyordu.

Bu nasıl gerçekleşiyordu?

HAYATTA KALMA DEVRESİ, YAŞLANMANIN HAKKINDAN GELİYOR

DNA'mız sürekli saldırı altındadır. Bir hücre DNA'sını her kopyaladığında ortalama olarak 46 kromozomumuzun her biri bir

şekilde kırılır ve bu, günde iki trilyondan fazla kırılmaya karşılık gelir. Bahsettiğim, sadece kopyalama sırasında meydana gelen kırıklardır. Diğerlerine doğal radyasyon, çevremizdeki kimyasallar ve maruz kaldığımız X-ışınları ve tomografi taramaları neden olur.

DNA'mızı tamir etmenin bir yolu olmasaydı, çok yaşayamazdık. Bu nedenle, başlangıçta yer alan ve bugün bu gezegende yaşayan tüm canlıların ataları, DNA hasarını algılamak, hücresel büyümeyi yavaşlatmak ve onarım tamamlanana kadar enerjiyi DNA onarımına yönlendirmek için evrimleşti. Ben buna "hayatta kalma devresi" diyorum.

Maya çalışmamızdan sonra, mayanın bizden çok farklı olmadığına dair kanıtlar artmaya devam etti. 2003 yılında, Kanada Ottawa Üniversitesi'nden Michael McBurney, yedi sirtuin enziminden biri olan SIRT1'i üretemeyecek şekilde manipüle edilen fare embriyolarının canlı olarak 14. gelişim gününü geçemeyeceğini keşfetti ki bu da bir farenin gebelik süresinin yaklaşık üçte ikisine denk geliyordu.²⁶ Ekibin *Cancer Cell* dergisinde bildirdiğine göre, bunun nedenleri arasında, DNA hasarına yanıt verme ve onarma becerisinin bozulması vardı.²⁷ Daha sonra 2006'da Harvard'dan Frederick Alt, Katrin Chua ve Raul Mostoslavsky, başka bir sirtuin olan SIRT6'dan yoksun olacak şekilde tasarlanmış farelerin, tipik yaşlanma belirtilerine daha çabuk maruz kaldıklarını ve ömürlerinin kısaldığını gösterdi.²⁸ Biliminsanları bir hücrenin bu hayati proteini yaratma yeteneğini ortadan kaldırdığında, 1999'da mayalarda gösterdiğimiz gibi hücre, çift sarmallı DNA kırıklarını onarma yeteneğini kaybetti.

Bu konuda şüphe duyuyorsanız ki duymalısınız, bu SIRT mutant farelerinin hasta olduklarını ve bu nedenle kısa ömürlü olduklarını düşünebilirsiniz. Ancak sirtuin genlerinden *SIRT2* ve *SIRT6*'nın daha fazla kopyasını eklemek tam tersi etki yapar, tıpkı maya *SIR2* geninin fazladan kopyalarının mayalara yaptığı gibi farelerin sağlığını ve ömrünü uzatır.²⁹ Bu keşifler için övgüler eski iki meslektaşına gidiyor; Guarente laboratuvarındaki

eski içki arkadaşım Shin-ichiro Imai ve Harvard'daki ilk doktora sonrası öğrencim Haim Cohen.

DNA kırılmalarının, mayada sirtuinlerin çiftleşme tipi genlerden uzaklaşmasına ve eski hücrelerin kısırlaşmasına neden olduğunu göstermiştik. Bu, birkaç yıl içinde çözdüğümüz basit bir sistemdi.

Peki, hayatta kalma döngüsü memelilerde yaşlanmaya neden oluyor mu? Sistemin hangi kısımları milyar yıllar boyunca devamlılığını sürdürdü ve hangileri mayaya özgü? Bu sorular, şu anda insan bilgeliğini en üst düzeyde sorgulayan bilinmezlerdir ancak cevaplar gün yüzüne çıkmaya başlıyor.

Benim iddiam, mayalardaki *SIR2* geni ve memelilerdeki *SIRT* genlerinin, *M. superstes*'teki orijinal gen susturucusu olan Gen B'nin torunları olduğudur.³⁰ Orijinal işi, üremeyi kontrol eden bir geni susturmaktı.

Sirtuinler, o zamandan beri memelilerde sadece doğurganlığın denetleyicileri değil (ki hâlâ öyleler), değişik yeni roller üstlendiler. Başta histonlar olmak üzere, hücre bölünmesini, hücrenin hayatta kalmasını, DNA onarımını, inflamasyonu, glukoz metabolizmasını, mitokondriyi ve diğer birçok fonksiyonu kontrol eden, hücredeki yüzlerce proteinden asetilleri ayırırlar.

Sirtuinleri, çok yönlü bir afet müdahale teşkilatının yöneticileri olarak düşünmeye başladım. Değişik özellikte acil müdahale ekiplerini görevlendirerek DNA kararlılığını, DNA onarımını, hücrenin hayatta kalabilmesini, metabolizmayı ve hücreden hücreye iletişimi düzenleyen bir teşkilat. Bir bakıma, 2005'te Katrina kasırgasının ardından Louisiana ve Mississippi'ye inen binlerce kamu hizmeti çalışanının komuta merkezi gibi. Bu görevlilerin çoğu körfez bölgesinden olmasa da geldiler, kırılanı onarmak için işlerini en iyi şekilde yaptılar, sonra da evlerine döndüler. Bazıları fırtınanın harap ettiği yerlerde sadece birkaç gün, diğerleri ise normal hayatlarına dönmeden önce birkaç hafta çalıştı. Ve çoğu için, böyle bir çalışma ilk veya

son kez yapılacak bir iş değil; ne zaman büyük bir afet nedeniyle hizmetlerine ihtiyaç duyulsa, yardım için ilk gidenler hep onlar.

Bu insanlar evlerindeyken fatura ödeme, çim biçme, küçüklerin futbol takımını çalıştırma gibi normal ev işleri ile ilgilendirler. Ancak evden ayrıldıklarında, ülkenin diğer kesimleri için felaket oluşturabilecek durumlarda, körfez bölgesi gibi yerlerin anarşiden uzak tutulması için diğer yaptıklarından geçici süreliğine vazgeçerler.

Sirtuinler, tipik önceliklerinden DNA onarımına geçtiklerinde, evdeki epigenetik fonksiyonları bir süreliğine sonlanır. Hasar giderildiğinde ise eve geri dönerler ve genleri kontrol etmek, hücrelerin kimliklerini ve optimal işlevlerini korumak gibi olağan yaptıkları işleri yaparlar.

Ama ya felaketler peşpeşe gelirse? Kasırga üstüne kasırga? Deprem üstüne deprem? Tamir ekipleri uzun süre evden uzak kalır. Normalde yaptıkları işler birikir. Faturaların vadesi gelir, sonra gecikir ve sonra tahsilat için insanlar aramaya başlar. Bahçedeki çimler çok uzar ve kısa bir süre sonra muhtardan uyarılar gelmeye başlar. Beyzbol takımı antrenörsüz kalır ve takıma kayyum atanır. Dahası, evdeyken yaptıkları en önemli şeylerin başında gelen “üreme” duraklar. Orijinal hayatta kalma devresi olan hormez’in bu türü, kısa vadede organizmaları canlı tutmak için işe yarar. Ancak sirtuinleri, mTOR veya AMPK’yi değiştirerek hormezi taklit eden uzun ömür moleküllerinin askerleri sahaya sürdüğü sahte acil durumların aksine, bu gerçek acil durumlar yaşamı tehdit eden hasarlar yaratır.

Bu kadar çok acil duruma ne sebep olabilir? DNA hasarı. Ve buna ne sebep olur? Açıkcası, zaman ilerledikçe *hayatın kendisi* olur. Öldürücü kimyasallar, radyasyon, hatta DNA’nın normal kopyalanması. Bunlar, yaşlanmanın nedenleri olduğuna inandığımız şeylerdir ancak bu düşünme tarzımızda ince ama hayati bir düzelti yapmalıyız. Güneş yanığına veya röntgen ışınlarına maruz kalınan durumların dışında sirtuinler çok fazla

yorulmazlar. Ancak, epigenomu yöneten sirtuinler ve çalışma arkadaşları günlük yaşamda göreve her çağırıldıkları durumdan sonra yerleşik oldukları gene geri dönemezler. Bu durum, Katrina kasırgasının körfez bölgesinde yaptığı hasarı belirlemek için bölgeye intikal eden birkaç acil durum görevlisinin ev adreslerini kaybetmelerine benzer. Sonrasında afet tekrar tekrar oluşunca görevlilerin yeniden organize olmaları gerekir.

Epigenetik faktörlerin hasara müdahale etmek için genomu terk ettiği *her yerde* kapanması gereken genler açılır veya bunun tersi olur. Genom üzerinde durakladıkları *her yerde*, doğduğumuzda asla amaçlanmayan şekillerde epigenomu değiştirerek aynı değişiklikleri yaparlar.

Hücreler kimliklerini kaybederler ve işlevleri bozulur. Ortaya kaos çıkar. Bu kaos, yaşlanma dediğimiz şeydir. Bu gerçeklik, birleşik teorimizin temelinde oturan epigenetik gürültüdür.

SIR2 geni, genleri nasıl kapatır? *SIR2*, *histon deasetilaz* veya HDAC adı verilen özel bir proteini kodlar ve bu protein, DNA'nın etraflarında sıkıca sarmallanarak RNA'ya dönüştürülmesini engelleyen histonlardan, asetiller olarak bilinen kimyasal etiketleri enzim vasıtasıyla ayırmaya yarar.

Sir2 enzimi, çiftleşme tipi genlerin üzerinde konumlandığında genler sessiz kalır, hücre çiftleşmeye ve çoğalmaya devam eder. Ancak bir DNA kırığı meydana geldiğinde, Sir2, DNA kırığındaki histonların asetil etiketlerini çıkarmak için kırığa gider. Bu oluşum, yıpranmış DNA'nın parçalanmasını önlemek ve diğer onarım proteinlerini sürece dahil etmek için histonları bir araya toplar. DNA onarımı tamamlandığında, Sir2 proteininin çoğu, onları susturmak ve doğurganlığı geri kazanmak için çiftleşme tipi genlere geri döner. Bu durum, ERC'lerin eski maya hücrelerinin nükleollerinde biriktiğinde ortaya çıkan büyük genom dengesizliği gibi başka bir acil durum oluşmadıkça sürer.

Hayatta kalma devresinin çalışması ve yaşlanmaya neden olması için Sir2 ve diğer epigenetik düzenleyicilerin "sınırlayıcı

miktarlarda” olmaları gerekir. Başka bir deyişle, hücre, çiftleşme tipi genleri susturmak ve kırık DNA’yı onarmak için gereken yeterli Sir2 proteini üretmez. Sir2’yi “gerektiği anlarda” çeşitli yerler arasında getirip götürmesi gerekir. Bu nedenle, *SIR2* geninin fazladan bir kopyasının eklenmesi ömrü uzatır ve kısırılığı geciktirir: Hücreler, DNA kırılmalarını onarmak ve çiftleşme tipi genleri susturmak için yeterli Sir2’ye sahiptir.³¹

Geride bıraktığımız birkaç milyar yılda, muhtemelen milyonlarca maya hücresi daha fazla Sir2 yapmak boyunca kendiliğinden mutasyona uğradı ancak diğer maya hücrelerine göre hiçbir avantajları olmadığından öldüler. 28 bölünme boyunca yaşamının 24 bölünme boyunca yaşayanlara göre hiçbir avantajı yoktur ve Sir2 enerji tükettiği için, daha fazla proteine sahip olmak bir dezavantaj olabilir. Laboratuvarında herhangi bir dezavantaj fark etmiyoruz çünkü mayaya yiyebileceklerinden çok daha fazla şeker veriliyor. Maya hücrelerine fazladan *SIR2* kopyaları ekleyerek evrimin sağlayamadığı şeyi mayaya vermiş olduk.

Bilgi teorisi doğruysa (yaşlanmanın kaynağı, hücresel travma ve hasara yanıt veren, aşırı çalışan epigenetik sinyalcilerse) hasarın *nerede* meydana geldiği çok da önemli değildir. Önemli olan, hasarın oluşması ve sirtuinlerin bu hasarı gidermek için her yere dağılırken, tipik sorumluluklarını bırakmaları ve bazen genom boyunca başka yerlere dönerek, susturulması gerekmeyen genleri susturmalarıdır. Bu durum, hücresel piyanistin dikkatini dağıtmanın hücresel karşılığıdır.

Bunu ispatlamak için birkaç farenin DNA’sını kırmak zorundaydık.

DNA’yı isteyerek kırmak zor değil. Mekanik kesme ile, kemoterapi ile veya radyasyon ile kırmak mümkün.

Ancak bunu, mutasyonlar yaratmayacak veya herhangi bir hücresel işlevi değiştirecek bölgeleri etkilemeyecek şekilde, hassasiyetle yapmamız gerekiyordu. Esasında, genomun çorak topraklarına saldırmamız gerekiyordu. Bunu yapmak için, DNA’yı

hassas yerlerden kesebilen ve bakterilerden elde edilen, CRISPR gen düzenleme aracı olan Cas9'a benzer bir geni ele aldık.

Deneylerimiz için seçtiğimiz enzim, “çok başlı balçık” anlamına gelen *Physarum polycephalum* adlı yapışkan, sarı bir balçık küfünden geliyor. Çoğu biliminsanı, I-PpoI adı verilen bu genin yalnızca kendini kopyalamaya hizmet ettiğine inanıyor. Balçık küf genomu kesildiğinde, I-PpoI'nin başka bir kopyası eklenir. Bu, güzel bir bencil gen örneğidir.

Bu bir balçık küfünde, doğal yaşam alanında oluşur. Ancak I-PpoI kendini bir fare hücresinde bulduğunda, kendini kopyalayacak tüm balçık küfü düzeneğine sahip değildir. Yapabildiği, etrafta dolaşarak kopyalama işlemi olmaksızın fare genomunun sadece birkaç noktasında DNA'yı kesmektir. Bunun yerine, hücre, DNA ipliklerini tekrar birbirine yapıştırmakta zorluk çekmez ve mutasyona neden olmaz. Bu durum, tam da hayatta kalma devresini işleyişe geçirmek ve sirtuinlerin dikkatini dağıtmak için aradığımız şeydi. Cas9 ve I-PpoI gibi DNA düzenleme genleri, doğanın bilime armağanıdır.

Bilgi teorisini test etmekte kullanacağımız fareyi yaratmak için geni kontrol eden tüm düzenleyici DNA unsurlarıyla birlikte, I-PpoI'yi “plasmid” adı verilen dairesel bir DNA molekülüne ekledik. Ardından, bu DNA'yı laboratuvarında plastik kaplarda kültürlediğimiz bir farenin embriyonik kök hücre genomuna yerleştirdik. Daha sonra genetiği değiştirilmiş kök hücreleri blastosist adı verilen doksan hücreli bir fare embriyosuna enjekte ettik. Bunu, bir bebek farenin oluşması için anne farenin rahmine yerleştirdik ve yaklaşık yirmi gün bekledik.

Tüm bunlar karmaşık görünse de o kadar değil. Biraz eğitimden sonra bir üniversite öğrencisinin bile yapabileceği şeyler. Günümüzde o kadar sıradan ki, istediğiniz fareyi bir katalogdan sipariş edebilir veya bir şirkete ödeme yaparak, sizin beklentilerinize uygun bir tane yapılmasını sağlayabilirsiniz.

Kesici enzim bu aşamada kapatıldığı için bebek fareler beklediği gibi tamamen normal doğdu. Onlara, Epigenomda İndüklenebilir Değişiklikler (*Inducible Changes to the Epigenome*) anlamına gelen “ICE fareleri” adını verdik. Kısaltmanın “indüklenebilir” kısmı hayati önem taşır çünkü bu farelerin normalde insan kanserlerini tedavi etmekte kullanılan bir östrojen blokeri olan düşük dozlu tamoksifen ile beslenene kadar hiçbir farklılığı yoktur. Ancak bu çalışmada fareyi, tamoksifenin I-PpoI genini çalıştıracak şekilde tasarladık. Enzim, herhangi bir hücrenin ölümüne sebep olmadan genomu kesecek ve hayatta kalma devresini biraz zorlayarak çalışmaya başlayacaktı. Tamoksifen sadece birkaç günlük bir yarı ömre sahip olduğundan, onu farenin yemeğinden çıkarmak, DNA kesimini durduracaktı.

Farelerin ölme ihtimali vardı. Vücutlarında tümör oluşması ihtimali de. Ya da sadece basit bir diş taraması röntgenine maruz kaldıktan sonra olacakları kadar sağlıklı büyüyeceklerdi. Daha önce kimse fareler üzerinde böyle bir deney yapmadığından sonuçları tahmin edemiyorduk. Ancak epigenetik istikrarsızlık ve yaşlanma hakkındaki hipotezimiz doğruysa, tamoksifen, Fred ve George Weasley’in *Harry Potter ve Ateş Kadehi*’nde kendilerini yaşlandırmak için kullandıkları iksir gibi etki edecekti.

Ve işe yaradı. Sihirmişcesine işe yaradı.

Tedavi esnasında, DNA kesme ve sirtuin şaşırtma işlemlerinden habersiz hayatlarına devam eden fareler sağlıklıydı. Ancak birkaç ay sonra, ben geçici olarak Avustralya’daki laboratuvarıma gitmişken laboratuvarımızın hayvanlarından sorumlu bir doktora sonrası öğrencisinden telefon aldım.

“Farelerden biri oldukça hasta”, dedi. “Bence onu uyutmalıyız.”

Bahsettiği farenin bir fotoğrafını göndermesini istedim. Telefonumdan fotoğrafa bakınca gülmekten kendimi alamadım.

* Tıpta uyarma, herhangi bir süreci veya olayı başlatma anlamlarına gelir. (ed. n.)

“Bu hasta bir fare değil,” dedim. “Yaşlı bir fare”

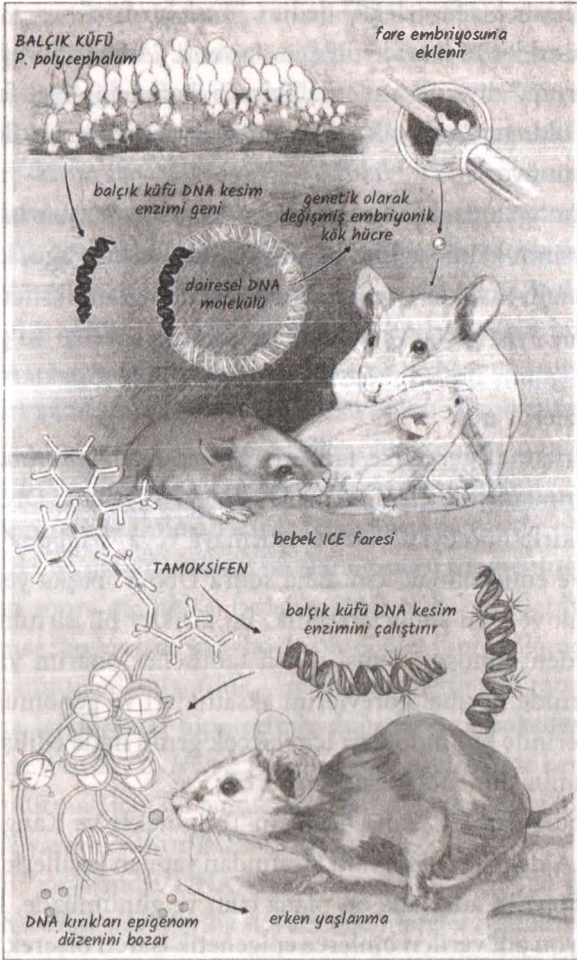
“Özür dilerim David,” diye cevap verdi. “Ama yanıldığını düşünüyorum,” diye devam etti. “Burada, kafesteki diğer farelerin kardeşi olduğu yazıyor. Ve diğerleri mükemmel bir şekilde normal görünüyorlar.”

Şaşkınlığı anlaşılabilirdi. On altı aylık, sıradan bir laboratuvar faresinin kalın sağlıklı bir kürkü, dik bir kuyruğu, kaslı bir yapısı, canlı kulakları ve parlak gözleri olur. Tamoksifen ile tetiklenmiş aynı yaştaki bir ICE faresinin ise incelen ve grileşen kılları, eğilmiş bir omurgası, kâğıt inceliğinde kulakları ve buğulu gözleri vardı.

Hatırlatmak gerekirse, farelerin genomuna hiçbir müdahalede bulunmamıştık. Genlere denk gelmeyen yerlerde DNA’larını basitçe kırıp hücreyi onları yapıştırmaya veya “bağlamaya” zorladık. Ve emin olmak için daha sonra DNA’yı başka yerlerden de kıldık ve aynı sonuçları aldık. Bu kırıklar bir sirtuin tepkisine neden olmuştu. Bahsi geçen tamirciler onarım yapmaya gittiklerinde normal görevlerini aksattıkları ve genomun diğer bölümlerinde bulundukları için birçok genin ifade ediliş biçimlerini yanlış zamanda değiştiriyorlardı.

Bu bulgular, UC San Diego’dan Trey Ideker ve Kang Zhang ile UCLA’dan Steve Horvath tarafından yapılan keşiflerle uyumluydu. Steve’in adı daha ön plana çıktı ve günümüzde, DNA’da metilasyon adı verilen binlerce epigenetik işareti ölçerek birinin biyolojik yaşını tahmin etmenin doğru bir yolu olan “Horvath Saati”nin isim babalığını yapıyor. Yaşlanmayı, yaşamın ortalarında başlayan bir süreç gibi düşünme eğilimindeyiz çünkü vücudumuzdaki belirgin değişimleri o zaman görmeye başlıyoruz. Ancak Horvath Saati doğduğumuz an işlemeye başlar. Farelerin de epigenetik bir saati vardır. ICE fareleri, kardeşlerinden daha mı yaşlıydı? Evet, yaklaşık %50 daha yaşlıydılar.

Yaşamın usta saat ayarlayıcısını bulduk.



BİLGİ KAYBININ, YAŞLANMANIN NEDENİ OLUP OLMADIĞINI TEST ETMEK AMACIYLA ICE FARESİNİN OLUŞTURULMASI. DNA'yı belirli yerlerden kesen bir enzim kodlayan balçık küfü geni bir kök hücreye yerleştirildi ve ICE faresini oluşturmak için bir embriyoya enjekte edildi. Balçık küfü geninin açılması, DNA'yı keser ve sirtuinleri şaşırtarak farenin yaşlanmasına neden olur.

Farklı bir düşünme şekli ile yaşam DVD'sinin yüzeyini, normal şartlarda çizilebildiğinden yaklaşık iki kat daha hızlı çizdik. Farelerimizin temel taslağı olan dijital kod her zamankiyle aynıydı. Ancak bu kodu okumak için inşa edilen analog makine, verileri yalnızca bit seviyesinde ve sadece bazı parçalarını okuyabiliyordu.

Bu çalışmalardan elde edilen hayati çıkarım şu ki, fareleri yaşlanmanın varsayılan en yaygın nedenlerinden herhangi birine etki etmeden yaşlandırabiliriz. Hücrelerini mutasyona uğratmadık. Telomerlerine dokunmadık. Mitokondrileriyle uğraşmadık. Kök hücrelerini doğrudan tüketmedik. Yine de ICE fareleri, azalmış vücut kitlesi, mitokondri ve kas kuvveti ile artmış katarakt, artrit, kanser, demans, kemik kaybı ve zayıflıktan mustarıpti.

İnsanlar gibi fareleri de ölümün uçurumuna doğru sürükleyen koşullar yani yaşlanma semptomlarının tümü mutasyondan değil, DNA hasar sinyallerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan epigenetik değişikliklerden kaynaklanıyordu.

Onlara tüm bu rahatsızlıkları vermemiştik. Onları yaşlandırmıştık.

Ve bir şey verebiliyorsanız onu geri de alabilirsiniz.

AYNI AĞACIN MEYVELERİ

Kaliforniya'nın Beyaz Dağları'nın kadim *Bristlecone* çam ağaçları, kayalık topraktan fışkıran dev zombilerin boğumlu elleri gibi, nemli sabah güneşine karşı unutulmaz gölgeler verir.

Bu ağaçların en eskileri, Mısır piramitlerinden, Stonehenge'in inşasından ve yünlü mamutların sonuncusunun dünyamızı terk etmesinden öncesine aittirler. Bu gezegeni Musa, İsa, Muhammed ve ilk Buda ile paylaştılar. Konumlandıkları deniz seviyesinden üç bin metre yükseklikte, her yıl bükülmüş gövdelerine ekledikleri milimetrelik büyüme oranları ile şimşekli fırtınalara ve periyodik kuraklıklara meydan okuyan, sebatın canlı örneğidirler.

Bu ulu ve kadim şeylerin sebatına hayret etmek işin kolay yolu. Keza, onların gücü ve ihtişamında kaybolmak da öyle. Varlıklarına hayran olmamak mümkün değil. Ancak, bu Tufan öncesi varlıkları incelemenin başka bir yolu da var. Daha zor bir yol ama bu gezegendeki her canlıya karşı geliştirmemiz gereken yaklaşım: Öğretmenlerimiz olarak.

Sonuçta *Bristlecone*'lar bizim ökaryotik kuzenlerimizdir. Genlerinin yaklaşık yarısı, bizimkilerin yakın akrabalarıdır.

Buna rağmen yaşlanmazlar.

Yaşamlarına seneler eklerler. Krakatoa patlamasının, ağaçların özodunlarına nakşedilmiş mikroskobik seviyede halkalarla belirlenen, boyutları, şekilleri ve kimyasal bileşimlerinde ki kanıtı gibi, çok uzun bir geçmişin iklim olaylarının kaydının tutulduğu binlerce sene üzerine binlerce sene. Krakatoa yanardağının 1883'te patladığında neden olduğu kül bulutunun, *Bristlecone*'un 1884 ve 1885'teki gelişimine denk gelen ve günümüzü temsil eden dış kabuğun bir santimetre kadar derininde bıraktığı belirsiz halka gibi.³²

Birkaç bin yıllık yaşamları boyunca, hücrelerinde herhangi bir fonksiyon kaybı görülmez. Biliminsanları buna "göz ardı edilebilir yaşlanma" adını veriyorlar. Nitekim, ABD Orman Genetiği Enstitüsü'nden bir ekip, 23 - 4.713 yaş aralığındaki bu ağaçlarda hücresel yaşlanma belirtileri araştırdıklarında, elleri boş döndüler. 2001 yılında genç ve yaşlı ağaçlarda yaptıkları araştırmada, bunların arasında kimyasal nakil sistemleri, filizlenme hızı, ürettikleri polen kalitesi, tohumların boyutları veya bunların çimlenme şekillerinde anlamlı bir fark olmadığını buldular.³³

Araştırmacılar, o zamanlarda birçok biliminsanının, yaşlanmanın birincil nedeni olarak düşündükleri zararlı mutasyonları da aradılar. Bulamadılar.³⁴ Epigenetik değişiklere de baksalardı, eminim elleri boş döneceklerdi.

Bristlecone'lar biyolojik dünyada aykırı olarak nitelendirilse-ler de yaşlanmaya karşı koyma konusunda tek örnek değillerdir. *Hydra vulgaris* olarak bilinen tatlı su polipi de yaşlanmaya meydan okumak için evrimleşti. Doğru koşullar altında, bu küçük knidlilerin (*cnidarian*) yaşlanmayı reddettikleri gözlemlenir. Vahşi doğada yiyecek, çevre kirliliği ve kuruma durumlarına bağlı olarak haftalarca veya aylarca yaşayabilirken, dünyanın dört bir yanındaki laboratuvarlarda kırk yılı aşkın süredir (o yaştaki duracaklarına dair belirti olmaksızın) canlı tutuldular ve çok genç ile çok yaşlı olanlar arasında sağlık durumları açısından önemli bir fark gözlenmedi.

Yetişkin birkaç vücut parçasından tamamen yenilenebilen birkaç denizanası türü, "ölümsüz denizaneleri" takma adı ile anılır. Sadece, ABD'nin batı kıyılarında yaşayan zarif ay denizanası *Aurelia aurita*'nın ve Akdeniz'de yaşayan, santimetre boyutlarındaki *Turritopsis dohrnii*'nin rejenerasyon yeteneği olduğu düşünülse de benim tahminim çoğunun bu yeteneğe sahip olduğudur. Sadece incelememiz lazım. Bu hayvanlardan herhangi birini tek tek hücrelerine ayırırsanız, hücreler daha sonra aynı *Terminator 2* filmindeki T-1000 sayborgu (yarı robot) gibi birleşip bütün bir organizmaya dönüşür ve büyük olasılıkla yaşlanma saatini sıfırlayacaktır.

Tabii ki biz insanlar ölümsüz olmak için hücrelere ayrılmak istemiyoruz. Şimdiki yaşamınıza dair bir anınız yoksa, hücrelerinizi yeniden bir araya getirmenin veya bir anda tekrar ortaya çıkmanın ne faydası var? Reenkarnasyonla yeniden dünyaya gelseniz daha iyi.

Önemli olan, F. Scott Fitzgerald'ın tersinden yaşlanan kahramanı Benjamin Button'ın bu biyolojik eşdeğerinin bize öğrettiği şeydir: Hücresel yaş tamamen *sıfırlanabilir*, ki bu da günün birinde bilgeliğimizi, anılarımızı ve ruhumuzu kaybetmeden yapabileceğimize inandığım bir şey.

Ölümsüz olmasa da, Grönland köpekbalığı *Somniosus microcephalus*, bizimle çok daha yakından ilişkili, etkileyici bir hayvan. Bir büyük beyaz balina iriliğinde olup yüz elli yaşına kadar cinsel olgunluğa bile ulaşmaz. Araştırmacılar, Kuzey Buz denizinin, Colomb'un yeni dünyada kaybolmasından çok daha önce doğmuş Grönland köpekbalıklarına ev sahipliği yaptığına inanıyor. Radyokarbon testi, çok iri bir köpekbalığının bilimsanları tarafından yakalandığında beş yüz on yaşından büyük olduğunu tespit etti. Bu köpekbalığının hücrelerinin yaşlanıp yaşlanmadığı ucu açık bir bilimsel sorudur. Son birkaç yıla kadar çok az sayıda biyolog *Somniosus microcephalus*'la bu kadar yakından ilgilendi. En azından, en uzun ömürlü omurgalının yaşlanma sürecini çok çok yavaş geçirdiğini biliyoruz.

Evrimsel bakışla konuşursak, tüm bu yaşam formları bize mayadan daha yakın ve sadece mayadan insan yaşlanması hakkında öğrendiklerimizi bir düşünün. Ancak çam ağaçları, hidrozoanlar, kıkırdaklı balıklar ve bizim gibi memeliler arasındaki farklılıkları, muazzam hayat ağacında konumlandırmak ve "Hayır, bunlar bizden çok farklı," demek çok da şaşırtıcı olmasa gerek.

Peki, başka bir memeliden ne haber? Mesela sıcakkanlı, süt veren, canlı doğum yapan bir kuzen?

2007'de, Alaska'daki yerli avcılar, avladıkları bir Grönland balinasını kestiklerinde, balinanın yağ tabakası içinde eski bir zıpkın başı buldular. Daha sonra tarihçiler silahın 1800'lerin sonlarında üretildiğini belirlediler ve balinanın yaşını yaklaşık yüz otuz olarak tahmin ettiler. Bu keşif, *Balaena mysticetus*'a karşı bilimsel bir ilgi uyandırdı ve bunun sonrasında, balina lensinde aspartik asit seviyelerini ölçen bir yaş belirleme yöntemi kullanılarak yapılan araştırmalarda, yakalanan bir Grönland balinasının, öldürüldüğünde iki yüz on bir yaşında olduğu tespit edildi.

Grönland balinalarının memeliler arasından istisnai uzun yaşam için seçilmiş olması belki de şaşırtıcı olmamalı. Kendilerine

tehdit oluşturabilecek çok az avcı vardır. Uzun ömürlü bir vücut oluşturmaya güçleri yeter ve yavaş üreyebilirler. Büyük olasılıkla hayatta kalma programlarını yüksek öncelikle sürdürürler, sabit bir epigenom sağlamak için hücreleri onarırlar ve böylece hücrelerin senfonisinin yüzyıllar boyunca çalmasını sağlarlar.

Bu uzun ömürlü türler bize nasıl daha sağlıklı ve daha uzun bir yaşam sürebileceğimizi öğretebilir mi?

Görünüşleri ve yaşam alanları açısından çam ağaçları, denizanaları ve balinalar kesinlikle insanlardan çok farklıdır. Ama diğer yönlerden çok benziyoruz. Grönland balinasını düşünün. Aynı bizim gibi, onlar da karmaşık, sosyal, iletişim becerilerine sahip bilinçli memeliler. *FOXO3* olarak bilinen bir gende bulunan bazı ilginç varyantlar da dahil olmak üzere bilinen 12.787 geni paylaşıyoruz. *DAF-16* olarak da bilinen bu gen, ilk olarak Cynthia Kenyon tarafından, yuvarlak solucanlarda ömrü ikiye katlayan, insülin hormonu kanallarındaki hatalar için gerekli olan uzun yaşam geni olarak tanımlandı. Hayatta kalma devresinde önemli bir rol oynayan *DAF-16*, DNA sekansı TT-GTTTAC'nin üzerine tutunan küçük bir transkripsiyon faktör proteinini kodlar ve zor zamanlarda hayatta kalma programını çalıştırmak için sirtuinler ile birlikte çalışır.³⁵

Memelilerde *FOXO1*, *FOXO3*, *FOXO4* ve *FOXO6* adı verilen dört adet *DAF-16* geni vardır. Biliminsanlarının kasıtlı olarak işleri karmaşıktırdığını düşünüyorsanız haklı olabilirsiniz ama bu vakada değil. Aynı "gen ailesindeki" genler genellikle farklı adlara sahiptir çünkü DNA dizilerinin kolay deşifre edildiği zamanlardan önce adlandırılmışlardır. Bu durum, insanların genomlarını analiz ettirdikleri ve şehrin diğer tarafında bir kardeşleri olduğunu öğrendikleri çok da nadir olmayan bir duruma benzer.³⁶ *DAF-16*, *dauer* larva oluşumunun kısaltmasıdır. Almancada "dauer", "kalıcı," anlamındadır ve aslında bu da hikâyeye çok uygun. Görünüşe göre, solucanlar derin açlık veya aşırı kalabalık durumlarında *dauer* hâle geçip ortam düzelene kadar çok az beslenme ile idare ederler. *DAF-16*'daki

mutasyonlar, ortam iyi olduğunda bile solucan savunma programını etkinleştirerek ömrünü uzatır.

FOXO / DAF-16 ile ilk kez mayada, “*SNF1* (AMPK) epigenetik regülatörün çok kopyalı baskılayıcısı” anlamına gelen ve *MSN2* olarak bilinen formunda karşılaştım. *MSN2*’nin mayadaki görevi, aynı DAF-16 gibi hücreleri, hücre ölümünden uzaklaştıran ve stres direncine doğru iten genleri açmaktır.³⁷ Savunma genlerini açarak ve sirtuinlere aktivite desteği vererek kalori kısıtlaması olduğu durumlarda *MSN2*’nin, NAD’yi geri dönüştüren genleri açarak ve sirtuinleri artırarak mayalarda yaşam süresini artırdığını keşfettik.³⁸

Biliminsanlarının bazen kullandığı karmaşık bilimsel konuşmalarda kendini tekrar eden birkaç tema gizlidir: düşük enerji sensörleri (*SNF1* / AMPK), transkripsiyon faktörleri (*MSN2* / DAF-16 / FOXO), NAD ve sirtuinler, stres direnci ve uzun ömür. Bunun tesadüfle bir alakası yok, bunlar antik hayatta kalma devresinin temel parçalarıdır.

Peki ya insanlardaki FOXO genleri? Çin’deki Kızıl Nehir Havzası’nda yaşayan insanlarda olduğu gibi, uzun ömürlü ve uzun sağlıklı yaşam sürelerine sahip olduğu bilinen muhtelif insan topluluklarında FOXO3 olarak anılan özel varyantlar bulunmuştur.³⁹ Bu FOXO3 varyantları, muhtemelen sadece zor zamanlarda değil, ömür boyu vücudun hastalıklara ve yaşlanmaya karşı savunmasını etkinleştirir. Genomunuzu analiz ettirirseniz, mutlaka uzun bir yaşamla ilişkilendirilen, bilinen FOXO3 varyantlarından birine sahip olup olmadığınızı kontrol ettirin.⁴⁰ Örnek olarak, rs2764264 konumunda T varyantı yerine C’ye sahip olmak daha uzun bir ömürle bağdaştırılmıştır. Kızlarımız Alex ve Natalie, bu pozisyonda eşim Sandra’dan bir C ve benden bir C miras aldılar. Genomumuzun benzeştiğini varsayarsak, çok sağlıksız bir yaşam tarzı yaşamadıkları sürece, doksan beş yaşına ulaşma olasılıkları benim gibi bir C ve bir T’ye sahip birinden veya iki T’ye sahip birinden önemli ölçüde daha fazla.

Gezegendeki her organizmada; ağaçlarda, mayalarda, solucanlarda, balinalarda ve insanlarda aynı uzun ömürlülük genlerini bulmuş olmamızın ne kadar dikkat çekici olduğunu düşünmeye değer. Yeryüzündeki tüm canlılar başlangıçta bizim ortaya çıktığımız yerden geliyor. Mikroskoptan baktığımızda, hepimiz aynı maddelerden oluşuyoruz. Zorlu zamanlarda bize yardımcı olan, koruyucu hücrel bir ağ olan hayatta kalma devresini paylaşıyoruz. Aynı ağ, bizim zayıf noktamızı oluşturuyor. Kırık DNA iplikleri gibi ciddi hasar türleri önlenemiyor. Hayatta kalma devresinin fazla çalışmasına sebep olup hücrel kimliği değiştiriyorlar. Sonucunda, hepimiz Yaşlanma Bilgi Teorisi'ne uygun olarak, yaşlanmaya neden olan epigenetik gürültüye maruz kalıyoruz.

Buna rağmen farklı organizmalar, çok farklı hızlarda yaşlanır. Ve bazen, öyle görünüyor ki, hiç yaşlanmıyorlar. Bir balinanın epigenetik senfoniye bozmadan hayatta kalma döngüsünü devam ettirmesini ne sağlar? Piyanistin becerileri kaybolduğunda, denizanının yeteneğini geri kazanması nasıl mümkün olabilir?

Araştırmamızın nereye doğru yönelmesi gerektiğini düşündüğümde, düşüncelerime rehberlik eden sorular bunlardı. Hayali fikirler veya bilim-kurgudan çıkmış kavramlar gibi görünen şeyler, araştırmada önemli bir yere sahiptir. Dahası, bazı yakın akrabalarımızın yaşlanmaya geçici bir çözüm buldukları bilgisiyle destekleniyorlar.

Ve onlar yapabiliyorsa, biz de yapabiliriz.

YAŞAM HARİTALARIMIZ

Çoğu insan genom haritalama fikrini kavrayamaz ve epigenomun genleri açıp kapamak için DNA ile nasıl bir araya geldiğini anlamazken, bir hücrenin bütün epigenomunu haritalandıracak teknolojiye sahip değilken, gelişimsel biyolog Conrad Waddington çok daha derin düşünüyordu.

1957'de Edinburgh Üniversitesi'nde genetik profesörü olan Waddington, erken dönemdeki bir embriyonun farklılaşmamış

hücrelerden oluşan bir yığından (her biri tam olarak bir diğeri-ne benzeyen ve aynı DNA'ya sahip hücrelerden), vücudu oluşturan binlerce değişik hücre tipine nasıl dönüştüğünü anlamaya çalışıyordu. Pek de tesadüfi olmaksızın, Waddington'ın merakı, tam da o sıralarda programlamanın annesi kabul edilen Grace Hopper'in yaygın olarak kullanılan ilk bilgisayar dili olan COBOL'un temelini attığı, dijital devrimin ilk yıllarına denk geldi. Temelde, Waddington'ın merak ettiği şey, hepsi aynı kod üzerinde çalışan hücrelerin nasıl farklı programlar üretebildiği idi.

Oyunda genetikten daha fazlası olmalıydı, kodu kontrol eden bir program.

Waddington, genlerimizin içinde bulunduğu dinamik dünyayı temsil eden üç boyutlu bir kabartma resim olan "epigenetik harita" hakkında kafa yordu. Yarım asırdan fazla bir süre sonra, Waddington'ın haritası, neden yaşlandığımızı anlamak için faydalı bir metafor olmaya devam ediyor.

Waddington haritasında, embriyonik bir kök hücre, bir dağ zirvesinin tepesinde bir bilye ile temsil edilir. Embriyonik gelişim esnasında, bilye tepeden aşağı yuvarlanır ve her biri vücutta olası, farklı bir hücre tipini temsil eden yüzlerce farklı vadiden birinde durur. Buna "farklılaşma" adı verilir. Epigenomun bir görevi bilyeleri yönlendirmek iken, diğer görevi istirahat hâline geçmiş hücrelere yerçekimi gibi davranarak, yokuş yukarı çıkmalarını veya başka vadilere zıplamalarını önlemektir.

Son durdukları yer, hücrenin "kaderi" olarak bilinir. Bunun tek yönlü bir sokak olduğunu, geri dönüşü olmayan bir yol olduğunu düşünme eğilimindeydik. Ancak biyolojide kader diye bir şey yoktur. Son on yılda, Waddington haritasındaki bilyelerin sabit olmadığını öğrendik. Zaman içinde, etrafta dolaşmaya yönelik korkunç bir eğilimleri var.

Bilye eğimden aşağı yuvarlanırken gerçekte moleküler düzeyde olan şey; farklı genlerin, transkripsiyon faktörleri, sirtuinler ve DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) ve histon metiltransferazlar (HMT'ler) gibi diğer enzimler tarafından yönlendirilerek

açılıp kapanmalarıdır. Böylece DNA'yı ve paketleme proteinlerini kimyasal etiketlerle işaretleyerek hücreye ve onun soyundan gelenlere önceden belirlenmiş bir şekilde davranmaları konusunda talimat verirler.

Genel anlamda, bilim çevrelerinde bile kabul görmeyen konu, bu bilgilerin istikrarının uzun vadeli sağlığımız için ne kadar önemli olduğudur. Gördüğünüz gibi, epigenetik, benim gibi hayatın diğer ucunu inceleyen insanlardan ziyade, uzun zamandır yaşamın oluşumunu araştıran biliminsanlarının ilgi alanıydı.

Bir bilye, Waddington'ın arazisine yerleştikten sonra orada kalma eğilimindedir. Döllenme ile ilgili her şey yolunda giderse, embriyo önce fetüse, sonra bir bebeğe, sonra ilk yürüyüşünü yapan bir çocuğa, sonra bir ergene ve sonra da bir yetişkine dönüşür. Gençliğimizde işler yolunda gitme eğilimindedir. Ancak saat işlemektedir.

Epigenoma, her bir radikal müdahale uygulandığında (güneş veya röntgen nedeniyle oluşan DNA hasarı gibi), haritayı çok az değiştiren küçük depremlerde olduğu gibi, bilyeler yer değiştirir. Zamanla, tekrarlanan depremler ve dağların erozyona uğraması sebebi ile, bilye yamacın kenarlarından yukarı, yeni bir vadiye doğru hareket ettirilir. Böylece, bir hücrenin kimliği değişir. Bir cilt hücresi farklı davranmaya başlar, rahimde kapatılmış olan ve kapalı kalması beklenen genleri etkinleştirir. Şimdi, %90'ı bir deri hücresiyken, %10'u sinir ve böbrek hücresi fonksiyonuna sahip diğer hücre türlerinden oluşmaktadır. Hücre; saç üretmek, cildin esnekliğini sürdürmek ve yaralandığında iyileştirmek gibi cilt hücrelerinin yapması gereken becerilerde etkisiz hâle gelir.

Laboratuvarımda bu durumu, hücrenin *geriye dönük farklılaşması* olarak adlandırıyoruz.

Her hücre epigenetik gürültüye yenik düşer. Binlerce hücreden oluşan doku; karmaşık, karışık, değişik bir hücre kümesine dönüşür.

Hatırlayacağınız gibi, epigenom analog bir bilgi olduğu için doğası gereği kararsızdır. Analog bilgi, sonsuz sayıda olası değere

dayanır, gürültü birikimini önlemek zordur ve bir miktar bilgi kaybı olmadan kopyalanması neredeyse imkânsızdır. Depremler hayatın bir gerçeğidir ve haritayı sürekli değiştirir.

Epigenom dijital yapıda evrimleşmiş olsaydı, vadi duvarları dikey ve 150 km yüksekliğe eşdeğer ve yerçekimi süper güçlü olacağından, bilyeler asla yeni bir vadiye atlayamazdı. Hücreler asla kimliklerini kaybetmezlerdi. Bu şekilde inşa edilmiş olsaydık, binlerce yıl, belki daha uzun süreler sağlıklı kalabilirdik.

Ama biz bu şekilde inşa edilmedik. Evrim, hem genomları hem de epigenomları, yalnızca yenilenmeyi sürdürebilecek yeterli süre hayatta kalacak şekilde şekillendirir. Şanslıysak, bu biraz daha uzun sürer ama ölümsüzlüğü sağlamaz. Bunun sebebi, vadi duvarlarımızın sadece hafif eğimli ve yerçekiminin o kadar güçlü olmamasıdır. İki yüzyıl yaşayan bir balina, muhtemelen daha dik vadi duvarları geliştirmiştir ve hücreleri, kimliklerini bizden iki kat daha uzun süre korur. Yine de sonsuza kadar yaşamazlar.

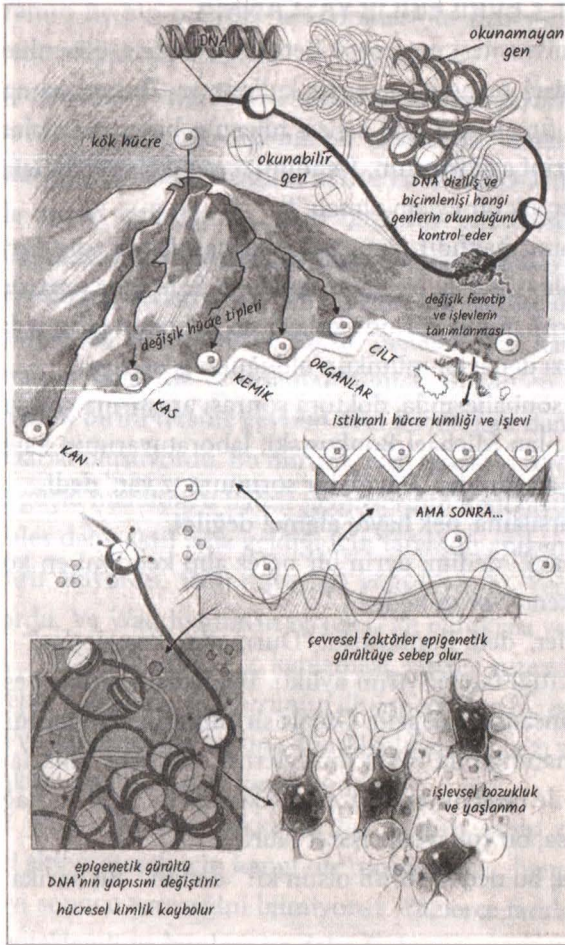
Yaşlandıkça kimliklerini yitiren hücrelerimizin suçunun *M. superstes* ve hayatta kalma devresinde olduğuna inanıyorum. Sirtuinlerin ve diğer epigenetik faktörlerin, genlerden kırık DNA bölgelerine doğru tekrar tekrar devşirilmesi, kısa vadede yardımcı olurken sonuçta yaşlanmamıza neden olan şeydir. Zamanla, yanlış genler, yanlış zamanda ve yanlış yerde ortaya çıkarlar.

ICE farelerinde gördüğümüz gibi, epigenomu DNA kırılmalarıyla baş etmeye zorlayarak bozduğunuzda, epigenetik manzaranın kaybını hızlandırırsınız. Farelerin vücutları amaçsız, işlevi bozuk hücrelerden oluşan bir mitoloji canavarı hâline geldi.

Buna yaşlanma diyoruz. Bu bilgi kaybı; her birimizi kalp hastalığı, kanser, ağrı, kırılگانlık ve kesin ölüm dünyasına götüren yoldur.

Analog bilgi kaybı yaşlanmamızın tek nedeni ise bu konuda yapabileceğimiz bir şey var mı? Vadi duvarlarını yüksek ve yerçekimini güçlü tutarak, bilyeleri sabit yerlerinde tutabilir miyiz?

Yapabileceğimiz bir şeyler var. Bunu, büyük bir güvenle söyleyebiliyorum.



HAYATIMIZIN DEĞİŞEN HARİTASI. Waddington haritası, hücrelerin kimliklerini nasıl bulduklarına dair bir metafordur. Bilye olarak tasvir ettiğimiz embriyonik hücreler, yokuş aşağı yuvarlanıp kimliklerinin oluştuğu doğru vadiye inerler. Yaşlandıkça, kırık DNA gibi hayati tehditler, hayatta kalma devresini aktive eder ve küçük müdahalelerle epigenomu değiştirir. Zaman içinde, hücreler sürekli olarak komşu vadilere hareketlenirler ve orijinal kimliklerini kaybederler. Sonunda, yaşlı dokularda, zombi benzeri yaşlanmış hücrelere dönüşürler.

TERSİNE ÇEVİRİLEBİLİR YAŞLANMA

Texas Üniversitesi profesörü Benjamin Levine, düzenli egzersiz için “kişisel taahhüt” tabirini kullanıyor. “İnsanlara egzersizi, dişlerini fırçalamak gibi kişisel hijyenin bir parçası olarak düşünmelerini söylüyorum. Kendimizi sağlıklı tutmak için yaptığımız günlük bir eylem olmalı.”⁴¹

Eminim, haklıdır. Spor salonlarına gitmek, diş fırçalamak kadar kolay olsaydı, birçok insan daha fazla spor yapardı.

Umarım günün birinde kolaylaşır. Laboratuvarımızda yaptığımız bazı deneyler mümkün olduğunu gösteriyor.

2017 sonbaharında, doktora sonrası araştırma görevlilerimden biri olan Michael Bonkowski, laboratuvarımın kapısından adımımı attığımda, “David, bir sorunumuz var,” dedi.

Bu karşılama, pek hayra alamet değildi.

“Tamam,” dedim, derin bir nefes alıp kendimi en kötüsüne hazırlarken. “Sorun nedir?”

“Fareler,” dedi Bonkowski. “Durmadan koşuyorlar.”

Bahsettiği fareler yirmi aylıktı. Bu, kabaca altmış beş yaşındaki bir insana denk gelir. Onları sirtuinlerin aktivitesini artıracağına inandığımız NAD düzeylerini artırmayı amaçlayan bir molekül ile besliyorduk. Farelerde koşma ile ilgili bir bağımlılık geliyorsa, bu çok iyi bir işaret olurdu.

“Ama, bu neden sorun olsun ki?” dedim. “Bu harika bir haber!”

“Tamam da,” dedi, “koşma bandını bozdular!”

Sonradan anladım ki, koşu bandımızın programı bir farenin en fazla üç kilometre koşacağı şekilde programlanmıştı. Yaşlı fare o mesafeye ulaşınca koşu bandı durmuştu. “Deneyi tekrardan başlatmamız gerekecek,” dedi Bonkowski.

Durumu idrak etmem biraz zaman aldı.

Bin metre, bir fare için yeterli ve uzun bir koşu mesafesi. İki bin metre ise standart bir koşu pistinin tam beş misli olup genç fare için gerçekten önemli bir mesafe.

Programın üç bin metreye ayarlanmasının nedeni; basitçe, fareler o mesafeyi koşamazlar.

Buna rağmen, bu yaşlı fareler ultra maraton koşuyorlardı.

Neden? 2018'de yayınladığımız bir çalışmada, temel bulgularımızdan biri,⁴² SIRT1 enzimini aktive eden NAD artırıcı bir molekülle tedavi edildiğinde, yaşlı farelerin kan damarlarını kaplayan endotel hücrelerinin çok fazla kan akışı almayan kaslı bölgelere doğru ilerlediği idi. Bu sayede, çok ihtiyaç duyulan oksijeni sağlayan, laktik asit ve toksik metabolitleri kaslardan uzaklaştıran ve farelerde ve insanlarda güçsüzlüğün en önemli nedenlerinden birini tersine çeviren yeni küçük kan damarları, kılcal damarlar oluşuyordu. Bu durum, yaşlı farelerin birdenbire böylesine güçlü maratoncu hâline gelmelerinin nedeni idi.

Sirtuinler daha aktif hâle geldiği için farelerin epigenomları daha kararlı oluyordu. Vadi duvarları yükseliyordu. Yerçekimi güçleniyordu. Ve Waddington'ın bilyeleri ait oldukları yere geri itiliyordu. Kılcal damarların iç kaplaması, fareler egzersiz yapmış gibi tepki veriyordu. Bu, türünün ilk örneği olan bir egzersiz taklidiydi ve yaşlanmanın tersine döndürülmesinin bazı yönlerden mümkün olduğuna dair kesin bir işaret.

Henüz bunun nedeni hakkında her bilgiye sahip değiliz. Sirtuinleri aktive etmek için hangi tür moleküllerin, hangi dozlarda en iyi sonucu vereceğini bilmiyoruz. Yüzlerce farklı NAD öncüsü sentezlendi ve bunlara ve daha fazlasına cevap bulmak için ilerleyen birçok klinik araştırma var.

Geldiğimiz noktada, daha uzun ve daha sağlıklı yaşamak için epigenetik hayatta kalma devresini kullanmak hakkında öğrendiğimiz her şeyden yararlanmak için beklememiz gerekmiyor. Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'ni kullanmak için beklememize gerek yok.

, Çok daha uzun ve sağlıklı hayatlar yaşamak için şu anda atabileceğimiz adımlar var. Yaşlanmanın etkilerini yavaşlatmak, durdurmak ve hatta tersine çevirmek için yapabileceğimiz şeyler var.

Ancak yaşlanmayla mücadele etmek için hangi adımları atabileceğimizi konuşmadan, ben sizlere yaşlanmakla ilgili düşünme şeklimizi temelden değiştirecek bilim destekli müdahaleleri ve türümüz için oyunun kurallarını değiştirecek tedavi ve tıbbi uygulamaları açıklamadan önce, çok önemli bir soruyu yanıtlamamız gerekiyor:

Yaşlanmaya müdahale etmeli miyiz?

10 MAYIS 2010 GÜNÜ LONDRA ÇOK GÜRÜLTÜLÜYDÜ. CHELSEA FUTBOL KULÜBÜ, Premier Lig maçlarının son gününde Wigan Athletic'i 8-0 yenerek dördüncü kez İngiltere şampiyonluğunu kazandı. Aynı gün Gordon Brown, önceki hafta yapılan genel seçimlerde İngiliz Parlamentosu'nda doksandan fazla sandalye kaybeden İşçi Partisi'nin ağır seçim yenilgisi nedeniyle başbakanlıktan istifa edeceğini duyurdu.

Dikkatlerin spor ve politika dünyası üzerinde yoğunlaştığı o tarihte, Carlton House Terrace'ta yaşayanlar, *Royal Society of London for Improving Natural Knowledge* üyeleri ve meraklı takipçileri dışında herkes tarafından gözden kaçırıldı.

Kraliyet Bilimler Akademisi olarak bilinen dünyanın en eski ulusal bilim kurumu, Francis Bacon gibi dönemin İngiliz büyük düşünürleri tarafından, "yeni bilim"i tanıtmak ve yaymak için 1660 yılında kuruldu. Bacon, Aydınlanma'nın "yaşamın uzatılması" ile ilgili sözcülerindendi.¹ Dernek, zengin bilimsel geçmişine uygun şekilde, kuruluş zamanından bu yana yıllık bilimsel etkinlikler düzenlemektedir. Bahsi geçen etkinliklerin öne çıkan konu başlıkları arasında; Sir Isaac Newton'ın yerçekimi üzerine, Charles Babbage'ın mekanik bilgisayar üzerine ve Avustralya'dan yeni gelmiş Sir Joseph Banks'in, yanında getirdiği, bilimin daha önce bilmediği binden fazla korunmuş bitki ile ilgili verdiği dersler yer alıyor.

Bugün, Aydınlanma sonrası bir dünyada bile, cemiyetin düzenlediği etkinlikler, dünyayı değiştirmese de büyüleyicidir. Ancak 2010 ilkbaharında, pazartesi ve salı günlerini kapsayan ve diğerlerinden daha az büyüleyici olmayan iki günlük bir toplantı, önemli bir “yeni bilimi” tartışmak için çok farklı bilim dallarından gelmiş araştırmacıları konuk ediyordu.

Toplantı çağrısı, kendi alanlarında ilham kaynağı biliminsanları olan; genetikçi Dame Linda Partridge, biyoanalitiğin öncülerinden Janet Thornton ve moleküler sinirbilimci Gillian Bates tarafından yapılmıştı. Tabii ki katılımcı listesi de daha az etkileyici değildi. San Francisco Üniversitesi’nden genetikçi Cynthia Kenyon, DAF-16’yı² etkinleştirerek yuvarlak kurtların ömrünü iki katına çıkaran IGF-1 reseptör genindeki tek bir mutasyon üzerinde dönüm noktası niteliğindeki çalışmasından bahsetti. Bu çalışma, öncesinde Dame Partridge tarafından solucanlara özgü bir sapma³ olarak nitelendirildiyse de kısa bir süre sonra onu ve diğer önde gelen araştırmacıları, yaşlanmanın tek bir gen tarafından kontrol edilebileceğine dair uzun süredir devam eden inançlarla yüzleşmeye zorladı. Göteborg Üniversitesi’nden Thomas Nyström, Sir2’nin, mayadaki genomik ve epigenomik stabilite için taşıdığı önemin yanı sıra, aynı zamanda oksitlenmiş proteinlerin yeni hücrelere geçmesini engellediğini keşfettiğini yayınladı.

Buck Yaşlanma Araştırmaları Enstitüsü’nün başkanlığını üstlenmek üzere olan eski bir Guarente öğrencisi Brian Kennedy, çeşitli türlerde benzer şekilde korunan genetik yolların, memelilerin yaşlanmasında benzer roller oynadığını açıkladı. Yaşlı fare maratonu danışmanım Michael Bonkowski’ye doktora danışmanlığı yapan Southern Illinois Üniversitesi’nden Andrzej Bartke, cüce farelerin normal farelerden rekor derecesinde iki kat daha uzun yaşayabildiğinden bahsetti. Moleküler biyolog María Blasco, yaşlı memeli hücrelerinin kimliklerini kaybetme ve kansere yakalanma olasılıklarının genç hücrelere göre neden

daha yüksek olduğunu açıkladı. Ve genetikçi Nir Barzilai, uzun ömürlü insanlarda görülen genetik varyantlardan ve yaşlanmaya bağlı tüm hastalıkların önemli ölçüde önlenebileceğine ve nispeten kolay bir ilaç müdahalesi ile insan yaşamının önemli ölçüde uzatılabileceğine olan inancından bahsetti.

Bu iki gün boyunca, dünyanın en iyi araştırma kurumlarından gelen on dokuz biliminsanı, kışkırtıcı bir fikir birlikteliği içinde, insan sağlığı ve hastalıkları ile ilgili geleneksel bilgi birikimine meydan okuyacak kapsamlı bir çalışma başlattılar. Takip eden sonbaharda, biyogerontolog David Gems, etkinlik sonuçlarını kamuoyu için özetlediği yazısında, organizma yaşlanması ile ilgili ortak yeni anlayışın hepsini çok önemli tek bir sonuca götürdüğünü yazacaktı: Yaşlanma, yaşamın kaçınılmaz bir bölümü değildir, daha ziyade “geniş spektrumlu patolojik sonuçlardan oluşmuş bir süreçtir.”⁴ Bu düşünme şeklinde; kanser, kalp hastalığı, Alzaymır gibi sıklıkla yaşlanma ile ilişkilendirdiğimiz durumlar, kendi başlarına hastalık olmayıp daha büyük bir şeyin semptomlarıdır.

Ya da daha basit ve belki daha da kışkırtıcı bir şekilde ifade edersek, yaşlanmanın kendisi bir hastalıktır.

ÖLÜM HIZI YASASI

Yaşlanmanın bir hastalık olduğu fikri size garip geliyorsa, yalnız değilsiniz. Doktorlar ve araştırmacılar uzun zamandır bunu dillendirmekten kaçınıyorlar. Uzun zamandır bizlere söylendiği şekliyle, yaşlanma yaş alma sürecinin doğal sonucudur. Ve yaşlanmak uzun zamandır hayatın kaçınılmaz bir parçası olarak kabul ediliyor.

Sonuçta yaşlanmayı çevremizdeki neredeyse her şeyde ve özellikle bize benzeyen şeylerde görüyoruz. Çiftliklerimizdeki inekler ve domuzlar yaşıyor. Evlerimizdeki köpekler ve kediler de öyle. Gökyüzündeki kuşlar, denizdeki balıklar, ormandaki ağaçlar, petri kaplarımızdaki hücreler her zaman aynı sona ulaşırlar; doğada çürürler.

Ölüm ve yaşlanma arasındaki bağlantı o kadar güçlü ki öncekinin kaçınılmazlığı, ikincisini tanımlama şeklimizi yönlendirdi. Nitekim, Avrupa toplumları 1600’lerde ilk kez resmi ölüm belgesi tutmaya başladığında, yaşlanma saygın bir ölüm nedeniydi. “İhtiyarlık” veya “yaşlılığa bağlı güçsüzlük” gibi açıklamalar, ölüm için genel kabul gören açıklamalar oldu. Ancak, ölüm senetleri üzerine yapılan doğal ve siyasi gözlemleri içeren *Natural and Political Observations Mentioned in a Following Index, and Made upon the Bills of Mortality* kitabını yazan 17. yüzyıl İngiliz nüfusbilimcisi John Graunt’a göre, “korku”, “keder” ve “kusma” da öyleydi.

Zaman geçtikçe, yaşlanmayı ölüm sebebi olarak görmekten uzaklaştık. Artık kimse “yaşlanmaktan” ölmüyordu. Batı tıp dünyası geçtiğimiz yüzyılda, sadece her zaman yaşlanmadan daha acil bir ölüm nedeni olduğuna değil, aynı zamanda bu nedeni belirlemenin zorunlu olduğuna da inanmaya başladı. Aslında, geçtiğimiz birkaç on yılda bu konuda oldukça titiz hâle geldik.

Dünya Sağlık Örgütü’nün, hastalıkların, semptomların ve yaralanmaların harici nedenlerinin bir listesi olan *Uluslararası Hastalık Sınıflandırması*, 1893’te yüz altmış bir başlıkla yayınlandı. Günümüzde, 14.000’den fazla başlık var ve ölüm kayıtlarının tutulduğu hemen her yerde, doktorlar ve halk sağlığı görevlileri bu kodları hem mevcut hem de altta yatan güçsüzlük ve ölüm nedenlerini kaydetmek için kullanıyor.⁵ Bu sınıflandırma, dünya genelinde tıbbi liderlerin ve yasa koyucuların halk sağlığı ile ilgili kararlar almasına yardımcı oluyor. Genel anlamda konuşursak, bir neden, ölüm belgesinde ne kadar sık görülürse, toplum onunla savaşmaya o kadar çok ilgi gösteriyor. Bu nedenle kalp hastalıkları, tip 2 diyabet ve demans, araştırma ve girişimsel tıbbi bakımın ana odağı iken, tüm bu hastalıkların temel nedeni olan yaşlanma değildir.

Yaş, *bazen* bir kişinin yaşamı sonlandığında altta yatan bir etmen olarak kabul edilir ancak doktorlar bunu asla ölümün doğal nedeni olarak göstermezler. Gösterenler de, daha fazla

bilgi için ölüm sertifikasını doktora geri gönderme eğiliminde olan bürokratların öfkesini üzerlerine çekme riskiyle karşı karşıya kalırlar. Daha kötüsü, meslektaşlarının alaycı yorumlarıyla karşılaşma riskidir. Aynı zamanda Kraliyet Bilimler Akademisi toplantısında “yeni yaşlanma bilimi” konulu raporun yazarı olan Sağlıklı Yaşlanma Enstitüsü müdür yardımcısı David Gems, 2015 yılında *Medical Daily*’ye şunları söyledi: “İnsanların herhangi bir patoloji olmadan safi yaşlılıktan ölebilecekleri fikri, saçmalıktır.”⁶

Bu açıklama, önemli bir noktayı ıskalıyor. Yaşlanmayı hastalıktan ayırmak, hayatımızın sonlarına nasıl ulaştığımızla ilgili bir gerçeği gizler: Birinin neden bir uçurumdan düştüğünü bilmek kesinlikle önemli olsa da onları ilk etapta uçurumun kenarına neyin getirdiğini bilmek de aynı derecede önemlidir.

Yaşlanma bizi uçurumun kenarına getiriyor. Herhangi birimize 100 yıl veya fazlasını verin, sonunda varacağımız yer hep aynı.

1825’te, Kraliyet Bilimler Akademisi’nin bir üyesi olan istatistikçi Benjamin Gompertz, yaşla ilgili bu sınırlılığı, esasen yaşlanmanın matematiksel bir tanımı olan bir “Ölüm Hızı Yasası” ile açıklamaya çalıştı. Gompertz’e göre, “Ölüm, genelde bir arada bulunan iki nedenin sonucu olarak oluşabilir; biri, şans eseri olarak, daha önce ölüm veya bozulma eğilimi olmaksızın; diğeri, bir bozulma veya yıkıma dayanma konusunda artan bir yetersizlik.”⁷

Yasanın ilk bölümü, tıpkı bir lokantadaki bir bardağın kırılma şansına benzer şekilde rasgele çalışan bir iç saat olduğunu söylüyor; esasen radyoaktif bozunmaya benzer birinci dereceden bir hız reaksiyonu; bazı bardaklar, diğerlerinden çok daha fazla dayanır. İkinci bölümde belirtilirse, zaman ilerledikçe, bilinmeyen bir kontrolden çıkma sürecinden kaynaklı olarak, insanoğlu ölüm olasılığında üssel bir artış yaşıyor. Bunları topladığınızda Gompertz yaşlanmaya bağlı ölümleri hassas bir şekilde öngörebiliyordu: Elli yaşından sonra hayatta kalanların sayısı aniden düşer ancak nihayetinde bazı “şanslı” insanların

beklediğinizin ötesinde hayatta kaldığı bir uç vardır. Hesaplamaları, Alliance Sigorta Şirketi'nin sahipleri olan akrabaları Sir Moses Montefiore ve Nathan Mayer Rothschild'a çok para kazandırdı.

Gompertz'in bilemediği ancak bilseydi takdir edeceği şey, organizmaların çoğunun yazdığı yasaya uymasındır; sinekler, yuvarlak solucanlar, fareler ve hatta maya hücreleri. Daha gelişmiş organizmalar için her iki saatin tam olarak nasıl işlediğini bilmiyoruz. Ancak bildiğimiz şey, maya hücrelerindeki *şans* saati bir rDNA çemberinin oluşumuyken *üssel* saat ise rDNA çember sayılarında üssel artış ile ortaya çıkan, Sir2'nin sessiz çiftleşme tipi genlerden uzaklaşarak kısırılığa neden olmasıdır.⁸

İnsan yapısı daha karmaşık olsa da 19. yüzyılda İngiliz nüfusunda yenidoğan, kazalar ve bulaşıcı hastalıklar gibi yaşanmaya bağlı olmayan ölümler gittikçe azaldığından basit matematiksel modellemeye yatkın hâle geldi. Bu durum, rutin bir şekilde, iç saate bağlı ölümlerin altında yatan nedeni ve üssel vakaları giderek artan biçimde ortaya çıkardı. Bu zaman boyunca, ölme olasılığı her sekiz yılda bir ikiye katlandı ve bu denklem, yüz yaşından sonra hayatta kalanlara pek az yer bıraktı.

1960 ile günümüz arasında küresel ortalama yaşam beklentisi yirmi yıl artmış olsa bile, bu sınırlılık o zamandan beri geçerliliğini devam ettirdi.⁹ Bunun nedeni, bu ikiye katlamaların hızla artmasıdır. Dolayısıyla, gelişmiş ülkelerde yaşayan çoğu insan seksene ulaşacağından emin olsa da bugünlerde herhangi birimizin yüz yıllık bir yaşama ulaşma şansı yüz kişide üçtür. 115'e ulaşmak yüz milyonda bir ihtimaldir. Ve 130, matematiksel bir olasılıksızlıktır.

En azından şu anda öyle.

ÖLÜMCÜL MELTEM

1990'ların ortalarında, Avustralya'nın New South Wales Üniversitesi'nde doktora eğitimimi sürdürürken annem Diana'nın sol akciğerinde portakal büyüklüğünde bir tümör bulundu.

Ömür boyu sigara içicisi olduğu için hastalığın gelme ihtimalinden şüpheleniyordum. Her şeyden çok tartıştığımız tek şey buydu. Küçük bir çocukken onun sigaralarını çalar ve saklardım. Bu, onu çileden çıkarırdı. Ve bırakması için yalvarışlarına cevap vermemesi de beni çileden çıkarırdı.

Bana, “İyi bir hayat yaşadım. Gerisi ikramiye,” derdi kırklı yaşlarının başında.

O zamanlar, “Doğduğun için ne kadar şanslı olduğundan haberin var mı? Hayatını çöpe atıyorsun! Kanser olduğunda seni hastanede ziyaret etmeyeceğim,” diyordum.

On yıl sonra kanser nihayet geldiğinde, kızmamıştım. Trajedinin öfkeyi yenmek gibi bir özelliği var. Öğrendikten sonra sorunları çözmeye kararlı olarak hastaneye gittim.

Annem kendi davranışlarından sorumlu olsa da aynı zamanda vicdansız bir endüstrinin de kurbanıydı. Yine de, tütün tek başına insanları öldürmez. Çoğu zaman ölüme yol açan şey tütün, genetik ve zamanın birleşimidir. Anneme elli yaşında kanser teşhisi kondu. Bu, akciğer kanseri tanısı konma ortalamasından yirmi bir yıl erken. Aynı zamanda benim şimdiki yaşımda.

Bir açıdan, annem bu kadar genç yaşta kansere yakalandığı için şanssızdı. Sırtı cerrahi olarak açıldıktan, omurgasına bitişik bir dizi kaburga kesildikten ve ana arterleri yeniden yönlendirildikten sonra, hayatının geri kalanını tek bir akciğerle geçirdi. Bu da yaşam kalitesini kesinlikle etkiledi ve ona sadece birkaç yıllık iyi bir yaşam bıraktı.

Annem, genetik cephesinde de şanssızdı. Büyükannemden en küçük oğluma kadar ailemdeki herkesin genleri, bu hizmetleri sunan şirketlerden biri tarafından analiz edildi. Annem, kanser olduktan sonra da olsa, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizemle ilişkilendirilen SERPINA1 genindeki bir mutasyonu miras aldığını öğrendi. Bu, saatinin daha da hızlı ilerlediği anlamına geliyordu. Sol akciğeri alındıktan sonra sağ akciğer tek oksijen sağlayıcısı olarak kaldı. Ancak SERPINA1'deki eksiklik,

beyaz kan hücrelerinin kalan akciğer dokusunu istilacı gibi algılayıp saldırarak tahrip ettiği anlamına geliyordu. Akciğeri sonunda pes etti.¹⁰

Yine de başka bir açıdan, annem *çok şanslıydı*. Kendini kurtarmak isteyen birçok sigara içicisinin karşı karşıya kaldığı ve muazzam derecede güçlü bağımlılık zafiyetiyle savaşmak için ihtiyacı olan hesaplaşma anını erken yaşadı ve yirmi yılını daha dünyada geçirdi. Dünyayı dolaştı, on sekiz farklı ülkeyi ziyaret etti. Torunlarıyla tanıştı. Sidney Opera Binası'nda bir TED konuşması yaptığımı şahit oldu. Bunun için kesinlikle kanserli akciğerini çıkaran doktorlara şükran duyarken yaşının olumlu etkisini de kabul etmeliyiz. Bir kişinin bir hastalıktan sağ çıkıp çıkmayacağını tahmin etmenin en iyi yollarından biri, teşhis konduğunda kaç yaşında olduğuna bakmaktır. Ve annem önceli konuşmak gerekirse, çok gençti.

Anahtar budur. Sigara içmenin yaşlanma saatini hızlandırdığını ve sigara içmeyen birine nazaran içicilerin ortalama 15 yıl daha erken ölümle burun buruna geleceğini biliyoruz. Bu gerçeğe karşı, halk sağlığı kampanyaları, toplu eylem davaları, vergiler ve yasalar yoluyla mücadele ediyoruz. Kanserlin ölme olasılığını artırdığını biliyoruz ve onu kesin olarak sonlandırmayı amaçlayan milyarlarca dolarlık araştırmalarla bununla mücadele ediyoruz.

Yaşlanmanın da ölme olasılığını artırdığını biliyoruz ama ne yazık ki bunu hayatın bir parçası olarak kabul ettik.

Anneme akciğer kanseri teşhisi konmadan önce, hatta akciğerlerindeki kanserli hücreler kontrolden çıkmaya başlamadan önce bile yaşlandığını kabul etmek zorundayız. Elbette, bu bağlamda pek de benzersiz değildi. Yaşlanma sürecinin biz yaşlandığımızı fark etmeden çok önce başladığını biliyoruz. Ve hayatları kalıtsal bir rahatsızlığın erken yaşta ortaya çıkması veya ölümcül bir patojen tarafından sonlandırılan talihsiz istisnalar dışında, çoğu insan yaşlanmanın en azından bazı etkilerini, yaşlanma ile

ilişkilendirdiğimiz hastalıkların bir araya gelmesinden etkilenmeye başlamadan çok önce yaşamaya başlar. Moleküler düzeyde, bunlar çoğumuzda hayatımızın hâlâ genç görüldüğümüz ve hissettiğimiz zaman diliminde gerçekleşmeye başlar. Örneğin ergenlik çağını daha erken yaşayan kızlar, daha hızlı işleyen bir epigenetik saate sahiptir. O yaşta, konser piyanistinin hatalarını duyamayız.¹¹ Ama hatalar oradadır, gençken bile.

Kırklı ve ellili yaşlarımızda bile yaşlanmanın nasıl bir his olduğunu sık düşünmeyiz. Araştırmam hakkında konuşurken yanımda bazen bir “yaşlılık üniforması” getiriyorum ve genç bir gönüllüden giymesini istiyorum. Kıyafetteki boyunluk boynun hareketliliğini azaltıyor, kurşun astarlı ceketler ve kayışlar vücudun her tarafını sararak zayıflayan kasları deneyimletiyor, kulak tıkaçları işitmeyi azaltıyor ve kayak gözlükleri kataraktı deneyimletiyor. Denek kıyafetle birkaç dakika yürüdükten sonra, çıkarmak onu çok rahatlattı. Ve neyse ki çıkartabilecek yaştaydı.

“Bu kıyafeti on yıl boyunca üzerinizde taşıdığınızı hayal edin,” derim konuşmalarımda.

Zihninizi yaşlanmış gibi hissedebilmek için takip eden satırdaki küçük deneyi tecrübe edin. Baskın olmayan elinizi kullanarak adınızı, adresinizi ve telefon numaranızı bir kâğıda yazarken sol ayağınızı saat yönünün tersine sürekli çevirin. Hissedecekleriniz, yaşlandığınızda olacıklara dair kaba bir benzetme.

Farklı işlevler, farklı insanlar için farklı zamanlarda zirve yapar ancak genel olarak fiziksel zindelik yirmili ve otuzlu yaşlarda azalmaya başlar. Örneğin, orta mesafe yarışlarda koşan erkek atletler, daha sonra ne kadar antrenman yaparlarsa yapsınlar, en hızlı oldukları zamanı yirmi beş yaş civarında yaşarlar. En iyi kadın maratoncular yirmili yaşların sonları ile otuzlu yaşların başına kadar rekabetçi kalabilirler ancak dereceleri kırk yaşından sonra hızla uzamaya başlar. Nadiren, Ulusal Amerikan Futbol Ligi (NFL) oyun kurucusu Tom Brady, Ulusal Kadınlar Futbol Ligi (NWSL) defans oyuncusu Christie Pearce, Beyzbol

dış saha oyuncusu Ichiro Suzuki veya tenis efsanesi Martina Navratilova gibi profesyonel sporcular, kırklı yaşlara kadar rekabetçi kalılabileceğini gösterebilir de kırklı yaşların ortalarını geçen neredeyse hiç kimse performanısının zirvesini göremedi. Navratilova kadar dirençli biri bile, zirveyi yirmili yaşlarının başından erken otuzlu yaşlarına kadar yaşayabildi.

Olası biyolojik yaşıınızı belirlemek için basit bazı testler var. Çekebileceğiniz sınav sayısı iyi bir göstergedir. Eğer 45 yaşın üzerinde, yirmiden fazla yapabiliyorsanız, iyi durumdasınız. Diğer bir yaş testi, oturup kalkma testidir (SRT). Yalınayak ve bacaklar çapraz olarak yere oturun ve ellerinizden destek almadan tek hamlede ayağa kalkmayı deneyin. Bunu genç bir insan kolayca yapabilir. Orta yaşlı biri, tipik olarak yerden kalkarken itmek için ellerinden birini kullanır. Yaşlı biri ise genellikle bir dizinin üzerinde doğrulur. 51 - 80 yaş aralığındaki insanlarla yapılan bir araştırma, takip eden 75 ayda vefat eden 159 kişiden 157'sinin SRT testinde düşük skorlar aldığını bulmuştur.

Fiziksel değişiklikler herkesin başına gelir. Cildimizdeki kırışıklıklar, grileşen saçlarımız, ağrıyan eklemlerimiz ve yataktan kalktığımızda çıkardığımız inleme sesleri, yaşlanmanın sebep olduğu belirtilerdir. Sadece hastalıklara karşı değil, hayatın tüm sarsıntılarına ve yara berelerine karşı direncimizi kaybetmeye başlarız.

Neyse ki genç insanlarda kalça kırığı, başına gelen hemen herkesin tamamen iyileşmesini beklediğimiz, nadir görülen bir olgudur. Böyle bir yaralanma, elli yaşındaki birinde yaşam kalitesini azaltsa da genellikle ölümcül değildir. Ancak biraz daha ileri yaşlarda kalçası kırılan insanlar için risk faktörü korkunç derecede yükselir. Bazı raporlar, altmış beş yaş üzerinde kalçası kırılan kişilerin neredeyse yarısının altı ay içinde ölme ihtimallerinin yüksek olduğunu göstermektedir.¹² Ne yazık ki, hayatta kalanların çoğu, hayatlarının geri kalanını ağrı içinde ve sınırlı hareket kabiliyetiyle yaşarlar. Büyükanнем Vera 88 yaşında

iken, kıvrılmış bir halıya takıldı ve uyluk kemiğinin üst kısmını kırdı. Hasarı onarmak için yapılan cerrahi girişim esnasında, kalbi ameliyat masasında durdu. Hayatta kalmasına rağmen olay esnasında beyni oksijensiz kalmıştı. Bir daha asla yürümedi ve birkaç yıl sonra öldü.

Yaşlandıkça, yaraların iyileşme süresi de uzuyor. İlk kez Birinci Dünya Savaşı esnasında Fransız biyofizikçi Pierre Lecomte du Noüy tarafından bilimsel olarak incelenen bu fenomen, genç ve daha yaşlı yaralı askerlerin yaralarının iyileşme oranlarında bir fark olduğunu ortaya koydu. Çocukların ve yaşlıların yara iyileşme biçimlerindeki farklılıklara baktığımızda, farkı daha da çarpıcı bir şekilde görebiliriz. Bir çocuğun ayağında oluşan bir kesik yarası, enfeksiyon kapmadıkça oldukça çabuk iyileşir. Çoğu çocuğun bu şekilde yaralandığında ihtiyaç duyacağı tek ilaç bir öpücük, yara bandı ve her şeyin yoluna gireceğine dair güvencedir. Yaşlı bir kişi için ayak yaralanması sadece acı verici değil aynı zamanda tehlikelidir. Özellikle yaşlı şeker hastalarında küçük bir yara ölümcül olabilir. Ayak ülseri olan bir diyabetlide beş yıllık ölüm ihtimali %50'den yüksektir. Bu yüzde, birçok kanser türünün öldürücülük oranından daha yüksektir.¹³

Bu arada, kronik ayak yaralarının görülme sıklığı nadir değildir, sadece pek dile getirilmezler. Neredeyse her zaman, giderek uyuşan ve narinleşen tabanlarda zararsız kaşıma sonucu başlar. Diyabetik ayak yaralanmalarını önleme konusuna yoğunlaşma oranımızı artırmaya yönelik çalışmaları ile ünlü arkadaşım, Southern California Üniversitesi'nden David Armstrong, konuşmalarında sık sık hastalarından birini örnek verir. Hastanın ayağına batan çivi dört gün boyunca orada kalmış ve hasta bunu ancak adım attığı zaman zeminden çıkan madeni sesin nereden geldiğini merak ettiği için fark etmiş.

Küçük veya büyük diyabetik ayak yaraları nadiren iyileşir. Bu yaralar ayağa koca bir delik açılmış gibi görünür. Vücudun yeterli kan akışı ve hücre yenileme kapasitesi olmadığı için bakteriler

bu etli, nemli ortamda gelişirler. Günümüzde kırk milyon insan bu kâbusu yaşıyor. Genelde, yatalak ve ölümü bekleyen bu hastalar için ölmüş veya ölmekte olan dokuyu kesmek, sonra biraz daha kesmek ve sonra biraz daha kesmek dışında yapılabilecek neredeyse hiçbir şey yoktur. Bu aşamaya geldikten sonra hasta hareketlilikten ve insan onurundan yoksun kalır, acı ve ıstırap ile yoldaştır ve neyse ki ölüm yakındır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 82.000 yaşlı insanın bir uzvu kesiliyor. Saat başına on kişi. Tüm bu acı, tüm bu masraf, küçücük kesiklerle başlayan ayak yaralarından kaynaklanıyor.

Yaşlandıkça, bir yaralanmanın veya hastalığın bizi ölüme götürme süresi hızlanır. Zaman geçtikçe uçuruma doğru sürükleniyoruz ve sonunda aşağıya düşmek için hafif bir meltem yeterli oluyor. Kırılgan hâle gelmenin tam tanımı budur.

Hepatit, böbrek hastalığı veya melanom, yaşlanmanın bize yaptığı şeyleri yapsaydı bu hastalıkları dünyadaki en ölümcül hastalıklar listesine koyardık. Bunun yerine, biliminsanları yaşlılıkta başımıza gelenleri “dayanıklılık kaybı” olarak nitelendiriyor ve biz bunu genellikle doğal insanlık sürecinin bir parçası olarak kabul ediyoruz.

Bizim için yaşlanmaktan daha tehlikeli bir şey yok. Yine de onun üzerimizdeki gücünü kabul ettik. Ve daha iyi sağlık için mücadelemizi başka yönler çevirdik.

TEK-TİP-MÜDAHALE TIBBİ

Ofisime birkaç dakikalık yürüme mesafesinde üç büyük hastane var; Brigham&Women's Hastanesi, Beth Israel Deaconess Tıp Merkezi ve Boston Çocuk Hastanesi. Farklı hasta kitlelerine ve tıbbi uzmanlıklara odaklandıkları hâlde hepsi aynı şekilde kurulanmışlardır.

Brigham&Women's Hastanesi'nin lobisine yürür ve asansörün yanındaki tabelaya göz atarsak, neredeyse evrensel bir tıp merkezinde olduğumuzu hissederiz. Birinci katta yara bakımı,

ikinci katta ortopedi, üçüncü katta kadın hastalıkları ve doğum, dördüncü katta akciğer hastalıkları.

Boston Children's yapılanmasında ise farklı tıbbi uzmanlıklar benzer şekilde ayrılrsa da bu harika hastanedeki tabelalar genç hastalara yönelik etiketlenmiştir. Psikiyatri bölümü için tekneli işaretleri takip edin. Çiçekler sizi kistik fibroz merkezine götürecektir. Balıklarsa sizi immünolojiye götürecektir.

Ve şimdi, Beth Israel'deki tabelalar: kanser merkezine buradan gidilir, dermatolojiye şuradan gidilir, enfeksiyon hastalıkları için bu yolu takip edin.

Bu üç hastaneyi çevreleyen araştırma merkezleri hemen hemen aynı şekilde kurulmuştur. Bir laboratuvar da kanseri tedavi etmek için çalışan araştırmacılar bulursunuz. Bir başkasında diyabetle mücadele edenleri. Yine bir başkasında kalp hastalıkları üzerine çalışanları. Elbette geriatristler de vardır ama neredeyse her zaman zaten hasta olanlarla ilgilenirler, ancak otuz yıl gecikmeyle. Yaşlanma sürecinde olan hastaları değil, yaşlıları tedavi ederler. Bugün çok az doktorun bu tıp alanında uzmanlaşmayı seçmesine şaşmamalı.

Hastanelerin ve araştırma kurumlarının bu şekilde düzenlenmiş olmasının bir nedeni var. Modern tıp kültürümüzün büyük bölümü, tıbbi sorunları tek tek ele almak üzerine inşa edilmiştir. Bu ayrımı, biraz da insanların ölümüne sebep olan belirli patolojileri sınıflandırma saplantımıza borçluyuz.

Yüzlerce yıl önce kurulduğunda, bu tasarımda yanlış bir şey yoktu. Ve günümüzde hâlâ büyük ölçüde işe yarıyor. Ancak bu yaklaşımın görmezden geldiği şey, kişide bir hastalığın ilerlemesini durdurmanın, aynı kişinin başka bir hastalıktan ölme olasılığını azaltmamasıdır. Hatta bazen, bir hastalığın tedavisi başka bir hastalık için tetikleyici olabilir. Örnek olarak, kemoterapi bazı kanser türlerini iyileştirebilir ancak bunu yaparken insanları diğer kanser türlerine karşı daha duyarlı hâle getirir. Ve büyükannem Vera'nın vakasında öğrendiğimiz gibi, ortopedik

cerrahi gibi görünüşte rutin bir prosedür, hastaları kalp yetmezliğine daha duyarlı hâle getirebilir.

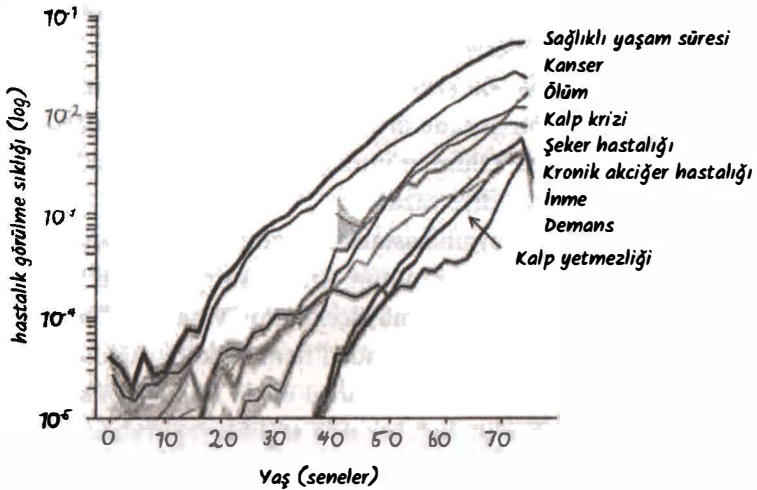
Sağlık kuruluşlarında tedavi edilmesi gereken hastalar için riskler o kadar yüksektir ki pek çok insan bu cephelerden herhangi birinde kazanılan bir savaşın, Ölüm Hızı Yasası'na karşı pek fark yaratmayacağını farkında değil. Hayatta kalabilen kanser veya kalp hastaları, ortalama insan ömrü istatistiğini önemli ölçüde artırmaz, sadece kanserden veya kalp hastalığından ölme olasılıkları azalmıştır.

Illinois Üniversitesi'nden nüfusbilimci S. Jay Olshansky, günümüzde doktorların hastalıkları tedavi etme yaklaşımlarını "basit" olarak nitelendiriyor. "Bir hastalık ortaya çıktığında, o hastalığa başka hiçbir şey yokmuş gibi saldır, hastalığı yen ve başarılı olduktan sonra bir sonraki hastalıkla gelene kadar hastayı evine gönder; hasta yeni bir şikâyetle geldiğinde o hastalığı yen. Başarısız olana kadar bu döngüyü tekrarla."¹⁴

Amerika Birleşik Devletleri kalp-damar hastalıkları ile savaşmak için her yıl yüz milyarlarca Dolar harcıyor.¹⁵ Şayet tüm kalp hastalıklarını ortadan kaldırıp her vakayı aynı anda durdurabilseydik bile ortalama yaşam süresine çok fazla yıl ekleyemezdik; kazancımız sadece bir buçuk yıl olurdu. Aynı durum kanser için de geçerlidir. Bu belanın tüm türlerini durdurmak bize ortalama ancak 2,1 yıl daha kazandırır çünkü diğer tüm ölüm nedenleri hâlâ katlanarak artıyor. Ne de olsa hâlâ yaşıyoruz.

Yaşlılık, nihai aşamalarında biraz dinlenmenin, bir bardak su içmenin, besleyici bir atıştırmanın ve yeni bir çift çorabın, size gün batımından önce gidebileceğiniz birkaç kilometre daha kazandırabileceği bir patika yürüyüşüne benzemez. Daha çok, karşınıza çıkacak gittikçe yaklaşan ve yükselen engellerin üstünden atlamaya çalıştığınız hızlı bir depara benzer. Bu engellerden biri sonunda takılıp düşmenize sebep olacaktır. Ve bir kez düştüğünüzde, ayağa kalktıktan sonra tekrar düşme ihtimaliniz artarak devam edecektir. Bir engeli ortadan kaldırdığınızda bile,

ileriye giden yol ne yazık ki daha az tehlikeli değildir. İşte bu nedenle, sadece tek tek hastalıkları iyileştirmeye odaklanan mevcut çözümler, sağlıklı yaşam sürelerimizi uzatmada büyük ilerlemeler sağlamak söz konusu olduğunda hem çok pahalı hem de çok etkisizdir. İhtiyacımız olan şey, tüm engelleri ortadan kaldıran ilaçlardır.



HASTALIKLARI TEKER TEKER TEDAVİ ETMENİN YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNDE NEDEN ÇOK AZ ETKİSİ OLDUĞUNU GÖSTEREN GRAFİK.

Grafik, yirmi yaşından sonra geçen her senede hastalık ve sakatlık oluşumunun katlanarak arttığını açıkça gösteriyor. Üssel grafikleri anlamak zor. Bu grafiği doğrusal bir Y eksenine hazırlasaydım, grafik aynı genişlikte ama iki katlı bir bina yüksekliğinde olurdu. Bunun anlamı, 20 yaşınızdan 70 yaşınıza kadar ölümcül bir hastalık geliştirme ihtimaliniz binlerce misli artış gösteriyor, bu nedenle bir hastalıktan korunmak, yaşam süresinde çok ufak bir farklılık yaratıyor.

Kaynak: A. Zenin, Y. Tsepilov, S. Sharapov vd. "İnsan Sağlıklı Yaşam Süresi ile İlgili 12 Genetik Noktanın Tanımlanması," *Communications Biology* 2 (Ocak 2019)'dan alıntılanmıştır.

Statinler, üçlü baypas ameliyatları, defibrilatörler, organ nakilleri ve diğer tıbbi müdahaleler sayesinde kalbimiz her zamankinden daha uzun süre hayatta kalıyor. Ancak diğer organlarımıza, hele aralarında en önemlisi olan beynimize hak ettikleri özeni gösteremedik. Sonuç olarak, gittikçe artan sayıda insan, bunama gibi beyin odaklı hastalıklarla daha fazla yıl geçiriyor.

Southern California Üniversitesi'nde sağlık, ölüm ve küresel yaşlanma üzerine araştırmalar yapan Eileen Crimmins, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ortalama yaşam süresinin son birkaç on yılda çarpıcı bir şekilde artmasına rağmen sağlıklı yaşam sürelerimizin aynı şekilde artmadığını gözlemledi. 2015 yılında bir raporunda, "Ölüm oranını, hastalık görülme sıklığından daha fazla azalttık," diye yazdı.¹⁶

Erken ölüm ve yaygın hastalık sıklığının birlikte oluşturduğu sorun o kadar yaygın ki bunun için geliştirilmiş istatistiki bir çalışma var: "Sağlıksız yaşama ölçeklenmiş yaşam yılı" olarak da anılan DALY, hem erken ölümden hem de kötü sağlık durumlarından kaybedilen yaşam yıllarını ölçer. Rus DALY'si, Avrupa'nın en yükseği olup kişi bazında sağlıklı yaşamdan çalınmış yirmi beş yıl olarak hesaplanmıştır. İsrail'de bu değer harika bir on yıl iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise oldukça kasvetli bir yirmi üç yıl karşımıza çıkar.¹⁷

Ortalama ölüm yaşı, obezite yaygınlığı, hareketsiz yaşam biçimi ve aşırı doz uyuşturucu gibi birçok faktörden etkilenebildiğinden ve zamana da bağlı olarak belirgin şekilde farklılık gösterebilir. Kötü sağlık durumu da öznel bir kavram olduğundan hem de yerine göre farklı şekillerde ölçüldüğünden, Amerika Birleşik Devletleri'nde DALY'nin yükselip azaldığı konusunda araştırmacılar ikiye ayrılıyor. Ancak iyimser değerlendirmeler bile, rakamların son yıllarda büyük ölçüde sabit kaldığını gösteriyor. Bana göre bu, ABD sistemine karşı bir suçlama çünkü diğer gelişmiş ülkeler gibi, DALY'yi ve diğer morbidite'

* İstatistiksel bir ölçüm terimi. Belirli bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içinde hastalığa tutulunanların sayısının sağlıklı nüfusa oranıdır. (ed. n.)

rakamlarını azaltma yönünde gözle görülür bir ilerleme kaydetmiş olmalıydık. ABD’de ancak kafamızı suyun üzerinde tutmaya çalıştığımızı düşünüyorum. Yeni bir yaklaşıma ihtiyacımız var.

Meselenin ne olduğunu bilmek için araştırmalara ve istatistiklere gerek yok. Her şey gözümüzün önünde ve yaşlandıkça daha belirgin hâle geliyor. Elli yaşına geldiğimizde, grileşen saçlarımız ve artan kırışıklıklarımız ile ebeveynlerimiz gibi görünmeye başladığımızı fark ederiz. Altmış beşimize ulaştığımızda, henüz herhangi bir hastalık veya sakatlıkla karşılaşmadıysak kendimizi oldukça şanslı sayarız. Seksenli yaşlarda ise hayatı daha zor, rahatı ve neşesi daha az hâle getiren bir rahatsızlıkla mücadele edeceğimiz neredeyse garantidir. Bir çalışma, seksen beş yaşındaki erkeklerin teşhisi konmuş dört farklı hastalıktan mustarip olduğunu, bu sayının aynı yaştaki kadınlarda ise beş olduğunu ortaya koydu. Bunlar arasında kalp hastalığı, kanser, artrit, Alzaymır, böbrek hastalığı ve diyabet vardı. Hastaların çoğunda teşhis edilmemiş birkaç hastalık daha vardı. Bunlar da hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon ve demans idi.¹⁸ Evet, bunlar farklı patolojilere sahip farklı rahatsızlıklardır ve ulusal hastanelerde farklı binalarda, üniversitelerde farklı bölümlerde incelenmektedir.

Önemli nokta, yaşlanma hepsi için bir risk faktörüdür.

Gerçekte, risk faktörünün hasıdır. Kıyaslandığında, diğer pek az şey önem arz eder.

Annemin hayatının son yılları buna iyi bir örnektir. Hemen herkes gibi ben de sigaranın annemin akciğer kanserine yakalanma ihtimalini artıracağını farkındaydım. Ben ayrıca nedenini de biliyordum: Sigara dumanı, DNA’da guanine bağlanan ve çift sarmallı kırılmalara ve mutasyonlara neden olan *benzo(a)pyren* adlı bir kimyasal içerir. Kırıkların onarımı, *geronkogenez*¹⁹ olarak adlandırdığımız bir süreçte kanseri besleyen mutasyonlara ve epigenetik kaymaya neden olur.

Yıllarca sigara dumanına maruz kalmanın neden olduğu genetik ve epigenetik değişikliklerin birleşimi, akciğer kanseri gelişme şansını yaklaşık beş kat artırır.

Bu, büyük bir artış. Riskin yüksek olması ve kanser tedavilerinin ülkelere büyük sağlık maliyeti yüklemesi nedeni ile ülkelerin çoğu sigarayı bırakma programlarını destekliyor. Çoğu ülke, bazılarında tümörlerin ve kangrenli uzuvların olduğu korkunç resimler içeren sigara paketlerinin üzerine sağlık ile ilgili uyarılar koymaktadır. Birçok ülke, tütün reklamlarını yasaklayan yasalar çıkarırken yine birçoğu ceza niteliğinde vergiler yoluyla tüketimi azaltmaya çalışıyor.²⁰

Tüm bunlar, birkaç kanser türünde beş kat artış olmasını önlemek için. Ve annemin bu tür bir kanserden acı çekmesini izledikten sonra tüm bu çabalara değdiğini söylemek en çok bana düşer. Ekonomik ve duygusal açılardan baktığınızda bunların hepsi iyi yatırımlardır.

Diğer yandan şunu bir düşünün: Sigara içmek kansere yakalanma riskini beş kat artırırken elli yaşında olmak kanser riskini yüz kat artırır. Yetmiş yaşına geldiğinizde risk bin mislidir.²¹

Bu katlanarak artan oranlar, kalp hastalığı için de geçerlidir, diyabet için ve demans için de... Bu liste uzayıp gider. Buna rağmen dünyada hiçbir ülke, vatandaşlarının yaşlanmayla mücadele etmesine yardımcı olmak için önemli kaynaklar ayırmıyor. Neredeyse hiçbir konu üzerinde hemfikir olmadığımız bir dünyada, "Sürecin normal işleyişi böyle" bakış açısı neredeyse evrenseldir.

ŞANLI BİR KAVGA

Yaşlanma fiziksel çöküşe neden olur.

Yaşam kalitesini sınırlar.

Ve kendine özgü bir patolojisi vardır.

Yaşlanma tüm bunlara sebep olur ve böylece bir şeyi hastalık olarak kategorilendirmemiz için gereken niteliklerin biri hariç hepsini karşılar: Nüfusun yarısından fazlasını etkiler.

Merck Geriatri Kılavuzu kitabına göre, nüfusun yarısından azını etkileyen bir illet, hastalık olarak adlandırılır. Yaşlanma

elbette herkesi etkiler. Bu nedenle kılavuz, yaşlanmayı, “Bir yaralanma veya hastalık hâli, çevresel risk veya sağlıksız yaşam tarzı seçiminden bağımsız, zaman geçtikçe gelişen, kaçınılmaz ve geriye dönüşü olmayan organ işlev kaybı” olarak tanımlıyor.

Kanserin kaçınılmaz ve geri döndürülemez olduğunu ifade etmeyi düşünebilir misiniz? Veya diyabetin ya da kangrenin?

Ben düşünebilirim. Çünkü eskiden aynen öyle söyledik.

Bunların hepsi doğal sorunlar olabilir ancak bu onları kaçınılmaz ve geri döndürülemez kılmaz. Daha önemlisi, kesinlikle kabul edilebilir kılmaz. Kılavuz, yaşlanma hakkında yanılmaktadır.

Ancak yanılmak, geleneksel bilgeliğin kamu politikasını olumsuz etkilemesini hiçbir zaman engellememiştir. Ve genel kabul gören tanıma göre yaşlanma bir hastalık olmadığı için tıbbi araştırma, ilaç geliştirme ve sigorta şirketlerinin tıbbi hizmetlere yönelik geri ödemeleri için oluşturduğumuz sisteme tam olarak uymuyor. Kelimeler, tanımlar ve mevzuatlar önemlidir. Ve yaşlanmayı tanımlamak için kullandığımız kelimeler, tanımlar ve mevzuatlar tamamen “kaçınılmazlık” ile ilgilidir. Bu konuda, sadece dövüş başlamadan önce havlu atmakla kalmadık. Havluyu, daha dövüşebileceğimizi bile anlayamadan attık.

Ama bir kavgamız var. Şanlı ve küresel boyutta. Ve bence kazanılabilir bir kavga.

Nüfusun %49,9’unda görülen bir şeyin hastalık olduğunu ama %50,1’inde görülüyorsa bunun hastalık olmadığını söylemenin mantıklı bir açıklaması yok. Aslında bu, dünyanın dört bir yanındaki hastanelerde ve araştırma merkezlerinde kurduğumuz “tek-soruna-odaklan” tıp sisteminin, problemlere çağdışı yaklaşımıdır.

Herkesi etkileyen soruna eğilebiliyorsak, neden küçük grupları etkileyen sorunlara odaklanmayı seçelim ki? Hele de bunu yaparken, diğer bütün küçük sorunları önemli ölçüde düzeltebileceksek?

Yapabiliriz.

Yaşlanmanın bir hastalık olduğuna inanıyorum. Tedavi edilebilir olduğuna inanıyorum. Yaşadığımız dönem içinde tedavi edebileceğimize inanıyorum. Ve bunu yaparken insan sağlığı hakkında bildiğimiz her şeyin temelden değişeceğine inanıyorum.

Yaşlanmanın bir hastalık olduğuna henüz ikna olmadıysanız, size bir sır vermek istiyorum. Geleceğe dair bir görüşüm var. 2028’de bir bilim insanı tesadüfen LINE-1 adı verilen yeni bir virüs keşfedecek. Hepimize bulaştığı ortaya çıkacak. Bunu ebeveynlerimizden aldığımız ve LINE-1 virüsünün diyabet, kalp hastalığı, kanser ve demans gibi çoğu yaygın hastalıktan sorumlu olduğu ortaya çıkacak. Bunun yavaş gelişen, kötü sonuçları olan kronik bir hastalık olduğunu ve düşük seviyeli bir bulaşım olsa da tüm insanların sonunda enfeksiyona yenik düşeceğini öğreneceğiz. Neyse ki dünya etkili bir tedavi bulmak için milyarlarca Dolar’ı gözünü kırpmadan akıtacak. Bir şirket, 2033’te LINE-1 enfeksiyonlarını önleyen bir aşı yapmayı başarak. Doğuştan aşılanan yeni nesiller artık ebeveynlerinin yaşadığından elli yıl daha uzun yaşayacaklar. Bunun bizim *doğal* yaşam süremiz olduğu ama önceden bunu bilmediğimiz ortaya çıkacak. Bu sağlıklı yeni nesil insanlar, elli yaşında fiziksel çöküşün normal olduğuna ve seksen yıllık bir yaşamın, iyi yaşanmış bir hayat olduğuna körü körüne inanan önceki nesillere, ne yazık ki sadece acıyacaklar.

Elbette bu, sadece kurguladığım bir bilimkurgu hikâyesi. Ama sandığınızdan daha gerçekçi olabilir.

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, genomumuzda taşıdığımız, aslında LINE-1 elementleri olarak adlandırılan sözde “bencil” genlerin, yaşlandıkça çoğaldığını, hücrel hasara neden olduğunu ve fiziksel ölümümüzü hızlandırdığını ileri sürdü. Bunları sonra daha detaylı tartışacağız ama şimdilik odaklanmak istediğim şey bu fikir çünkü önemli soruları gündeme getiriyor. LINE-1’in doğrudan ebeveynlerinizden gelmesi

veya bir virüs tarafından taşınması fark eder mi? İnsanoğlunu LINE-1'den tamamen kurtarmak mı isterdiniz, yoksa çocuklarınızda gelişmesine ve onlarda korkunç hastalıklara sebep oluşturmalarına izin mi verirdiniz? LINE-1'in bir hastalığa neden olduğunu söyleyebilir misiniz?

Cevabınız olumsuzsa, bunun basit nedeni insanların yarısından fazlasının onu taşıdığı olabilir mi?

Sonuç aynı olduktan sonra, ister bir virüs, ister bencil bir DNA ögesi isterse sadece hücrelerimizin yapısı bu sağlık sorunlarına neden olsun, ne fark eder?

Yaşlanmanın *doğal* bir süreç olduğu, köklü bir inanıştır. Öyleyse, yaşlanmanın bir hastalık olarak görülmesi gerektiğine sizi biraz ikna etmiş olsam bile, gelin başka bir düşünce alıştırmayı daha yapalım.

Gezegnimizdeki herkesin tipik olarak yüz elli yaşına kadar sağlıklı bir şekilde yaşadığını hayal edin. Ama sizin aileniz hariç. Seksen yaşında derin kırışıkları olan, gri saçlı, şeker hastası ve hastalıklara dirençsiz bir aile olduğunuzu düşünün. Hangi doktor bu zavallı, şanssız ruhları, bu zayıf, talihsiz durumda gördükten sonra ailenize kendi adını verdiği bir hastalık tanıyı koyarak gözlerinize bant konmuş şekilde korkunç fotoğraflarınızı tıp dergilerinde yayınlamaz? Böyle bir durumda, değişik kuruluşlar, cemiyetler, ailenizin sefil mirasını anlamak ve ona bir çare bulmak için hemen para toplarlardı.

Alman Doktor Otto Werner'in, kırklı yaşlarındaki insanların seksen yaşında gibi görünmelerine ve hissetmelerine neden olan bir durumu ilk kez tarif ettiğinde olanlar tam da buydu. Buna Werner sendromu adı verildi. 1990'larda MIT'ye ilk geldiğimde üzerinde çalıştığım hastalık. O zamanlar kimse, kaçınılmaz veya geri döndürülemez bir şey üzerinde çalıştığımı dillendirmediydi. Hiç kimse, Werner sendromuna bir hastalık demenin veya çığır açan bir tedavi bulmak için çalışmanın çılgınca olduğunu söylemedi. Kimse bana ya da Werner hastalarına, "Ne yazık ki bu işin doğal süreci bu", demedi.

Kucağımızda neredeyse hiç kimsenin üzerinde çalışmadığı, gezegenin en ölümcül ve en maliyetli hastalığı var. Sanki gezegen bir uyuşukluk içindeymiş gibi bir durum bu. Bu konu hakkında ilk düşünceniz, “Ama ben doksanımı geçmek istemiyorum”, ise sizi temin ederim; amacım, sizleri arzu ettiğinizden fazla yaşatmak değil.

Ancak kararınızı vermeden önce son bir fikir deneyi yapalım.

Belediye binasındaki nüfus memurunun doğum belgenizde bir hata bulduğunu hayal edin. Aslında 92 yaşında olduğunuz ortaya çıktı.

Görevli, “Postayla yeni bir belge alacaksınız”, dedi. “İyi günler dilerim”.

Doksan iki yaşında olduğunuza göre, şimdi daha farklı hissediyor musunuz? Kimliğinizdeki birkaç rakam dışında, hayatınızda başka hiçbir şey değişmedi. Birdenbire kendinizi öldürmek istediniz mi?

Tabii ki hayır! Sağlıklı ve enerjik kaldığımız, fiziksel ve zihinsel olarak genç hissettiğimiz sürece, yaşınızın önemi yoktur. 32, 52 veya 92 yaşında da olsanız, bu doğrudur. ABD’de orta yaşındaki ve sonrasındaki yetişkinlerin çoğu, kendilerini hâlâ sağlıklı hissettikleri için fiziksel yaşlarından on ila yirmi yaş daha genç hissettiklerini bildiriyorlar. Ve psikolojik olarak yaşınızdan daha genç hissetmek, düşük ölüm oranlarını ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde bilişsel yeteneklerinizi daha iyi korumanızı öngören bir belirtidir.²² Çabalamayı kesmediğiniz müddetçe bu sürdürülebilir bir döngüdür.

Ama şu anda nasıl hissediyorsanız hissedin, olumlu bir bakış açısına ve sağlıklı bir yaşam tarzına sahip olsanız bile, altta yatan bir hastalığınız var. Ve müdahale edilmediği müddetçe, er ya da geç, sizi yakalayacak.

Yaşlanmanın bir *hastalık* olarak adlandırılmasının, bir dizi tıbbi müdahale dizisi oluşturarak ölümün farklı nedenlerine müdahale etmeye çalışan ana akım sağlık ve zindelik

yaklaşımından radikal bir sapma olduğunu kabul ediyorum. Ancak bu çerçevenin büyük ölçüde böyle evrilmesinin sebebi, yaşlanmanın neden oluştuğunu anlayamamamızdı. Çok yakın zamana kadar sahip olduğumuz en anlamlı şey, yaşlanmanın göstergelerinin listesi idi. Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'nin ortaya çıkışı bunu değiştirebilir.

Yaşlanmanın göstergelerini, tıbbi girişimlere rehberlik etmeleri için kullanabiliriz. Her birine müdahale ederek insanların yaşamları üzerinde olumlu etki yaratabiliriz. Telomer bozulmasını yavaşlatmayı amaçlayan girişimlerin insanların uzun vadeli zindeliğini artırması olasıdır. Proteostazın sürmesinin sağlanması, besin algılanmasının düzensizleşmesini önlemek, mitokondriyal disfonksiyonu engellemek, hücre yaşlanmasını durdurmak, kök hücreleri canlandırmak ve inflamasyonu azaltmak, kaçınılmaz olanı geciktirmenin yolları olabilir. Gerçekten de dünyanın dört bir yanından gelen öğrenciler, doktora sonrası asistanlar ve şirketlerle birlikte bu göstergelerin her biri için çözümler geliştirmeye çalışıyoruz ve bu çabamızı uzun süre devam ettirmeyi umuyorum.²³ Acıyı hafifletmek için yapabileceğimiz her şeyi yapmalıyız.

Ama hâlâ dokuz nehir kolu üzerine dokuz baraj inşa ediyoruz.

Kraliyet Bilimler Akademisi üyeleri, 2010 yılında yaptıkları toplantıda kendi ifadeleri ile “yeni yaşlanma bilimi” konusuna ağırlık vermek için bir araya gelirken artan sayıda biliminsanı, akıntının kaynağına doğru gitmenin, mevcut olasılıkları ve potansiyeli açığa çıkaracağını kabul etmeye başlıyor.

Hep birlikte, kaynakta tek bir baraj inşa edebiliriz. Sadece işler ters gittiğinde müdahale etmek bir işe yaramaz. Yaşlılığı sadece yavaşlatmakla kalmayız, yaşlanmanın semptomlarını tamamen ortadan kaldırabiliriz.

Bu hastalık tedavi edilebilir.

BÖLÜM II

NELER ÖĞRENİYORUZ?
(ŞİMDİ)

UZUN YAŞAM İÇİN TAM ZAMANI

HER GÜN DÜNYANIN DÖRT BİR KÖŞESİNDEN İNSANLARIN ATTIĞI MESAJLARLA DOLU bir gelen kutusu ile uyanıyorum. Mesaj sıklığı gününe göre değişse de kendi ekibimin veya başka bir ekibin açıkladığı yeni bir araştırma sonrasında mesajlar sel gibi akar.

“Ne kullanmalıyım?” diye soran var.

“Klinik deneylerden birine kabul edilmem için ne yapmam gerektiğini bana söyleyebilir misiniz?” diye yalvaran var.

“Kızımın hamsterinin yaşam süresini uzatabilir misiniz?” diye yazan var. Şaka yapmıyorum.

Bazı mektuplar diğerlerinden çok daha üzücü. Bir adam geçenlerde, yıllarca yaşlılığa bağlı hastalıklar nedeniyle korkunç acılar çektikten sonra vefat eden annesinin anısına laboratuvarına bağışta bulunmayı teklif eden bir mektup gönderdi. “Bunun başka birinin başına gelmesini önlemek için küçük de olsa destek vermeye kendimi mecbur hissediyorum,” diye yazdı. Ertesi gün, babasına Alzaymır teşhisi konmuş bir kadın, babasını bir araştırmaya dahil etmenin bir yolu olup olmadığını sormak için mektup yazdı. “Her şeyi yaparım, onu her yere götürürüm, sahip olduğum tüm parayı harcarım,” diye yalvardı. “O hayattaki tek yakınım ve ne hâle gelebileceğini düşündükçe dayanamıyorum.”

Çok da uzak olmayan bir gelecekte yaşayacaklarımız ile ilgili umutlanmak için büyük gelişmeler var. Ancak yaşlanmanın

yıkıcı etkilerine karşı *şimdi* mücadele verenler, bunu çoğu doktorun *neden* yaşlandığımızı ve yaşlılığın nasıl *tedavi* edilebileceğini düşünmediği bir dünyada yapmak zorundadır.

Bu kitapta tartışılan bazı tıbbi tedaviler ve yaşamı uzatan teknolojiler zaten kullanılıyor. Diğerleri birkaç yıl uzakta. Ve önümüzdeki on yıl ve sonrası için tartışılacak çok daha fazla konu var, bunlara da geleceğiz.

Ancak gelişen bu teknolojiye erişiminiz olmasa bile, her kim olursanız olun, nerede yaşarsanız yaşayın, kaç yaşında olursanız olun ve kazancınız ne olursa olsun, *şu andan* itibaren uzun ömür genlerinizi devreye sokabilirsiniz.

Japonya'nın Okinawa adaları, Kosta Rika'nın Nicoya bölgesi ve İtalya'nın Sardinya adasında yoğun olarak yaşayan asırlık insanların yüzyıllardır, farkında bile olmadan yaptıkları şey budur. Hatırlayacağınız gibi bu yerler, yazar Dan Buettner'in 2000'lerin ortalarından itibaren "Mavi Bölgeler" olarak dünyaya tanıttığı yerlerden bazıları. O zamandan beri, uzun ömürlü insanların yaşadığı bu noktalardan ders almak isteyenlerin ana odağı, Mavi Bölge'de yaşayan insanların ne yediğidir. Nihayetinde bu odaklanma, bu bölgelerde tüketilen ortak yiyeceklere dayanan, "uzun yaşam vaat eden diyetlerin" reçete hâline getirilmesi ile sonuçlandı. İçerdikleri tavsiye büyük oranda daha az et, süt ürünleri ve şeker tüketirken daha fazla sebze, baklagil ve tam tahıl tüketmekten ibarettir.

Ve bu, başlamak için kötü bir tavsiye değil, hatta *harika* bir reçete. *Homo sapiens* için "en iyi" diyetin ne olduğu konusunda dünyadaki en iyi beslenme uzmanları arasında bile derin anlaşmazlıklar var. Bunun nedeni muhtemelen en iyi diyet diye bir tarifi olmamasıdır. Birbirimizden yeterince farklı olduğumuz için diyetlerimizde de bazen ince, bazen derin farklar olması son derece doğal. Ama aynı zamanda, yeterince benzer olduğumuzdan, diyetlerimizin de ortak olması gereken yönleri

var. Daha fazla sebze ve daha az et tüketin. İşlenmiş gıdalar yerine taze yiyecekler yiyin. Bunları hepimiz bilsek de uygulamada zorlanıyoruz.

Bu kadar çok insanın bu zorluktan kaçınmasının en büyük sebebi, yaşlanmayı yaşamın kaçınılmaz ve doğal bir parçası olarak düşünmemizdir. Bazıları biraz daha erken, bazıları daha geç yaşlanırlar ama bizlere er ya da geç yaşlanacağımız söylendi.

Eskiden zatürre, grip, verem ve sindirim sistemi rahatsızlıkları hakkında da böyle konuşurduk. 1900 senesinde, bu dört hastalık Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ölüm nedenlerinin yaklaşık yarısını oluşturuyordu ve yeterince uzun yaşamayı başarırırsanız, bunlardan birine yakalanmanız neredeyse kesindi.

Günümüzde verem ve sindirim sistemi rahatsızlıklardan mustarip insanlar arasında ölümler son derece nadirdir. Zatürre ve grip ise bir asırdan biraz daha uzun süredir genel ölümlerin %10'undan daha azına sebep oluyor ki bu ölümlerin çoğu, yaşlılık nedeni ile genel durumu zayıflamış kişilerde görülüyor.

Peki, ne değişti? Tıptaki gelişmeler, teknolojideki yenilikler ve yaşam tarzı kararlarımıza rehberlik eden daha kapsamlı bilgi birikimi, bu hastalıkları "olduğu gibi" kabul etmek zorunda olmadığımız bir ortam ile sonuçlandı.

Aynen bunlar gibi, yaşlanmayı da kabullenmek zorunda değiliz.

Ancak önümüzdeki birkaç on yıl içinde daha uzun ve daha sağlıklı yaşamlar sunmak için ortaya çıkacak olan ilaçlara ve teknolojilere en hızlı erişime sahip olanlar arasında bile, ideal bir ömre ve sağlıklı yaşam süresine ulaşmak, bir düğmeye basmak kadar kolay olmayacak.

İyi ve kötü tercihler *her zaman* olacak. Ve bunun başlangıç noktası da vücutlarımıza ne aldığımızla ilgili.

Ve ne almadığımızla.

YOLA ÇIKMALIYIZ, HEM DE HIZLA

Yirmi beş yıl boyunca yaşlanmayı araştırdıktan ve binlerce sayfa bilimsel makale okuduktan sonra tavsiye edebileceğim tek bir şey varsa, daha uzun süre sağlıklı kalmanın kesin ve yaşam sürenizi en üst düzeye çıkarmanın tek yolunun daha az yemekten geçtiğidir.

Elbette, bu devrim niteliğinde bir şey değil. Antik Yunan hekim Hipokrat kadar eskiye gittiğimizde bile doktorlar, 4. yüzyılda yaşamış Hristiyan keşiş Evagrius Ponticus'un öğütlediği gibi sadece oburluğun ölümcül günahını reddetmekle değil ama, "isteyerek kaçınma" yoluyla yediklerimizi sınırlamanın faydalarını benimsiyorlardı.

Yetersiz beslenmeden bahsetmiyorum. Keza, açlıktan da. Bunlar, ne daha kaliteli bir yaşama ulaşmanın ne de daha uzun yaşamanın yolları. Ancak oruç tutmak, bolluktan oluşan bir dünyada bedenlerimize aralıklarla yokluk durumunu yaşatmak, şüphesiz sağlığımız ve uzun ömürlülüğümüz için iyidir.

Hipokrat bunu biliyordu. Ponticus bunu biliyordu. Kişisel gelişim kitaplarının babası olarak kabul edilen 15. yüzyıl Venedik asilzadesi Luigi Cornaro da öyle.

Bir hancının oğlu olarak dünyaya gelen Cornaro, bir girişimci olarak servet kazandı ve parasını cömertçe şaraba ve kadınlara harcadı. Zavallı adam, otuzlu yaşlarının ortalarına eriştiğinde yiyecek, içecek ve seks yüzünden bitkin düştü ve her açıdan kendini sınırlamaya karar verdi. Tarihi kayıtlar, Cornaro'nun bu önemli kararından sonraki seks hayatının akıbeti hakkında biraz belirsizlik taşır¹ ancak yeme ve içme alışkanlıkları dikkatli bir şekilde belgelenmiştir: Belgelere göre, her gün yaklaşık 350 gramdan az yemek yedi ve en fazla iki bardak şarap içti.

Cornaro, *First Discourse on the Temperate Life* (Ölçülü Hayat Üzerine İlk Söylev) adlı kitabında, "Kendimi, yeme ve içme konusunda iştahımı tamamen doyurmayacak ve masayı her zaman yiyecek daha fazla yerim olduğunu bilerek terk etme konusunda eğittim,"² diye yazmıştı.

Cornaro'nun *la vita sobria* (ayık hayat)'ın yararları hakkındaki söylemleri, kişisel kanıtlar eşliğinde sunulmasaydı hak ettiği değeri bulamazdı. Kitabını, olağanüstü sağlıklı olduğu seksenli yaşlarında yazdı ve 1566'da neredeyse yüz yaşında vefat etti. (Bazı kaynaklar daha uzun yaşadığını iddia ediyor.)

Daha yakın zamanlarda, 20. yüzyılın başlarında, Paris Tıp Akademisi başkanı olan Profesör Maurice Guéniot'nun kısıtlı bir diyetle yaşadığı biliniyordu. O zamanlarda, kendi içgüdüleri hariç, açlığın sağlıklı olmayı tetikleyeceğine dair düşüncelerini destekleyecek bilimsel veri olmadığı için çağdaşlarının onunla alay ettiği söyleniyor ama hepsinden fazla yaşadı. Tam yüz iki yaşında öldü.

Ciddi şekilde kısıtlanmış bir diyetin ömür boyu süren etkilerine dair ilk modern bilimsel keşifler, Birinci Dünya Savaşı'nın son günlerinde başladı. O tarih, uzun süredir biyokimya alanında ortak çalışmalara imza atan ve A vitaminini keşfeden Lafayette Mendel ve Thomas Osborne ikilisinin, araştırmacı Edna Ferry ile birlikte, yaşamlarının erken dönemlerinde kısıtlı beslenme nedeniyle büyümesi yavaşlayan dişi sıçanların, bol beslenenlerden çok daha uzun yaşadıklarını keşfettikleri zamana denk geliyor.³

1935 senesinde bu kanıttan yola çıkan Cornell Üniversitesi'nden Clive McKay adlı ünlü profesör, %20 sindirilemeyen selüloz (karton hammaddesi) içeren bir diyetle beslenen sıçanların, tipik bir laboratuvar diyeti ile beslenenlere göre önemli ölçüde daha uzun ömürlü olduğunu gösterdi. Takip eden seksen yılda yapılan araştırmalar, yetersiz beslenme olmaksızın kalori kısıtlamasının her türlü yaşam formu için ömrün uzamasına yol açtığını defalarca gösterdi. O zamandan beri, kalorilerin sağlık ve yaşam süresi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, çoğunluğu erkek olmak üzere fareler üzerinde yüzlerce deney yapılmıştır.

Kalorileri azaltmak mayada bile işe yarar. Bunu ilk kez 1990'ların sonunda fark ettim. Daha düşük dozlarda glukoz ile

beslenen hücreler daha uzun yaşıyorlardı. Son derece sıkı olan DNA'ları, kaçınılmaz ERC birikimini, nükleol patlamasını ve kı-sırılığı önemli ölçüde geciktiriyordu.

Bu sadece mayada olsaydı, yalnızca ilginç olurdu. Ancak ke-mirgenlerin yedikleri kısıtlandığında da daha uzun yaşadıkları-nı bildiğimiz için (ve sonra bunun meyve sinekleri için de geçer-li olduğunu öğrendiğimizden⁴), bu genetik programın çok eski, belki de neredeyse yaşamın kendisi kadar eski olduğu aşikârdı.

Hayvan çalışmalarında, sirtuin programını devreye sokma-nın anahtarı, hassas terazi mantığında kalori kısıtlaması uygu-lamak gibi görünüyor; sadece sağlıklı işlev için yeterli yiyecek, daha fazlası değil. Bu oldukça mantıklı. Hayatta kalma devresini oyuna sokarak uzun yaşam genlerine hücrel savunmayı güç-lendirmek, zor zamanlarda organizmaları canlı tutmak, hasta-lıkları ve bozulmayı önlemek, epigenetik değişimi en aza indir-mek ve yaşlanmayı yavaşlatmak gibi ilk çağlardan beri yaptıkları şeyleri yapmalarını söyler.

Malum sebeplerden dolayı, bu deneyi kontrollü bilimsel bir ortamda insanlar üzerinde denemek belli zorluklar içerir. İnsanların yiyeceksiz kalmak durumunda oldukları zamanları tespit etmek zor olmasa da bu dönemler genellikle gıdasızlığın yetersiz beslenmeye yol açtığı dönemlerdir. Bu nedenle, bir grup insanı kapsamlı kontrollü çalışmaların gerektireceği kadar uzun süreler bu deneye tabi tutmak beraberinde riskler getirecektir.

1970'lerden itibaren, uzun zamanlı kalori kısıtlamasının in-sanların daha uzun ve daha sağlıklı hayatlar yaşamalarına yar-dımcı olabileceğini öneren gözlemsel çalışmalar gerçekleştirildi.

1978 senesinde, biyoenerji araştırmacısı Yasuo Kagawa, çok sayıda asırlık yaşayarı ile ünlü Okinawa adalarında okul ço-cukları tarafından tüketilen toplam kalorinin, Japonya anaka-rasındaki çocukların üçte ikisinden daha az olduğunu öğrendi. Anakaradaki yaşlılarından yaklaşık %20 daha az kalori tüketen

yetişkin Okinawalılar da daha zayıftı. Kagawa, Okinawalıların sadece ömürlerinin değil, sağlıklı yaşam sürelerinin de uzun olduğunu, adalılarda belirgin olarak daha az serebral vasküler hastalık, kanser ve kalp hastalığı görüldüğünü kaydetti.⁵

1990'ların başlarında, Biyosfer 2 araştırması başka bir kanıt sağladı. 1991'den 1993'e kadar iki yıl boyunca, güney Arizona'da üç dönümlük kapalı ekolojik bir kubbede yaşayan sekiz kişiden, tamamen içeride kendi yetiştirdikleri gıdalarla yetinmeleri istendi. Sonuçta tarım uzmanı değillerdi ve yetiştirdikleri gıdalar katılımcıların tipik bir diyetle beslenmeleri için yetersiz kaldı. Durum, yetersiz beslenmeye neden olacak kadar kötü değildi, ancak ekip üyelerinin sık sık aç kaldıkları anlamına geliyordu.

Mahkûmlardan biri (ve "mahkûmlar" derken "deneye katılan denekler" anlamında kullanıyorum) Kaliforniya'dan bir araştırmacı olan ve farelerde yaşam süresini uzatmaya yönelik çalışmaları, yaşlanma alanına yeni giren biliminsanları tarafından okunması şart olan Roy Walford'dı. Walford'ın çalışma süresince ekinleri sabote ettiğinden şüphelenmek için bir nedenim yok ancak karşılaştıkları tesadüfler bir araştırma için oldukça olumluydu ve bu durum ona fare temelli bulguları insan denekleri üzerinde test etme fırsatı verdi. Deney katılımcıları, kubbede geçirdikleri iki yıl boyunca, öncesinde ve sonrasında tıbbi olarak kapsamlı bir şekilde izlendiler. Böylece katılımcılar, Walford ve diğer araştırmacılara kalori kısıtlamasının sayısız biyolojik etkisini gözlemlemek için eşsiz bir fırsat verdi. Katılımcıların vücutlarında izlenen biyokimyasal değişikliklerin, Walford'ın kısıtlı beslenmeyle uzun yaşamış farelerinde gördüğü bulgularla uyumlu olduğu ortaya çıktı: vücut kütlesinde %15-20 azalma, kan basıncında %25, kan şekerinde %21 ve kan kolesterol seviyesinde %30 düşme görüldü.⁶

Son yıllarda resmi insan deneyleri başladıysa da gıda alımlarını azaltacak ve bu tüketim seviyesini uzun süreler boyunca sürdürecektir gönüllü insan denekler bulmanın oldukça zor olduğu

ortaya çıktı. Meslektaşlarım Leonie Heilbronn ve Eric Ravussin'in 2003 yılında *The American Journal of Clinical Nutrition* dergisinde yazdığı gibi; "Obez olmayan insanlarda kaliteli ve kısıtlanmış kalori içeren diyetlerin etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip olmamamızın sebebi, aşırı beslenmeyi tetikleyebilecek mevcut ortamda uzun süre deneye devam etmenin zorluklarına dayanıyor. Bağımsız yaşayan kişilerde yapılan bu tür çalışmalar aynı zamanda etik ve metodolojik sorunları da gündeme getirmektedir."⁷ 2017'de bir Duke Üniversitesi araştırma ekibinin *The Journals of Gerontology* dergisinde yayınladığı bir raporda, yüz kırk beş kişinin genelde daha sağlıklı bir yaşam tarzı için tavsiye edilenden %25 az kalorili diyetle alınması anlatılıyor. Ne yazık ki iki sene sonunda elde edilen kalori kısıtlaması ortalama ancak %12'yi bulmuş. Ancak bu kısıtlama bile, biliminsanlarının deneklerin sağlık düzeylerinde önemli bir iyileşme ve kan biyobelirteçlerindeki değişiklikler uyarınca biyolojik yaşlanmalarında bir yavaşlama görmeleri için yeterliydi.⁸

Bugünlerde, kalori alımını önemli ölçüde azaltan bir yaşam tarzını benimseyen birçok insan var. Bunlardan bir grup, on yıl kadar önce, orucun önemi tartışılmaya başlamadan önce, Harvard'daki laboratuvarımı ziyaret etti.

Uluslararası Kalori Kısıtlama Derneği üyeleri Meredith Averill ve eşi Paul McGlothlin'e, "Yaptığınız şeyi sürdürmek zor değil mi?" diye sordum. Kendilerini doktorlar tarafından önerilen kalori miktarının yaklaşık %75'i ile sınırlayıp bazen bundan bile daha az yediklerini söylediklerinde, "Sürekli bir açlık hissetmiyor musunuz?" diye sordum.

"Tabii, başta öyle hissediyorsun," diye yanıtladı McGlothlin. "Ama zamanla alışıyorsun. Harika hissediyoruz."

Laboratuvarımı ziyaret ettikleri gün öğle yemeğinde, McGlothlin organik bebek maması yemenin yararlarından bahsetti ve bana portakal lapası gibi görünen bir şeyi iştahla yedi.

Ayrıca hem onun hem de Averill'in dik yakalı kazak giydiklerini fark ettim. Kış değildi. Ve laboratuvarımdaki çoğu insan için tişört yeterliydi. Ama vücutlarındaki yağ tabakası az olduğundan ilave sıcaklığa ihtiyaç duyuyorlardı. Altmışlarının sonlarında olan Paul, diyetinin kendini güçsüzleştireceğine dair hiçbir belirti göstermiyordu. Başarılı bir pazarlama şirketinin CEO'su ve eski bir New York eyaleti satranç şampiyonuydu. Yine de yaşından çok daha genç görünmüyordu. Bunun büyük ölçüde yağ eksikliğinden dolayı kırışıklıkların belirginleşmesinden kaynaklandığından şüphelendim ancak kan biyokimyası aksini gösteriyordu. Yetmişinci doğum gününde, kan basıncından LDL kolesterol düzeyine, istirahat kalp hızından görme keskinliğine kadar tüm sağlık göstergeleri çok daha genç bir insanınkiyle uyumluydu.⁹ Tam olarak, kalori kısıtlaması uygulanan uzun ömürlü farelerde görülen belirtilere benziyorlardı.

İnsanlarda yaşam boyu kalori kısıtlamasının etkisi hakkında bildiğimiz şeylerin kısa vadeli çalışmalara ve anekdot niteliğinde deneyimlere dayandığı doğrudur. Ancak tür olarak yakın akrabalarımızdan biri, bu yaşam tarzının derinlemesine faydaları hakkında algımızı önemli ölçüde genişletti.

1980'lerden beri, yakın genetik kuzenlerimiz olan makak cinsi maymunlarda kalori kısıtlaması ile ilgili gerçekleştirilen uzun vadeli bir çalışma, şaşırtıcı derecede ilgi çekici sonuçlar üretmiştir. Çalışmadan önce, bir makak maymunun bilinen en uzun yaşam süresi 40 yıldır. Ancak yapılan çalışmada, kalorisi kısıtlı diyetlerle yaşayan yirmi maymundan altısı bu yaşa ulaştı, bu da insan yılı olarak kabaca 120 yaşına ulaşmalarına eşdeğer.

Bu hedefe ulaşmak için maymunların yaşamları boyunca kalorisi kısıtlı bir diyetle yaşamalarına gerek kalmadı. Test deneklerinden bazılarında, orta yaşlarındayken kalorisi %30 azaltılmış diyetle başlandı.¹⁰

Kalori kısıtlaması, farelerde 60-65 yaş aralığındaki bir insanın yaşına karşılık gelen on dokuz aylıkken başlatıldığında bile

farelerin ömrünü uzatmak için yararlıdır ancak fareler diyetle ne kadar erken başlarsa, yaşam süreleri o kadar uzar.¹¹ Bu ve diğer hayvan çalışmalarının bize gösterdiği, kalori kısıtlamasının, yaşam süresinin uzatılması üzerindeki etkisinden faydalanmaya başlamak için yaş sınırı yok. Ancak moleküler düzeyde konuşursak, bu diyetle erken, belki kırk yaşından sonra, performans gerçek anlamda düşmeye başladığında başlamak, sonuç üzerinde çok daha etkili.

Bu, kalori kısıtlaması diyetlerinin herkes için yararlı olmasını gerektirmez. Gerçekten de, şu anda Wisconsin Üniversitesi'nde ünlü bir profesör olan ve makak maymunları araştırmasının baş araştırmacısı olan eski stajyerim Rozalyn Anderson bile, insanlara uygulanacak uzun süreli %30 kalorisi azaltılmış bir diyeti, "çılgın diyet"¹² olarak nitelendiriyor.

Yine de, kalori kısıtlamasının sadece yaşamı uzatmakla kalmayıp aynı zamanda kalp hastalığı, diyabet, felç ve kanseri önlediği de göz önüne alındığında, kesinlikle herkes için çılgınlık değil. Bu sadece bir yaşamı uzatma planından ibaret değil, aynı zamanda canlılığı da artırma planıdır.

Bununla beraber birçok insanın kabullenmesinin zor olacağı bir plan. Evde buzdolabındakilerden veya işyerinde atıştırma-lıklardan kaçınmak güçlü irade gerektirir. Bu alanda kullanılan eski bir deyiş var: Kalori kısıtlaması sizi daha uzun yaşatmasa bile, kesinlikle öyle hissettirecektir.

Ancak bunun bir sorun olmadığı ortaya çıktı çünkü araştırmalar artan bir şekilde, katı kurallı ve tavizsiz kalori kısıtlamalarının uygulandığı bir yaşamdan elde edilecek birçok faydalanımın başka bir yolla da elde edilebileceğini gösteriyor. Ve aslında, bu yol *daha da iyi* olabilir.

PERİYODİK TABLO

Yiyecek eksikliğine genetik bir yanıt sağlamak için sürekli açlık koşul değildir. Strese bir kez alıştıktan sonra durum eskisi kadar stresli gelmeyecektir.

Aralıklı oruç tutma veya AOT, gıdaların normal porsiyonda tüketildiği ancak bazı dönemlerde yemek yenmeyen bir diyet tarzıdır ve sıklıkla sağlıkta bir yenilik olarak tanımlanır. Ancak, Kaliforniya Los Angeles Üniversitesi'nden iyi arkadaşım Valter Longo'nun AOT'nin faydalarından bahsetmeye başlamasından çok önce, bu yüzyılın büyük bir kısmı boyunca biliminsanları periyodik kalori kısıtlamasının etkilerini araştırıyorlardı.

1946'da, Chicago Üniversitesi araştırmacıları Anton Carlson ve Frederick Hoelzel, fareleri periyodik olarak gıda kısıtlamasına maruz bıraktılar. Araştırma sonunda, her üç günde bir aç bırakılan farelerin, normal diyet alan kuzenlerine göre %15-20 daha uzun yaşadıklarını keşfettiler.¹³

O zamanlar, oruç tutmanın vücuda bir "dinlenme" sunduğuna inanılıyordu.¹⁴ Bu inanış, bedenlerimizi yiyeceksiz kalmanın stresine maruz bıraktığımızda hücresel düzeyde olanlar hakkında şimdi bildiklerimizin tam tersidir. Her iki durumda da Carlson ve Hoelzel'in çalışması, düzensiz kalori kısıtlamasının uzun vadeli sonuçları hakkında değerli bilgiler sunuyordu.

Bu iki araştırmacının öğrendiklerini kendi hayatlarına uygulayıp uygulamadıkları bilinmiyor ancak her ikisi de yaşadıkları zamana göre nispeten uzun yaşadılar. Carlson seksen bir yaşında öldü. Hoelzel ise yıllar boyunca çakıl, cam boncuklar ve bilyeli rulman yutarak, bu tür nesnelerin sindirim sisteminden geçmesinin ne kadar süreceğini araştıran kendi yaptığı deneylere maruz kalmasına rağmen yetmiş dört yaşına ulaştı. Bir de insanlar benim deli olduğumu düşünüyorlar.

Günümüzde insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oruç tutma zamanları süreklilik arz etmese de arada bir kalori kısıtlaması yapmanın muazzam sağlık sonuçları sağlayabileceğini doğrulamaktadır.

Bu tarz bir çalışmada, çoğu zaman normal bir diyetle beslenen katılımcılar, her ay yalnızca beş gün süren, temel olarak sebze çorbası, enerji barları ve takviyelerden oluşan önemli ölçüde

kısıtlanmış bir diyetle beslendiler. Sadece üç aylık bir süreçte, “oruç tutmayı taklit eden” bu diyeti sürdürenler kilo verdiler, vücut yağlarını azalttılar ve ayrıca kan basınçlarını düşürdüler. Belki de en önemlisi, katılımcılar, en fazla karaciğerde üretilen, insülin benzeri büyüme faktörü 1 veya IGF-1 adı verilen bir hormonun daha düşük seviyelerine sahipti. IGF-1 ve IGF-1 reseptör genindeki mutasyonlar, daha düşük ölüm ve hastalık oranları ile ilişkilidir ve aileleri yüz yaşından uzun yaşama eğiliminde olan kadınlarda bol miktarda bulunur.¹⁵

IGF-1 seviyeleri, uzun yaşam ile yakından bağlantılıdır. Albert Einstein Tıp Fakültesi’nde yaşlanmayı araştıran Nir Barzilai ve Yousin Suh’a göre, etki o kadar güçlü ki bazı durumlarda, hem de büyük bir isabetle birinin ne kadar yaşayacağını tahmin etmek için kullanılabilir.

Genetikçi olan Barzilai ve Suh’un araştırmaları, herhangi bir yaşlanmaya bağlı hastalıktan mustarip olmadan yüz yaşına hatta üstüne ulaşan insanlara odaklanmıştır. Bu çok özel kitle, hayati bir çalışma grubudur çünkü çoğu insanın yaşlılığında yaşamak istediği bir model sunarlar. Yaşanmak istenen bu yaşlılık, ilave yaşam yıllarının rahat, huzurlu ve sağlıklı geçirildiği bir zaman dilimini tanımlar.

Bu insan topluluklarına ulaştığımızda, bazı durumlarda vücutlarına ne aldıklarının aslında önemli olmadığını görürüz. Ne yerlerse yesinler, onları oruç durumunda tutan gen varyantları taşırlar. Yüz yaşını tamamlayan kişiler tarafından onaylanacağı gibi, yüz yaşını bulmak için hayat boyu %100 sağlıklı kararlar almak gerekmez. Barzilai’nin ekibi doksan beş yaşın üzerinde yaklaşık beş yüz Aşkenaz Yahudisini incelediğinde, birçoğunun aynı tür alışkanlıklara sahip olduğunu gördüler. Doktorların uzun zamandır bize uzak durmamızı tembihlediği şeyleri yapıyorlardı: kızartma yiyor, sigara içiyor ve oturdukları yerde olağandan biraz fazla içki tüketiyorlardı. Barzilai bir keresinde, asırlık çalışma katılımcılarından birine, hayat boyu süren sigara

içme alışkanlığını sonlandırmasını şiddetle tavsiye ettiklerinde neden doktorlarını dinlemediğini sordu. “Sigara içmenin beni öldüreceğini söyleyen dört doktorum vardı,” diye cevap verdi kadın alaycı bir gülümsemeyle. “Şimdi dördü de ölü, değil mi?”

Bazı insanlar genetik piyangoda hep kazananlardır. Geri kalanımızın çabalaması gereken fazladan işleri var. Ancak iyi haber, epigenomun şekillendirilebilir olmasıdır. Dijital olmadığı için etkilemesi daha kolaydır. Biyolojimizin bu analog öğesinin davranışlarını, yaşam alışkanlıklarımız yoluyla kontrol altına alabiliriz.

Önemli olan, sadece *ne* yediğimiz değil, *nasıl* yediğimiz ile de ilgilidir. Anlaşılan o ki, “insanların ölmeyi unuttuğu ada” olarak anılan ve yeryüzündeki Mavi Bölge’lerden biri olan Yunanistan’ın İkarya kentinde yaşayan ve üçte biri doksan yaşını deviren bölge halkında görüldüğü gibi, oruç tutma ile uzun yaşam arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu adada yaşayan hemen her yaşlı, Yunan Ortodoks kilisesinin sadık bir müdavimidir ve yılın yarısından fazlasında oruç tutmayı gerektiren dini bir takvime bağlılardır.¹⁶ Bu oruçta, birçok gün et, süt ürünleri veya yumurta yenmez. Hatta bazen Yunanların olmazsa olmazı şarap ve zeytinyağı da yasaktır. İlave olarak, birçok Yunan, Komünyon’a katılmadan önce tam oruç tutma dönemlerine girerler.¹⁷

Güney Çin’deki Bama bölgesi gibi uzun ömürlü insanların yaşadığı diğer yerler, insanların iyi ve sağlıklı yiyeceklere erişebildiği ancak her gün uzun saatler boyunca onlardan vazgeçmeyi seçtiği yerlerdir.¹⁸ Bu bölgedeki asırlık insanların çoğu, hayatlarını kahvaltıdan kaçınarak geçirir. Genellikle öğle saatlerinde ilk küçük öğünlerini yerler, sonra alacakaranlıkta aileleriyle daha büyük bir öğün paylaşırlar. Bu yolla, her gün, günün en az on altı saatini hiçbir şey yemeden geçirirler.

’ Böyle yerleri araştırdığımızda ve oruç tutmayla ilgili araştırmaları modern yaşamlarımıza uygulamaya çalıştığımızda, sürdürülebilir kalori kısıtlamasının birçok yolu olduğunu ve

bunlardan en sık uygulanmakta olanın, bugün aralıklı oruç diye bilinen formu olduğunu görüyoruz. Oruç tutmak, daimi aç kalmak anlamına gelmez; daha çok, hayatta kalma devresini çalıştırmak için ara ara açlığı kullanmaktır.

Zaman içinde, yiyecekleri sınırlamanın bazı yollarının diğerlerinden daha etkili olduğu kanıta dayalı hâle gelecektir. Yayıgın metotlardan biri, kahvaltıyı ıskalayıp geç bir öğle yemeği ile güne başlamaktır (16:8 diyeti). Başka bir metot, haftada iki gün %75 daha az kalorili beslenmektir (5:2 diyeti). Daha maceracıysanız, haftanın birkaç gününü hiçbir şey yemeden geçirebilirsiniz (Ye Dur Ye). Veya sağlık gurusu Peter Attia'nın yaptığı gibi, her ayın bir haftasını aç geçirebilirsiniz. Yaşamı ve sağlıklı geçirdiğimiz süreyi uzatacak bu metotların birbirine karşı üstünlükleri hayvanlar üzerinde zaten deneniyor, insanlar üzerinde çalışmaların başlaması da yakındır. Kısa vadeli çalışmalar oldukça umut verici. Uzun vadeli araştırmaların da bu umudu devam ettireceğini düşünüyorum. Bunun yanı sıra, yetersiz beslenmeyle sonuçlanmayan hemen her aralıklı oruç diyetinin, uzun ömür genlerinizi daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşamla sonuçlanacak şekilde aktive ettiğine inanıyorum.

Böyle beslenmek için fazladan para harcamanız gerekmiyor. Hatta tasarruf bile sağlıyor. Dahası, her istedikleri zaman oburluk yapamayan insanlar, ayda birkaç gün çok daha az yemekle geçirmek konusunda daha başarılı olacaklardır.

Yine de, en azından yiyeceklerle ilgili geleneklerimizin evriminin bu noktasında, oruç tutmanın *herhangi* bir biçimi, birçok insan için uygulanabilecek bir yöntem değildir.

Kalori kısıtlamasını denedim. Yapamadım. Aç hissetmek eğlenceli olmadığı gibi, yeme eylemi inanılmaz keyifli bir şey. Son zamanlarda, her gün bir veya iki öğün atlayarak aralıklı oruç tutmaya başladım. Ancak itiraf etmeliyim ki bunu çoğunlukla kasıtsız yapıyorum, gün içinde yemek yemeyi unutuyorum.

Şimdiye kadar yediğimiz miktarı sınırlayarak hayatta kalma devresini çalıştırmaktan bahsettik. *Ne* yediğimiz de çok önemli.

AMİNOLAR DOĞRU ADRES

İnsan vücudundaki her protein için yapıtaşı görevi gören organik bileşiklerden amino asitler olmadan çok çabuk ölürüz. Amino asitler, özellikle vücudumuzun kendi başına üretemediği dokuz temel amino asit olmadan, hücrelerimiz yaşamak için gerekli olan hayat verici enzimleri bir araya getiremez.

Et, temel amino asitlerin dokuzunu da içerir. Bu kolay bir enerji olsa da ucuz değildir. Aslında maliyeti çok yüksektir. Çünkü konunun manevi değeri ile ilgili hisleriniz ne olursa olsun, et vücudumuzun katilidir. O hâlde proteinden uzak durabilir miyiz? İşe bakın ki bizi doyuran şey proteindir. Fareler için de aynı. Besin maddesine ihtiyaç duyan çekirge sürüleri için de aynısı, bu nedenle birbirlerini yerler.¹⁹ Görünüşe göre, hayvan yaşam biçimi, açlık ağrısı ile sonuçlanacak protein sınırlayıcı bir diyeti kolayca takip edemez.

Hayvansal proteinlerin dezavantajları hakkında gerçekten çok fazla tartışma yok. Ardı ardına yapılan çok sayıda araştırma, hayvan temelli diyetlerin, yüksek kardiyovasküler ölüm hızı ve kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, işlenmiş kırmızı etler kötüdür. Sosisli sandviç, sosis, jambon ve domuz pastırması çok lezzetli olabilir ancak bu yiyecekler ileri derecede kanserojen olup kolorektal, pankreas ve prostat kanseri ile bağlantıları olduğunu gösteren yüzlerce araştırma vardır.²⁰ Kırmızı et, ayrıca bağırsak bakterileri tarafından trimetilamin N-oksit veya TMAO'ya dönüştürülen karnitin ihtiva eder. TMAO, kalp hastalığına sebep olduğu düşünülen bir kimyasaldır.

Bu, az miktarda kırmızı etin sizi öldüreceği anlamına gelmez. İlk atalarımız olan avcı-toplayıcıların diyeti biraz kırmızı et ve balıkla harmanlanmış, lif ve besleyici maddelerle dolu bitkilerden oluşurdu.²¹ Ama uzun ve sağlıklı bir yaşamla ilgileniyorsanız, muhtemelen diyetinizin bir aslanın akşam yemeğinden çok bir tavşanın öğle yemeğine benzemesi gerekiyor. Hayvansal proteini daha fazla bitki proteini ile değiştirdiğimizde, araştırmalar

tüm sebeplere bağlı ölüm oranlarının önemli ölçüde azaldığını gösteriyor.²²

Enerji penceresinden bakıldığında iyi haber, bitki bazlı protein kaynakları ile elde edilemeyen tek bir amino asit olmamasıdır. Kötü haber ise, çoğu etten farklı olarak, bitkiler genellikle bir seferde yalnızca belli miktarda amino asit sağlayabilirler.

Yaşamsal açıdan bakıldığında, bu harika bir haber. Çünkü bütününde amino asit tedarikinden kıtlık yaşayan veya herhangi tek bir amino asidi yetersiz tedarik eden bir vücut, hayatta kalma devrelerimizi çalıştıran stres nedenine sahiptir.

Hatırlayacağınız gibi, mTOR olarak bilinen enzim engellendiğinde, hücreleri bölünme için daha az enerji harcamaya, hasarlı ve yanlış katlanmış proteinleri geri dönüştüren otofaji süreci için daha çok enerji harcamaya zorluyordu. Ve bu durgunluk eylemi, üzerinde çalıştığımız her organizmada uzamış canlılık süresi açısından iyi sonuç verir. Öğrenmeye başladığımız şey, mTOR'un yalnızca kalori kısıtlamasından etkilenmediğidir.²³ mTOR'un çok fazla veya çok sık aktive edilmesini önlemek istiyorsanız, amino asitleri sınırlamak iyi bir başlangıç yoludur, bu nedenle et ve süt ürünleri tüketimini kısıtlamak, bu uzun yaşam genini engellemek için yeterlidir.

Diğer taraftan, temel amino asitlerin kendi aralarında eşit olmadığı da giderek daha bilinir hâle geliyor. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nden Rafael de Cabo, Michigan Üniversitesi'nden Richard Miller ve Harvard Tıp Fakültesi'nden Jay Mitchell, yıllar boyunca yaptıkları çalışmalarda, fareleri düşük metiyonin amino asidi seviyeleri içeren bir diyet ile beslemenin, vücut savunmasını aktive ettiğini, ameliyat esnasında organları hipoksiden koruduğunu ve sağlıklı yaşam süresini %20 artırdığını buldular.²⁴ Şu anda Wisconsin Üniversitesi'nde bir laboratuvar işleten eski öğrencilerimden Dudley Lamming, metiyonin kısıtlamasının obez farelerin yağlarının çoğunu, hızlı bir şekilde atmasına neden olduğunu gösterdi. Lamming'in "kanepe şişmanı" olarak

adlandırdığı fareler, istedikleri kadar yemelerine ve egzersiz yapmaktan kaçınmalarına rağmen bir ay içinde yağlarının yaklaşık %70'ini kaybederken aynı zamanda kan glukoz seviyeleri de düşüyordu.²⁵

Metiyonin olmadan yaşayamayız. Ancak vücudumuza aldığımız miktarı kısıtlayarak iyi bir iş çıkarabiliriz. Sığır eti, kuzu eti, kümes hayvanları, domuz eti ve yumurtada çok miktarda metiyonin vardır. Ancak genel anlamda bitki proteinleri, bu amino asidin düşük seviyelerini içermeye eğilimindedir. Bu seviye, ışığı daha önce olduğu gibi açık tutmaya yetecek kadardır ancak biyolojik yönden rahatlamamızı sağlayacak miktarlarda değildir.

Aynısı, mTOR'u aktive edebilen arginin ve üç dallı zincirli amino asitler lösin, izolösin ve valin için de geçerlidir. Bu amino asitlerin düşük seviyeleri, artan yaşam süresiyle ilişkilidir.²⁶ İnsan çalışmalarında, dallı zincirli amino asit tüketiminin azalmasının, metabolik sağlık belirteçlerini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.²⁷

Onlarsız yaşayamayız ancak çoğumuz daha azını tüketmeyi başarabiliriz. Bunu, birçok insanın "iyi hayvansal proteinler" olarak gördüğü tavuk, balık ve yumurta tüketimini kısırarak yapabiliriz. Özellikle bu yiyecekler fiziksel stres veya yaralanmalardan kurtulmak için kullanılmıyorsa.

Tüm bunlar mantıksız görünebilir, sonuçta amino asitler genellikle yararlı kabul edilir. Ve olabilirler de. Örneğin lösin, kasları güçlendirme rolüyle tanınır. Bu nedenle, vücut geliştiricilerin antrenman öncesinde, sırasında ve sonrasında sıklıkla tükettikleri protein içeceklerinde büyük miktarlarda bulunur. Ancak bu kas geliştirme işinin bir kısmı lösin amino asidinin mTOR'u aktive ederek aslında vücudunuza "Şu anda ortam iyi, hadi hayatta kalma devresini keselim" talimatı vermesiyle oluyor.²⁸ Farelerde, lösin'in diyetten tamamen çıkarıldığı çalışmalarda, sadece bir hafta bu özel amino asit olmadan yaşayan farelerde kan glukoz seviyelerinde ciddi bir düşüş gözlenmiştir.

Bu da iyiye giden bir sağlık durumunun temel işaretidir.²⁹ Bu nedenle, az miktarda lösin kesinlikle gereklidir ancak yeterli miktarda lösin sizi uzun süre idare edebilir.

Tüm bu bulgular, vejetaryenlerin neden et yiyenlere nazaran önemli ölçüde daha düşük kalp damar hastalığı ve kanser oranlarından mustarip olduğunu açıklayabilir.³⁰ Amino asitlerin azalması ve dolayısıyla mTOR'un engellenmesi bu denklemde rol oynayan tek şey değildir. Daha düşük kalori içeriği, artan polifenoller ve diğer insanlara karşı üstünlük hissi de yardımcı olur. Sonuncusu hariç tüm bunlar, vejetaryenlerin neden daha uzun yaşadıkları ve daha sağlıklı kaldıkları konusunda geçerli açıklamalardır.

Düşük proteinli, sebze açısından zengin bir diyetle beslenerek daha uzun yaşasak bile yaşam süremizi en üst düzeye çıkaramayız. Çünkü vücudumuzu beslenme sıkıntısına sokmak, uzun yaşam genlerimizi maksimum oranda tetiklemez. Bazı fiziksel zorlukları da deneyimlemeliyiz. Bunu yapmazsak, hayatta kalma devrelerimizi daha fazla uyarmak için önemli bir fırsatı kaçıırırız. Pazar sabahları sürdüğümüz, sadece bir blok gidip geri döndüğümüz güzel bir spor araba gibi, uzun yaşam genlerimiz trajik bir şekilde yetersiz kullanılır.

Kaputun altında bu kadar fazla beygirgücü varken motoru çalıştırmalı ve gücünü göstermek için dışarı çıkarmalıyız.

TERLEYİN

Yüzyıllardır egzersizin zindelik reçetesi olarak bilinmesinin bir nedeni var. Ancak, bu neden çoğu insanın hatta birçok doktorun düşündüğü şey değil.

İngiliz Doktor William Harvey'in, kanın vücudumuzda karmaşık bir tüp ağının içinde dolaştığını keşfetmesinden bu yana geçen yaklaşık dört yüz yıl boyunca doktorlar, egzersizin dolaşım sisteminde kanı daha hızlı hareket ettirerek damarda oluşan plağın atılmasını sağladığını, böylece sağlığı iyileştirdiğini düşündüler.

İşler o şekilde ilerlemiyor.

Evet, egzersiz kan akışını iyileştirir. Aynı zamanda akciğer ve kalp sağlığını da iyileştirir. Bize daha büyük, daha güçlü kaslar verir. Ama bunların hepsinden daha fazlası ve aslında bunların çoğundan da sorumlu olarak, hücresel seviyede birtakım değişikliklere sebep olur.

Araştırmacılar, birçok farklı egzersiz alışkanlığına sahip binlerce yetişkinin kan hücrelerindeki telomerleri incelediklerinde çarpıcı bir ortak ilişki gördüler: Daha çok egzersiz yapanlar daha uzun telomerlere sahipti. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından finanse edilen ve 2017'de yayınlanan bir araştırmaya göre, daha fazla egzersiz yapan bireyler (haftada beş gün en az yarım saat koşu yapanlara eşdeğer egzersiz yapanlar), daha hareketsiz bir hayat yaşayanlara kıyasla yaklaşık on yıl daha genç görünen telomerlere sahip.³¹ Peki, egzersiz yapmak telomer aşınmasını neden geciktirsin?

Uzun yaşam genlerimizin nasıl çalıştığını düşünürseniz (antik hayatta kalma devrelerini kullanarak) işin mantığını anlayabilirsiniz. Çoğu diyetle yiyeceği sınırlamak ve ağır amino asit yükünü azaltmak, hücrelerimize hayatta kalma moduna geçmesini emreden uzun yaşam genlerini etkinleştirmenin tek yolu değildir. Tanım gereği egzersiz, vücudumuza stres uygulanmasıdır. NAD seviyelerini yükselterek enerji üretimini artıran ve kasları fazladan oksijen taşıyan kılcal damarlar oluşturmaya zorlayan hayatta kalma ağını etkinleştirir. Uzun yaşam düzenleyicileri AMPK, mTOR ve sirtuinler, kalori alımından bağımsız, yeni kan damarları inşa etmek, kalp ve akciğer sağlığını iyileştirmek, insanları daha güçlü hâle getirmek ve evet, telomerleri uzatmak için egzersizle doğru şekilde yönlendirilirler. Örnek olarak, SIRT1 ve SIRT6 telomerlerin uzamasına, sonra paket hâlinde getirilmesine ve bozulmadan korunmalarına yardımcı olur. Çünkü bu genleri eyleme geçiren, yiyecek ya da belirli bir besin maddesi yokluğu değil, aksine hayatta kalma devresi tarafından

yönetilen ve çok fazla hasara neden olmaksızın hücrel savunma mekanizmalarını harekete geçiren hormez programıdır.

Bunun gerçekten başka bir yolu yok. Hepimiz, özellikle yaşıyoruz arttıkça egzersiz yapma konusunda kendimizi zorlamalıyız. Ancak, altmış beş yaşın üzerindeki insanların sadece %10'u egzersiz yapıyor.³² İyi haber, egzersizi saatlerce yapmamız gerekmiyor. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, haftada altı-sekiz kilometre koşmanın (çoğu insan için günde on beş dakikadan daha kısa sürede ulaşılabilen bir egzersiz düzeyidir), kalp krizinden ölme olasılığını %40, tüm nedenlerden ölme olasılığını %45 oranında düşürdüğünü ortaya koydu.³³ Bu, gerçekten çok büyük bir etki.

Başka bir çalışmada, araştırmacılar 55.000'den fazla kişinin tıbbi kayıtlarını, aynı kişilere son on beş yılda verilmiş ölüm belgeleri ile çapraz karşılaştırdılar.³⁴ 3.500 ölüm arasında, doktorlarına düzenli koştuklarını söyleyenlerin ölüm nedenleri arasında çok nadir kalp hastalığı görülmesi araştırmacıları şaşırtmadı. Araştırmacılar, hem egzersiz yapan hem de obez olan ve sigara içme alışkanlığı bulunanlara baktıklarında, düzenli koşanların ölüm sıklığının düşük olduğunu gözlemlediler. Araştırmadan çıkan önemli sonuç, ne kadar koştuklarına bakılmaksızın, egzersizin sağlık yararlarının dikkate değer ölçüde benzer olmasıydı. Günde yaklaşık on dakikalık orta düzeyde egzersiz bile yaşama yıllar katıyordu.³⁵

Bununla birlikte, yavaş yürüyüş ile tempolu koşu arasında fark vardır. Uzun yaşam genlerimizi tam kapasite çalıştırmak için yoğunluk önem arz eder. Farklı egzersiz türlerinin farklı yaş grupları üzerindeki etkilerini inceleyen Mayo Clinic araştırmacıları, birçok egzersiz türünün sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu ama kalp ve solunum hızlarını önemli ölçüde artıran yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizlerin (HIIT), sağlığı geliştiren genleri en çok çalıştıranlar olduğunu ve özellikle yaşı ileri koşucularda bu etkinin daha da yüksek olduğunu buldular.³⁶

Kendinizi zorlanmış hissettiğinizde, kuvvetli bir aktivite yaptığınızı bilirsiniz. Solunumunuz derin ve hızlı olmalı, kalp ritminiz maksimum seviyenin %70-85'i oranında olmalıdır. Terlemeli ve iki nefes arasında birkaç kelimeden fazla konuşamayacak durumda olmalısınız. Bu hipoksik tepkidir ve kalıcı bir zarar vermeden vücudunuzun yaşlanmaya karşı savunmasını harekete geçirmek için yeterli stresi tetiklemek için harikadır.³⁷

Hâlâ tüm bu uzun yaşam genlerinin ne yaptığını anlamak için çalışıyoruz ancak bir şey çok açık: Egzersizle etkinleştirilen uzun yaşam genlerinin çoğu, egzersizin sağlık yararlarını ortaya çıkaran etkenlerdir. Görevleri de telomerleri uzatmak, hücrelere oksijen sağlayan yeni mikrodamarların oluşturulması ve kimyasal enerji üretmek için oksijen yakan mitokondrilerin aktivitesini artırmaktır. Yaşlandıkça, bu bedensel faaliyetlerin azaldığını uzun zamandır biliyoruz. Yeni öğrendiğimiz şey ise egzersize bağlı stresten en çok etkilenen genlerin, bu faaliyetleri gençlikteki seviyelerine geri döndürebileceğidir. Başka bir deyişle egzersiz, bizi hücrese düzeyde yeniden genç yapacak genleri harekete geçirir.

Bana sık sorulan sorulardan biridir: “İstediğimi yiyip fazladan kalorileri koşarak tüketebilir miyim?” Cevabım: “Olası değil.” Sıçanlara yüksek kalorili bir diyet uyguladığınızda ve enerjilerini yakmalarına izin verdiğinizde, yaşam süresi uzaması minimumdur. Kalori kısıtlama diyeti için de aynı. Az kalorili ama çokça doygunluk hissi veren yiyecekler tüketirseniz, sağlık yararlarının çoğu kaybolur. Albert Einstein Tıp Fakültesi'nden Dongsheng Cai'nin yakın tarihli bir çalışmasına göre, kalori kısıtlamasının çalışması için aç kalmak gerekir. Çünkü açlık, beyinde uzun yaşam hormonlarını salgılayan genleri açmaya yardımcı olur.³⁸

Peki, oruç tutma ve egzersizi *birlikte yaptığınızda* yaşam sürenizin uzaması olası mı? Kesinlikle! Bunların her ikisini aynı anda yapmayı başarırsanız, tebrikler, doğru yoldasınız.

Ama yapabileceğiniz daha pek çok şey var.

SOĞUK CEPHE

Yirmili yaşlarımda başında Boston'a gelmeden önce tüm hayatımı Avustralya'da geçirmiştım. Kültürel anlamda her şey yolunda gitti. Bir hafta içinde, hangi dükkânlardan kimilerine göre erişkinlikte tadını sevmek için çocukken belirgin bir epigenetik programlamaya ihtiyaç duyduğunuz *Vegemite* (Avustralya'da tüketilen kahverengi renkli, mayalı bir ezme) satın alabileceğimi öğrendim. Etli turtalar, *Violet Crumble*, *Tim Tam* ve misk çubukları gibi diğer Avustralya lezzetlerini satan en iyi yerleri bulmam biraz daha uzun sürdü ama sonunda bana evimi hatırlatan tüm bu tatları nerede bulabileceğimi öğrendim. Ve Amerikalıların, Avustralya ve İngiliz aksanlarını ayırt etmekte bu kadar zorlanmalarını umursamayı bırakmam da çok uzun sürmedi. Aslında o kadar da zor değil, Avustralya aksanı çok daha seksi.

En zor kısmı, Boston'ın soğuguydu.

Çocukken soğugun ne olduğunu bildiğimi sanırdım. Yüzyılı aşkın süredir Sidney'in resmi hava istasyonu olan Observatory Hill'deki derece, donma noktasına *yaklaştığında* (modern tarihte donma noktasının *altına* hiç düşmemiştir) bizim için soğuktu.

Boston, öte yandan, tamamen değişik bir dünyaydı. Gerçekten donmuş bir dünya.

Montlar, kazaklar ve uzun iç çamaşırlarına yatırım yaptım ve zamanımın çoğunu kapalı alanlarda geçirdim. Pek çok doktora sonrası bursiyer gibi bütün geceyi çalışarak geçirirdim. Kendimi gerçekten işime adamıştım ama gerçek şu ki birçok gece eve gitmemen nedenim, soğukta dışarı çıkmak istemememdi.

Bugün düşündüğümde, keşke farklı bir yaklaşım benimsemiş olsaydım. Keşke kendime bunları aşmam gerektiğini söyleseydim. Keşke o dondurucu soğuklarda yürüyüşlere çıksaydım. Keşke ocak ortasında ayak parmaklarımı Charles Nehri'ne daldırırsaydım. Çünkü ortaya çıktığı gibi, vücudunuzu rahat hissetmeyeceğiniz sıcaklıklara maruz bırakmak, uzun ömür genlerinizi açmanın çok etkili başka bir yoludur.

Dünya bizi termo-nötr bölgenin (vücudumuzun ısınmak ya da soğumak için fazladan iş yapmasını gerektirmeyen dar sıcaklık aralığı) dışına çıkardığında her tür değişiklik olur. Nefes alma düzenimiz değişir. Vücudumuzun en büyük organı olan derimize giden ve içinden geçen kan akışı değişir. Kalp atışlarımız hızlanır veya yavaşlar. Bu tepkiler tesadüfen olmaz. Tüm bu reaksiyonların, *M. superstes*'in milyarlarca yıl önceki hayatta kalma mücadelesine dayanan genetik kökleri vardır.

Canlıların istikrarlı bir denge arama eğilimi olan homeostaz, evrensel biyolojik bir ilkedir. Aslında, hayatta kalma devresinin yol gösterici gücüdür. Bu yüzden onu baktığımız her yerde, özellikle de termometrenin alt ucunda görürüz.

Biliminsanları, azaltılmış gıdanın insan vücudu üzerindeki etkilerini gittikçe artan yoğunlukla inceledikçe, kalori kısıtlamasının çekirdek vücut sıcaklığını düşürme etkisine sahip olduğu hızla ortaya çıktı. En başında, bunun organizmanın canlılık süresinin uzamasına katkıda bulunup bulunmadığı ya da bu tür strese maruz kalan organizmaların vücutlarında meydana gelen tüm değişikliklerin bir yan ürünü olup olmadığı net değildi.

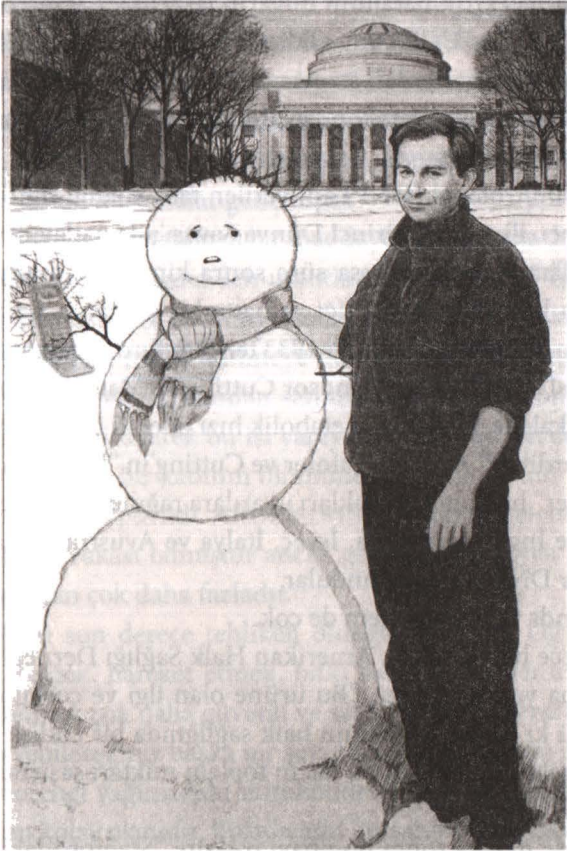
Yine de 2006 yılında, Scripps Araştırma Enstitüsü'nden bir ekip, bazı laboratuvar farelerinin biyolojik termostatlarını bir hile ile değiştirerek genetik tasarımlarını normalden yarım derece daha düşük vücut sıcaklığıyla yaşayacak şekilde değiştirdiler. Ekip, UCP2 geninin kopyalarını farelerin hipotalamusuna yerleştirdi ve bu da cildi, ter bezlerini ve kan damarlarını yeniden düzenledi. UCP2, hipotalamustaki mitokondriye kısa devre yaptırarak daha az enerji ama daha fazla ısı üretmesini sağladı. Bu da farelerin yaklaşık yarım santigrat derece soğumalarına neden oldu. Sonuç, dişi fareler için %20 daha uzun ömürdü, bu da fazladan yaklaşık yedi sağlıklı insan yaşına denk geliyordu. Erkek farelerin yaşam uzama süresi ise %12 oldu.³⁹

Sürece dahil olan gen, sadece farelerin vücutlarının olduğundan daha sıcak olduğunu düşünmeleri için hipotalamusu

kandıran karmaşık bir makinenin parçası değildi. Aynı zamanda defalarca uzun ömürlülük ile ilişkilendirilen bir gendi. Beth Israel Deaconess Tıp Merkezi ve Harvard Tıp Fakültesi'nden ortak bir araştırma ekibi, beş yıl önce farelerin UCP2 genleri etkisiz hâle getirildiğinde daha hızlı yaşlandıklarını gösterdi.⁴⁰ Ve 2005'te, o zaman Connecticut Üniversitesi'nde çalışan Steven Helfand ve ekibi, benzer bir genin hedeflenmiş ileri regülasyonunun meyve sineklerinin yaşam sürelerini dışıerde %28, erkeklerde %11 uzatabileceğini gösterdi.⁴¹ 2017'de, Quebec'teki Laval Üniversitesi'nden araştırmacılar sayesinde, UCP2 geni ile yaşlanma arasındaki bağlantı tamamlandı. Kanada ekibi, UCP2'nin farelerin "kanını dondurmakla" kalmayıp daha soğuk ortamlarda kahverengi yağ dokusunu canlandırma yeteneği sayesinde genin çalışma şeklini değiştirebileceğini gösterdi.⁴²

"Kahverengi yağ" olarak da bilinen mitokondri zengini yağın, yakın zamana kadar sadece bebeklerde olduğu düşünülüyordu. Artık yetişkinlerde de bulunduğunu, ancak yaşlandıkça azaldığını biliyoruz. Zamanla vücutta bulmak gittikçe zorlaşır, beyaz yağ ile karışır ve vücuda daha da dengesiz bir şekilde yayılır. Farklı kişilerde farklı bölgelerde, bazen karında, bazen de sırtın üst kısmında "takılır". Bu yüzden insanlarda araştırılması epey zordur. Tespit edebilmek için radyoaktif glukoz enjeksiyonu gerektiren bir PET taraması yapılır. Diğer yandan, kemirgen çalışmaları, kahverengi yağ ve uzun yaşam arasındaki bağlantı ile ilgili önemli bilgiler sağlamıştır.

Örneğin, genetiği değiştirilmiş *Ames* cüce fareleri üzerinde yapılan bir çalışma, bu dikkate değer ölçüde uzun ömürlü hayvanlarda kahverengi yağın işlevinin arttığını gösterdi.⁴³ Diğer araştırmalar, bol kahverengi yağa sahip veya günde üç saat titreten soğukta tutulan hayvanlarda, daha çok mitokondriyal, UCP artırıcı sirtuin olan SIRT3 görüldüğünü ve diyabet, obezite ve Alzaymır görülme sıklığının önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir.⁴⁴



SOĞUK, UZUN ÖMÜR GENLERİNİ AKTİF HÂLE GETİRİR.

Sirtuinler soğukta çalışır hâle gelirler ve sırtımızdaki ve omuzlarımızdaki koruyucu kahverengi yağ hücrelerini aktive ederler.

Resim: Yazar, 1999 senesinde *Massachusetts Institute of Technology* (M.I.T.)’deyken “soğuk terapisi” alıyor.

Bu sebeple, kahverengi yağ dokusu termojenezinin kimyasal olarak nasıl ikame edileceği hakkında daha fazla şey öğrenmeliyiz.⁴⁵ Mitokondriyal ayırıcılar adı verilen kimyasallar, aynı hidroelektrik barajının duvarında delikler açma örneğine benzer şekilde, UCP2'nin etkilerini taklit ederek protonların mitokondriyal zarlardan sızmasına izin verir. Bu işlem soğukla sonuçlanmaz ama mitokondriyal kısa devrenin bir yan ürünü olarak ısı üretilir.

2,4-dinitrofenol (DNP) adı verilen tatlı kokulu mitokondriyal ayırıcı, ilk olarak Birinci Dünya Savaşı'nda patlayıcı yapmak için kullanıldı. Ancak kısa süre sonra kimyasala maruz kalan işçilerin hızla kilo kaybettiği ve hatta bir çalışanın aşırı maruziyetten öldüğü anlaşıldı.⁴⁶ 1933'te, Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Doktor Windsor Cutting ve Maurice Tainter, bir dizi makalede, DNP'nin metabolik hızı önemli ölçüde artırdığını gösterdiler.⁴⁷ Aynı yıl, Tainter ve Cutting'in "belirli potansiyel tehlikeler" hakkında yaptıkları uyarılara rağmen ABD'den yirmi firma ve İngiltere, Fransa, İsveç, İtalya ve Avustralya'dan başka firmalar DNP'yi satışa sundular.

Aslında işe yaradı, hem de çok.

Sadece bir yıl sonra, Amerikan Halk Sağlığı Derneği'nde bir konuşma yapan Tainter, "Bu ürüne olan ilgi ve coşku o kadar büyüktü ki yaygın kullanımı halk sağlığında bir endişe konusu hâline geldi. Kullanılan bu ilacın toplam miktarı şaşırtıcı," açıklamalarını yaptı.

Birkaç dakika sonra bombayı patlattı: "Stanford'daki kliniklerimiz, geçen yıl 0,1 gramlık 1.200.000 kapsül dinitrofenol tedarik etti."⁴⁸

Bir milyondan fazla kapsül mü dediniz? Tek bir üniversiteden mi? Bir yıl içinde mi? Bu *gerçekten* şaşırtıcı. Ve bu 1933'teydi, Kaliforniya'nın nüfusu şimdikininki sekizde biriyken. Kişi başına, haftada bir buçuk kilo kaybedildiği bildirildi. Halk, bir şeylerin *sonunda* işe yaraması nedeniyle rahatlamıştı. Obezite geçmişte kalacaktı.

Ancak metabolik parti uzun sürmedi. İnsanlar aşırı dozdan ölmeye başladı ve başka uzun vadeli yan etkiler ortaya çıktı. DNP, 1938 tarihli ABD Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasasında “son derece tehlikeli ve insan tüketimine uygun olmayan” madde ilan edildi. İşin ilginç tarafı yasa, Senatör Royal Copeland tarafından yazılmıştı. Homeopati doktoru olan Copeland, bugün 122 milyar Dolar hacmi olan, mevzuat yönünden oldukça eksik bir doğal takviye endüstrisine, ölmeden sadece birkaç gün önce köklü korumalar getirmiştir.

Yasa, haklı olarak tehlikeli bir maddeyi yasakladıysa da obezitenin geçmişte kalacağına dair umutları boşa çıkardı.⁴⁹ İşin şaka gibi olan kısmı, DNP, II. Dünya Savaşı boyunca Rus askerlerini sıcak tutmak için reçete edilmeye devam etti.⁵⁰ Ve günümüzde düşüncesiz insanlar tarafından satılmaya devam ediyor. Ancak bu kişiler riskleri bilerek bu işi yapıyorlar. 2018’de Bernard Rebelo, DNP sattığı bir kadının ölümüne sebep olmaktan yedi yıl hapis cezasına çarptırıldı. ABD’de 1918’den beri belgelenmiş altmış iki ölüm vakası olmuştur ancak gerçek ölüm sayısı muhtemelen bundan çok daha fazladır.⁵¹

DNP’nin son derece tehlikeli olduğu aşikârdır. Öğünlerde daha az yemek, hareket etmek, bitki bazlı yiyeceklerden daha fazla tüketmek çok daha güvenli ve sağlıklı seçeneklerdir.

Deneyebileceğiniz başka bir şey, biraz daha soğukta bulunarak kahverengi yağınızdaki mitokondriyi harekete geçirmektir. En iyisi en kolay olanıdır. Boston gibi bir şehirde, bir kış gününde üzerinizde tişörtle hızlı bir yürüyüş yapmak işe yarayacaktır. Özellikle soğukta egzersiz yapmak, kahverengi yağ dokusunun oluşumuna turbo şarj etkisi yapar.⁵² Gece boyunca bir pencereyi açık bırakmak veya uyurken kalın battaniyelerden vazgeçmek de yardımcı olabilir.

Bu durum, sağlık ve zindelik endüstrisinin gözünden kaçmadı. Soğuk kalmak, günümüzde çok popüler. -110°C’ye kadar aşırı soğutulmuş bir kutuda birkaç dakika durmaktan ibaret

kriyoterapi, soğuk yardımıyla vücudumuzu bu tür bir strese sokuyor ve giderek daha popüler hâle geliyor. Ancak uygulama üzerine yapılan araştırmalar, hâlâ kesin olarak uygulamanın nasıl ve neden işe yaradığı, hatta işe yarayıp yaramadığı konusunda açıklayıcı olmaktan uzak.⁵³ Bu durum, medya patronu ve komedyen Joe Rogan'ın, birlikte bir kriyoterapi kaplıcasına gitme davetini kabul etmemi engellemedi. İç çamaşırlarımla üç dakika Mars sıcaklığında beklemek kahverengi yağımlı ve bununla gelen tüm sağlık yararlarını aktive etmiş olabilir. Beni en azından canlandırdı ve hayatta olduğum için minnettar bıraktı.

Hayatta birçok konuda olduğu gibi, yaşam biçiminizi değiştirmenin en iyi zamanı, gençliğinizdir. Çünkü yaşlandıkça kahverengi yağ üretmek zorlaşır. Ancak kendinize soğuk uygulama yöntemlerini seçerseniz, ılımlılık anahtardır. Oruç tutmaya benzer şekilde, en büyük fayda, sınırı yaklaşıp ötesine geçmeyenler için geçerlidir. Hipotermi veya donma, sağlığımız için iyi değildir. Ancak tüylerinizin diken diken olması, dişlerinizin takırdaması ve titreyen kollar tehlikeli durumlar değildir, bunlar sadece Sidney'de olmadığınızın işaretleridir. Ve bu şartları yeterince deneyimlediğimizde, bu aynı zamanda uzun yaşam genlerimizin, ilave sağlıklı yağ sipariş etmek için ihtiyaç duydukları stresi aldıklarının da bir işaretidir.

Termostatın diğer tarafında neler olmaktadır? Bu konuda, resim biraz daha az net olsa da dostumuz *S. cerevisiae* kaynaklı, gelecek vaat eden bazı ipuçlarımız var. Laboratuvarımda yaptığım çalışmalardan, mayanın sıcaklığını 30°C'den bu tek hücreli organizmaların dayanma sınırı olan 37°C'ye yükseltmenin, *PNC1* genini çalıştırdığını ve NAD üretimini artırdığını, dolayısıyla Sir2 proteinlerinin daha sıkı çalışmasına neden olduğunu biliyoruz. Büyüleyici olan, bu sıcaklık kaynaklı strese sahip hücrelerin %30 daha uzun yaşamasından çok, mekanizmanın kalori kısıtlamasıyla aynı olmasıdır.

Isı insan vücudu için de iyi mi? Muhtemelen ama tam olarak aynı nedenden değil. Sıcakkanlı hayvanlar olarak, enzimlerimiz büyük sıcaklık değişikliklerine tolerans geliştirmedir. Sadece vücut ısınızi yükseltip daha uzun yaşamayı bekleyemezsiniz. Ancak, kuzey Almanya'dan olan eşim Sandra'nın da işaret ettiği gibi, cildinizi ve ciğerlerinizi en azından geçici olarak yüksek sıcaklıklara maruz bırakmanın pek çok faydası vardır.

Bir Antik Roma geleneğini sürdüren birçok kuzey ve doğu Avrupalı, rahatlama ve sağlık amaçlı, düzenli olarak "sauna banyosu" yaparlar. Finler bu konuda en sadık kişilerdir ve sağlıklı erkeklerin çoğu, yıl boyunca haftada bir saunaya gittiklerini bildirmişlerdir. Sandra'nın bana söylediğine göre "sau-na" şeklinde değil, "ZOO-na" telaffuz edilmeli ve hiçbir ev saunasız olmamalı. Ben hâlâ başka şeylerle karışmasın diye sau-na okuyorum ama iş eve kurulması olunca, Sandra'nın en doğrusunu söylediğine şüphe yok.

Nitekim, 2018'de Helsinki'de yapılan bir araştırma, "Sauna kullanıcılarının fiziksel işlevlerinin, dinçlik durumlarının, sosyal ilişkilerinin ve genel sağlık durumlarının kullanmayanlara göre önemli ölçüde daha iyi olduğunu" ortaya çıkardı. Ancak çalışmayı yapanlar, etkinin bir parçasının hasta ve engellilerin saunaya gitmemesi olabileceğini raporlarında belirttiler.⁵⁴

Doğu Finlandiya'da yapılan daha ikna edici bir çalışmada, 2.300'den fazla orta yaşlı erkekte oluşan bir grup yirmi sene boyunca izlendi.⁵⁵ Saunayı çok sık (haftada yedi defaya kadar) kullananlar kalp hastalığı, ölümcül kalp krizi ve tüm nedenlere bağlı ölüm görülme sıklığında haftada bir gidenlere nazaran iki kat fazla düşüş gösterdiler.

Sauna çalışmalarının hiçbirisi, geçici ısıya maruz kalmanın bizim için neden bu kadar iyi olabileceğini söyleyecek kadar derine inmedi. Maya bizim için bir kılavuzsa, vücudumuzdaki NAD'yi geridönüştüren gen olan NAMPT eylemin içinde olabilir. NAMPT, oruç tutma ve egzersiz de dahil olmak üzere çeşitli

zorlayıcı tetikleyiciler tarafından açılır ve bu da daha fazla NAD üretimi sağlar, böylece sirtuinler bizi daha sağlıklı hâle getirmek için daha çok çalışabilir.⁵⁶ NAMPT'nin ısıyla açılıp açılmadığını henüz test etmedik, belki de etmeliyiz. Her iki durumda da bir şey aşikâr: Tüm hayatımızı termo-nötr bölgede geçirmek bizim için pek de iyi değil. Genlerimiz şımartılmış rahat bir yaşam için evrimleşmedi. Arada bir hormezi tetiklemek için biraz stres, bizi muhtemelen daha uzun hayatta tutar.

Ancak biyolojik zorluklarla başa çıkmak bir şeydir. Başa çıkılamaz genetik hasar bambaşka bir şey.

HARİTAYI SALLAMAYIN

Çekilen biraz sıkıntı veya hücresel stres, uzun yaşam genlerimizi harekete geçiren epigenomumuz için iyidir. AMPK'yı aktive eder, mTOR'u azaltır, NAD seviyelerini yükseltir ve dünyada yaşamamanın bedeli olan olağan genetik yıpranma ile baş edebilmek için sirtuinlerin (afet müdahale grupları) faaliyetlerini uyarır.

Ancak “olağan” muğlak bir kelimedir çünkü yaşlanma söz konusu olduğunda “olağan” yeterince kötüdür. Sirtuinlerimiz, birçok felakete (özellikle çift sarmallı DNA kırılmalarına neden olanlara) yanıt vermek zorunda kaldığında, bu epigenetik işaretçiler yerlerini bırakıp hep birlikte genom üzerinde DNA kırığının meydana geldiği yere gitmeye zorlanırlar. Bazen yerlerine geri dönerler. Bazen dönmezler.

Tüm DNA hasarını önleyemeyiz. Bunu yapmak da istemeyiz çünkü bağışıklık sisteminin çalışması için gereklidir ve hatta anılarımızı pekiştirir.⁵⁷ Amacımız, ekstra hasarı önlemektir.

Ve hayatımızda olması gerekenden çok fazla ekstra hasar var.

Başlangıç olarak sigara var. Epigenomunuz için sigara içicilerin her gün içlerine çektikleri binlerce kimyasal karışımından daha zararlı legal bir bağımlılık yoktur. Sigara içenlerin daha hızlı yaşlanıyormuş gibi görünmesinin bir nedeni var. Çünkü daha hızlı *yaşlanıyorlar*. Sigaradan kaynaklanan DNA hasarı, DNA

onarım ekiplerinin fazla mesai yapmasına neden olur. Sonuç, yaşlanmaya neden olan epigenetik dengesizliktir. Muhtemelen bunu ilk kez benden duymamış olsanız da bir şeyi tekrar tekrar dillendirmekte fayda var: Sigara içmek şahsa özel, kurbandsız bir aktivite değildir. Sigara dumanında bulunan ve DNA'ya zarar veren aromatik aminler, pasif içicilere elli-altmış kat daha fazla zararlıdır.⁵⁸ Sigara içiyorsanız, bırakmaya çalışmak en akıllıca çözüm.

Sigara içmiyor musunuz? Bu harika ama duman olmasa da bir yerlerde ateş var. Gelişmiş dünyanın çoğunda ve giderek artan bir şekilde gelişmekte olan dünyada, DNA'mıza zarar veren kimyasallarla yıkanıyoruz. Özellikle çok sayıda insanın ve çok arabanın bulunduğu şehirlerde, basit bir nefes alma eylemi bile DNA'nıza fazladan zarar vermek için yeterlidir. Ancak sizin yerinizde olsam, plastik şişelerde ve paket kaplarında bulunan PCB'lere (*Polychlorinated biphenyl*) ve plastikte bulunan diğer kimyasallara karşı çok dikkatli olurum.⁵⁹ Bunları mikrodalgada kullanmaktan kaçının, daha fazla zararlı PCB açığa çıkarırlar. Havai fişeklerden ev tipi yazıcılardaki sarı mürekkebe kadar hemen her şeyde kullanılan azo boylarına, örneğin *anilin* sarısına maruz kalmak da DNA'nıza hasar verebilir.⁶⁰ Ve solventlerde, yağ çözücülerde, tarım ilaçlarında ve hidrolik sıvılarda bulunan ve geçici halojen atomları içeren *organohalid*'ler de genomlarımıza büyük zarar verebilen bileşiklerdir.

Aklı başında bir kişi solventleri, yağ çözücüleri, tarım ilaçlarını ve hidrolik sıvıyı elbette bilerek yutmaz. Ama bilerek yediğimiz ve içtiğimiz bazı şeyler, olması gerekenden çok daha fazla zararlı madde içerir. Yarım yüzyıldan uzun süredir, aralarında bazı biralar, hemen hemen bütün kurutulmuş etler ve domuz pastırması da bulunan, sodyum nitrat ile işlenmiş gıdalarda, n-nitroso bileşiklerinin olduğunu biliyoruz. Son elli senede, bu bileşiklerin güçlü kanserojenler olduğunu öğrendik.⁶¹ Öğrendiğimiz başka bir konu ise kanserin nitrat ilişkili dertlerimizin

sadece başlangıcı olduğudur çünkü nitroso bileşikleri de DNA kırıklarına neden olabilir.⁶² Ve aşırı çalışan sirtuinlerin daha fazla çalışmak için geri dönmelerine neden olur.

Ve sonra, karşımıza radyasyon çıkar. Ultraviyole, röntgen ışınları, gama ışınları ve evlerdeki radon (sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci en sık görülen nedenidir⁶³) gibi doğal veya insan kaynaklı herhangi bir radyasyon kaynağı, epigenetik tamir müdahalesi gerektiren ilave DNA hasarına neden olabilir. İşim nedeniyle sık sık uçak kullanan biri olarak, özellikle her güvenlik taramasından geçerken bu durum aklıma takılıyor. Havaalanlarındaki güvenlik tarayıcıları üzerine yapılan araştırmaların çoğu, güncel versiyonların DNA'mıza büyük zarar vermediğini gösteriyor ancak epigenomumuz ve yaşlanma sürecimiz üzerindeki uzun vadeli etkisi ile ilgili elimizde çok az veri bulunuyor. Hiç kimse bu cihazlara iki yıl boyunca maruz kalan bir farede ne etki yarattığını incelememi. ICE fareleri üzerine yapılan çalışmalar, yaşlanmayı hızlandırmak için gereken tek şeyin kromozom gıdıklaması olduğunu söylüyor. Yeni nesil milimetrik ışın tarayıcılardan maruz kalınan radyasyonun önceki nesil tarayıcılardan daha düşük olduğunu biliyorum. Tarayıcının başında görev yapanlar, makineden maruz kalınan radyasyonun "uçustaki ile aynı" olduğunu söylüyor. Ama yapmış olduğum milyonlarca mil varken neden hasarı ikiye katlamak isteyeyim? Mümkün olduğunda, bunun yerine, üstümün elle aranmasını tercih ediyorum.

Tüm bunlar, DNA kırılmalarının ve bu kırılmaların epigenetik sonuçlarının kaçınılmaz olduğunu hissettiriyorsa, ne yazık ki bu doğru. DNA kopyalama doğal ve gereklidir ve bu, vücudunuzda her gün trilyonlarca DNA kırığına neden olur. Okyanusun dibinde bir kurşun kutuda yaşamadığınız sürece radon parçacıklarından veya kozmik ışınlardan kaçınamazsınız. Ve ıssız bir adaya taşınırsanız bile, yediğiniz balıklarda büyük olasılıkla bulunan cıva, PCB'ler, PBDE'ler, dioksinler ve klorlu pestisitler

DNA'nıza zarar verebilir.⁶⁴ Modern dünyamızda yaşayabileceğiniz en “doğal” yaşam tarzıyla bile, DNA hasarı kaçınılmazdır.

Ergenlik döneminiz dahil, hangi yaşta olursanız olun, bu durum başınıza geliyor.⁶⁵ DNA hasarı, hayatın her aşamasında saatinizi hızlandırıyor. Embriyolar ve bebekler yaşlanmayı deneyimliyorlar. Peki ya altmışlı, yetmişli, seksenli yaşlarındaki insanlar? Zaten zayıf olan ve kalorilerini kısıtlayamayan, koşuya çıkamayan ya da kışın en soğuk günlerinde kar melekleri yapmak için dışarı çıkamayan bireylerden ne haber? Onlar için çok mu geç?

Kesinlikle değil.

Ama *hepimiz* daha uzun ve daha sağlıklı hayatlar yaşayacaksak, şu ana kadar yaşadığımız epigenetik değişiklik ve yaşlanmaya bakılmaksızın, biraz ilave desteğe ihtiyacımız olabilir.

BEŞ

DAHA İYİ İLAÇLARIN EŞİĞİNDE

NASIL Kİ İNSANI UÇURMA HAYALİ 20. YÜZYILIN BAŞLA-
RINDA BAŞLAMADIYSA, insan yaşamını uzatma hayali de 21.
yüzyıldan çok öncesine dayanır. Gelişmeleri bilim başlatmaz,
her şey hikâyelerle başlar.

Yüz yirmi altı yıl Uruk'ta hüküm sürdüğü söylenen Sümer
kralı Gilgamiş'tan, İbranice kutsal kitaplarda patrik olarak geçen
ve 969 yaşına kadar yaşadığı söylenen Methuselah'a kadar in-
sanlığın kutsal hikâyeleri, uzun ömürlülüğün bizi eski çağlardan
beri büyülediğini ortaya koyuyor. Ancak mitlerin ve mesellerin
dışında, hayatlarını bir yüzyılın çok ötesine uzatmayı başaran
biri ile ilgili pek bilimsel kanıt yoktur.

Hayatın nasıl işlediğini derinlemesine anlamadan, bu uzat-
mayı sağlayabileceğimizle ilgili pek az umudumuz vardı. Sevin-
dirici olan, hâlâ kusursuz olmasa da, bu bilgiye nihayet sahibiz.

Bilgiye ilk kez, "İngiltere'nin Leonardo'su" diye anılan Ro-
bert Hooke'un, 1665 yılında mantar kabuğundaki hücreleri
gördüğünü yazdığı *Micrographia*'yı yayınladığı zaman eriştik.
Bu keşif, bizi modern biyoloji çağına soktu. Ancak yüzyıllar,
hücrelerin moleküler düzeyde nasıl çalıştıklarına dair herhangi
bir ipucumuz olmadan geçti. Bu bilgi ancak mikroskopi, kimya,
fizik, genetik dallarında ve bilgiişlem gücündeki bir dizi büyük
ilerlemeden sonra anlamlı hâle geldi.

Yaşlanmayı anlamak için nanometrelerle ölçülen hücrealtı
dünyasına göz atalım. Hücreye doğru yol alarak dış zarı delip

çekirdeğe doğru ilerleyelim. Oradan, amino asit ve DNA boyutuna inelim. Bu boyutta, neden sonsuza kadar yaşamadığımız açıktır.

Hayatı nano ölçekte anlayana kadar neden yaşadığımız bile muammaydı. Kuantum fiziğini geliştiren Avusturyalı teorik fizikçi Erwin Schrödinger (ve evet, aynı anda hem ölü hem de diri bir kediye içeren o ünlü düşünce deneyinin yaratıcısı), yaşamı açıklamaya çalışırken büyük kafa karışıklığı yaşadı. 1944'te pes ederek canlı maddenin, "o ana kadar bilinmeyen 'diğer fizik yasalarını' içermesinin olası olduğunu" ilan etti.¹ O zamanlar yapabileceğinin en iyisi buydu.

Ancak takip eden yıllarda işler hızla ilerledi. Ve günümüzde, Schrödinger'in 1944 tarihli *Yaşam Nedir?* kitabının sorusu tam olarak cevaplanamadıysa da cevabı bulmamız kesinlikle yakındır.

Yaşamı açıklamak için yeni bir yasa gerekmediği ortaya çıktı. Yaşam nano ölçekte, normalde asla birleşmeyen atomları yoğunlaştıran ve birleştiren, birbirinden ayrılmayacak molekülleriye ayırıştıran sıralı kimyasal reaksiyonlar dizisidir. Hayat bunu, spirallerden ve katmanlı amino asit zincirlerinden oluşan ve enzim adı verilen proteinimsi *Pac-Man*'ler kullanarak yapar.

Enzimler, tesadüfi moleküler hareketlerden yararlanarak yaşamı mümkün kılar. Hayatınızın her saniyesinde, trilyonlarca hücrenizin her birinde, glukokinaz adlı bir enzimin yardımıyla binlerce glukoz molekülü yakalanır. Glukokinaz, glukoz moleküllerini fosfor atomlarıyla birleştirir ve enerji üretimi için etiketler. Yaratılan enerjinin çoğu, tek görevi amino asitleri yakalamak ve daha fazla enzim yapmak için onları diğer amino asitlerle kaynaştırmak olan ribozom adı verilen çok bileşenli RNA ve protein karışımı tarafından kullanılır.

Bu tarz bir konuşma gözlerinizi devirmenize mi sebep oldu? Yalnız değilsiniz ve bu nedenle kendinizi suçlamayın. Biz

* Erwin Schrödinger, *Yaşam Nedir?*, çev. Mehmet Doğan, Pan Yayıncılık, İstanbul, 2018, 1. Baskı. (ed. n.)

öğretmenler, heyecan verici bilimi sıkıcı hâle getirerek topluma büyük bir zarar verdik. Ders kitapları ve bilimsel makaleler, biyolojiyi statik, iki boyutlu bir dünya olarak tasvir ediyor. Kimyasallar çubuk şeklinde gösterilir, biyokimyasal yollar ok şeklinde, DNA bir çizgidir, genler dikdörtgen şeklinde ve enzimler oval. Bulundukları hücreye kıyasla gerçekte olduklarından binlerce kat daha büyük temsil edilirler.

Ama gerçekte nasıl çalıştıklarını anladığınızda, hücreler muhteşem şeylerdir. Sınıf içinde bu harikayı öğrencilere iletmenin zorluğu, dört boyutlu ve biz insanların algılayamayacağı hatta düşünemeyeceği hızlarda ve ölçeklerde var olmalarıdır. Bizlere göre, saniye ve milimetre, zaman ve mekânın kısa bölümleridir. Ancak yaklaşık on nanometre çapında ve saniyenin her katrilyonda birinde titreşen bir enzim için bir milimetre bir kıta büyüklüğünde ve bir saniye bir yıldan uzundur.²

Saniyede 10.000 hidrojen peroksit molekülünü parçalayıp detoksifiye edebilen, her yerde bulunan, normal boyutlu bir enzim olan katalazı düşünün. Bunlardan bir milyon tanesi bir *E. coli* bakterisinin içine, bir milyon *E. coli* ise bir toplu iğnenin başına sığabilir.³ Bu rakamlar, zor hayal edilebilir olmalarının yanı sıra akıl almazdır.

Her hücrede, hafif tuzlu bir denizde bir arada salınan katalaz⁴ gibi toplam 75.000 enzim vardır. Nano ölçekte su jelatinimsidir ve hücresel olaylar, beşinci kategori şiddetinde bir kasırgada, moleküllerin insan algısına göre saatte bin mil hızla uçuşması gibi görünür. Enzim reaksiyonları binde bir oluşur ancak binde bir diye tanımladığımız sıklıktaki olaylar, nano ölçekte saniyede binlerce kez tekrarlanabilir ve bu da yaşamı sürdürmeye yeter.

Bu size kaotik geldiyse haklısınız, ancak düzenin var olması için bu kaosa *ihtiyacımız* var. Kaos olmadan, bir araya gelmesi gereken moleküller birbirini bulamaz ve kaynaşamaz. SIRT1 adı verilen insan sirtuin enzimi buna iyi bir örnektir. SIRT1 üzerindeki hassas titreşimli oyuklar aynı anda bir NAD molekülüne ve histon veya FOXO3 gibi asetillerinden arındırmak

istediği bir proteine kenetlenir. Yakalanan iki molekül, SIRT1 onları farklı bir yolla parçalara ayırmadan hemen önce birbirine kilitlenir.ve ayrıldıklarında NAD'a geri dönüştürülen atık ürünler olan B₃ vitamini ve asetilli adenin riboz ortaya çıkar.

Daha da önemlisi, hedef proteinin kendisini uzakta tutan asetil kimyasal grubundan arınmış olmasıdır. Artık histon, genleri susturmak için DNA'yı daha sıkı paketleyebilir ve onu bağlayan zincirlerden kurtulmuş olan FOXO3 ayrılarak koruyucu genlerin savunma programını çalıştırabilir.

Kaos sona erer ve enzimlerimiz ani olarak yaptıklarını yapmayı bırakırsa, birkaç saniye içinde hepimiz ölmüş oluruz. Enerji ve hücre savunması olmadan yaşam olmaz. *M. superstes* evrimleşemez, çamurdan asla çıkamazdı ve torunları asla bu sayfadaki kelimeleri anlama yeteneğine sahip olmazdı.

Görüldüğü gibi, temel düzeyde hayat oldukça basittir: Kaostan yaratılmış bir düzenin lütfu sayesinde varız. Birinin şerefine kadeh kaldıracaksak bu, kesinlikle enzimler olmalıdır.

Hayatı bu seviyede incelerken oldukça önemli bir şey öğrendik. Nobel ödüllü fizikçi Richard Feynman'ın kısa ve öz ifade ettiği gibi: "Biyolojide henüz ölümün kaçınılmazlığını gösteren hiçbir şey bulunamadı. Bu da bana, ölümün kaçınılmaz olmadığını ve biyologların çok kısa süre içinde bize sorun yaşatan şeyin ne olduğunu bulacaklarını düşündürüyor."⁵

Doğrudur, yaşamın sonlanması gerektiğini söyleyen biyolojik, kimyasal veya fiziksel bir yasa yok. Yaşlanma *entropinin* (bilgi yitimi) artışıdır ve bilgi kaybı düzensizliğe yol açar. Ancak canlılar kapalı sistemler *değildir*. Kritik biyolojik bilgileri koruyabildiğimiz ve evrenin herhangi bir yerinden enerji emebildiğimiz sürece, potansiyel olarak sonsuza kadar yaşayabiliriz. Bu, hemen yarın ölümsüz olabileceğimiz anlamına gelmiyor, aynı 18 Aralık 1903'ün aya uçmak için erken olması gibi. Bilim, bazen küçük adımlarla, bazen büyük adımlarla ancak her seferinde tek adım atarak ilerler.

İşte size dikkat çekici bir nokta: İlk adım zaten Gilgamiş ve Methuselâh zamanlarında, hatta *M. superstes* zamanında atılmıştı. Geçtiğimiz birkaç yüzyılda, hatta tesadüfi olarak ondan da önce, enzimleri, ilaç dediğimiz moleküllerle kimyasal olarak düzenlemeyi keşfettik.

Artık yaşamın nasıl işlediğini bildiğimize, onu genetik ve epigenetik düzeyde değiştirecek araçlara sahip olduğumuza göre, bu çok eski bilgeliği geliştirebiliriz. Sağlıklı yaşam süresini uzatma hedefine gelince, atılabilecek en kolay adımlar, insan yaşlanmasını etkileyebileceğini zaten bildiğimiz çeşitli ilaçlara odaklanmaktır.

DÜNYANIN EN BÜYÜK PASKALYA YUMURTASI

Şili'nin 2.300 mil batısındaki uzak bir volkanik ada olan Rapa Nui, genellikle Paskalya Adası olarak bilinir ve daha çok adanın çevresini kaplayan yaklaşık 900 dev taş kafayla tanınır. İyi bilinmesi gereken hikâyeye (ve şüphesiz bir gün bilinecek), adanın dünyanın en etkili ömür uzatan moleküllerinden birinin kaynağı hâline nasıl geldiğidir.

Bir grup biliminsanı 1960'ların ortalarında adaya seyahat etti. Araştırmacılar, *moai* heykellerinin kökenleri ile ilgili cevaplar aramaya gelmemişlerdi. Onlar, endemik mikroorganizmalar arayan biyologlardı.

Adanın ünlü taş kafalarından birinin altındaki toprakta yeni bir aktinobakteri keşfettiler. *Streptomyces hygroscopicus* adı verilen bu tek hücreli organizma, bir ilaç araştırmacısı olan Suren Sehgal tarafından izole edildiğinde, kısa sürede aktinobakterilerin mantar önleyici bir bileşik salgıladığı anlaşıldı. Sehgal, keşfedildiği adanın onuruna bu bileşiğe *rapamisin* adını verdi ve onu "sporcu ayağı" gibi mantar hastalıkları için potansiyel bir çare olarak geliştirmenin yollarını aramaya başladı.⁶ Bileşik, bu amaç için umut verici görünse de Sehgal'ın çalıştığı Montreal laboratuvarı 1983 yılında kapanınca, kendisine bileşiği yok etmesi talimatı verildi.

Yine de buna gönlü razı olmadı. Bunun yerine, Sehgal birkaç küçük şişe bakteriyi laboratuvarından çıkardı ve New Jersey’de çalışmaya başladığı yeni laboratuvardaki patronlarını, onları yeniden incelemesine izin vermeye ikna edene kadar 1980’lerin sonuna dek evinde dondurucusunda sakladı.

Araştırmacıların, bileşiğin bağışıklık sisteminin etkili bir baskılayıcısı olduğunu keşfetmesi çok uzun sürmedi. Bu, mantara çare olma potansiyelini sona erdirse de (sporcu ayağı tedavisi için düşük bağışıklığa sebep olmayan pek çok çare var) biliminsanlarına üzerinde çalışılacak yeni bir özellik verdi.

Araştırmacılar, 1960’larda bile organ naklinin başarısız olmasının en yaygın nedenlerinden birinin, alıcının organı reddetmesi olduğunu biliyorlardı. Rapamisin, organın kabul edilmesini sağlayacak kadar bağışıklık tepkisini düşürebilir miydi? Gerçekten de olabiliirdi.

Bu nedenle, Rapa Nui’ye bir hac yolculuğu yaptığınızda, *S. hygroscopicus*’un keşfedildiği yerde küçük bir plakette karşılaşacaksınız. Plakette Portekizce şunlar yazıyor: “Bu bölgeden, Ocak 1965’te organ nakline ihtiyaç duyan hastalar için yeni bir dönem başlatan bir madde olan rapamisinin üretimini sağlayan toprak örnekleri alındı.”

S. hygroscopicus’un keşfi, çoğu hâlâ devam eden ve bazıları sayısız insan için canlılığı uzatma potansiyeline sahip olan muazzam sayıda araştırmanın başlamasına önayak oldu. Bu nedenle, yakın bir gelecekte bölgeye daha büyük bir plaketin asılması gerektiğini düşünüyorum. Bunun en büyük nedeni, son yıllarda rapamisinin sadece antifungal bir bileşik veya sadece bağışıklık sistemi baskılayıcısı olmadığının anlaşılmasıdır; aynı zamanda ömrü uzatmak yolunda işe yarayacak en tutarlı olarak başarı sergileyen bileşiklerden biridir.

Bunu, dünyanın dört bir yanındaki laboratuvarlarda çeşitli model organizmalar üzerinde yapılan deneylerden biliyoruz. Araştırmalarımın maya deneyleriyle başlaması gibi, rapamisini anlamak için yapılan ilk çalışmaların çoğu da *S. cerevisiae*

üzerinde yapıldı. Bir kültüre 2.000 normal maya hücresi koyarsanız, altı hafta sonra sadece birkaç canlı kalacaktır. Ancak bu maya hücrelerini rapamisin ile beslerseniz, altı hafta içinde yaklaşık yarısı sağlıklı kalacaktır.⁷ Ayrıca, annelerin NAD üretimini uyarak üretebileceği yavru hücre sayısını da artıracaktır.

Rapamisin ile beslenen meyve sinekleri yaklaşık %5 daha uzun yaşarlar.⁸ Farelere normal yaşamlarının son aylarında verilen küçük dozlarda rapamisin, erkek veya dişi olmalarına bağlı olarak farelerin ömrünü %9-14 uzatır. Bu süre, insanda on senelik bir yaşama tekabül eder.⁹

Daha geç ebeveyn olmanın, gelecek nesillerde hastalığa sebep olması açısından bir risk faktörü olduğunu uzun zamandır biliyoruz. Epigenetiğin gücü budur. Ancak rapamisin ile tedavi edilen fareler bu eğilime uymaz. Alman Nörodejeneratif Hastalıklar Merkezi'ndeki araştırmacılar, yaşlı babalardan doğan farelerde mTOR'u inhibe ettiklerinde, yaşlı bir ebeveyne sahip olmanın olumsuz etkisi ortadan kalktı.¹⁰

Dünyanın seçkin biliminsanlarının dünyayı değiştirecek TOR'un potansiyeli ve onu engelleyen moleküller hakkında ne düşündüklerini bilmek ister misiniz? Mayada TOR'u keşfeden üç insan Joseph Heitman, Mike Hall ve Rao Movva, Nobel tıp veya fizyoloji ödülü için pek çok insanın kısa listesinde yer alıyorlar. Nehrin karşısındaki M.I.T.'de çalışan ve mTOR'u ilk tanımlayan meslektaşım David Sabatini, üst düzey hakemli dergilerde yayınlanan çalışmalarda çok sayıda alıntılanması nedeniyle Clarivate Alıntı Ödülü'ne layık görüldü. Clarivate listesi, 2002'den beri kırktan fazla Nobel kazananını öngördü.¹¹

Rapamisin her derde deva değildir. Daha uzun ömürlü hayvanlarda, daha kısa ömürlü olanlara nazaran daha az başarı gösterebilir. Uzun süreler boyunca yüksek dozlarda kullanıldığında böbrekler için toksik olduğu gösterilmiştir ve zamanla bağışıklık sistemini baskılayabilir. Yine de bu, TOR engellemesinin çıkmaz bir yol olduğu anlamına gelmez. Küçük veya aralıklı dozlarda güvenli olabilir ki bu, farelerde yaşam süresini uzatmak konusunda

işe yaradı.¹² İnsanlarda ise yaşlıların grip aşısına bağışıklık cevabını anlamlı ölçüde artırdı.¹³

Üniversitelerde ve biyoteknoloji şirketlerinde, daha özgül biçimde TOR inhibisyonu üzerine çalışan ve “rapalogları” tanımlamaya çalışan yüzlerce araştırmacı var. Rapaloglar, rapamisini taklit ederek TOR’a etki eden ancak daha yüksek öznelilik ve daha az toksisiteye sahip bileşiklerden oluşuyor.¹⁴

Bu Ar-Ge hattında çalışan kişilerin kalitesi, insan hayatını ve sağlığını iyileştirme yolunda TOR inhibisyonunun işe yarayacağı konusunda, aleyhte bahse girmeyi zorlaştırır. Ancak rapalog araştırmacıları başarılı olamasa bile, hem etkili hem de çok güvenli olduğu kanıtlanmış, bizi uzun süreli canlılığa götürecek başka bir farmasötik yol bulunuyor.

UCUZA UZUN YAŞAM

Galega officinalis, dünyanın önünde saygılı bir reveransla eğilmiş hissi veren, narin mor yaprak yığınlarıyla çok hoş bir çiçektir.

Hem oldukça talihsiz bir isim olan keçisedefi olarak anılan hem de kendisine daha çok yakışan Fransız leylağı olarak da bilinen bu bitki, insan idrarında bulunan ve sağlıklı protein metabolizmasının bir göstergesi olan, küçük kimyasal madde guanidin yönünden zengin kimyasal bileşimi nedeniyle Avrupa’da yüzyıllardır bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. 1920’lerde doktorlar, diyabetli hastalarda kan şekerini düşürmenin bir yolu olarak guanidin reçete etmeye başladılar.

Daha sonra, 1922’de Toronto’da bir hastanede ölmekte olan Leonard Thompson adında on dört yaşındaki bir çocuk, hayvan çalışmalarında büyük umut vaat eden yeni bir pankreas peptid hormonu uygulanan ilk diyabet hastası oldu. İki hafta sonra, kendisine bir enjeksiyon daha yapıldıktan sonra, durumunun olağanüstü iyiye gitmesi ile ilgili haberler hızla tüm dünyaya yayıldı. Pankreas, vücudu şekere karşı uyarlamak için gereken hormonları yeterince üretmediğinde ortaya çıkan Tip 1 diyabet,

günümüzde harici olarak verilen insülin ile geniş çapta tedavi edilmektedir. Ancak mücadele hâlâ sürüyor.

Hastalığın yaşa bağlı diyabet olarak adlandırılan Tip 2 versiyonu, pankreasın yeterli insülin üretebildiği ancak vücudun buna tepkisiz olduğu hâlidir. Küresel çapta bu hastalığa yakalanan tüm yetişkinlerin yüzde dokuzu, vücutlarının insüline karşı duyarlılığını geri kazandıran bir ilaca ihtiyaç duyarlar, böylece hücreler vücutta dolaşan şekeri alır ve kullanır. Bu en az iki nedenden ötürü önemlidir. Aşırı çalışan pankreasın dinlenmesini sağlar ve serbestçe yüzen şekerin vücuttaki proteinleri karamelize etmesini önler. Son çalışmalar, yüksek kan şekerinin epigenetik saati hızlandırabileceğine işaret ediyor.

Giderek hareketsiz hâle gelen bir yaşam tarzı ve yeryüzünde her süpermarket rafında bol miktarda bulunan şeker ve karbonhidrat sayesinde, yüksek kan şekeri yılda 3,8 milyon insanı öldürüyor. Bu ölümler ne yazık ki hızlı ve huzurlu bir sonla şekillenmiyor. Körlük, böbrek yetmezliği, felç, açık ayak yaraları ve kol-bacak kesilmesi gibi korkunç şekillerde kendini gösteriyor.

1950'lerin ortalarında, her ikisi de anavatanlarında yaygın bulunan mor çiçekli bitkiye son derece aşına olan Fransız eczacı Jan Aron ve klinisyen Jean Sterne, bu hastalığı kendi içlerinde yeniden değerlendirdiler. Tip 2 diyabetle, insülinle yapılabildiğinden daha etkin savaşmak için Fransız leylağının türevlerinin potansiyelini yeniden araştırmaya karar verdiler.¹⁵

1957'de Sterne, Tip 2 diyabet tedavisinde ağızdan alınan *dimetil biguanidin* etkinliğini gösteren bir makale yayınladı. Günümüzde yaygın olarak *metformin* olarak bilinen ilaç, o zamandan beri dünyada en çok kullanılan ve etkin ilaçlardan biri hâline geldi. Dünya Sağlık Örgütü'nün, yeryüzünün en yaygın tıbbi rahatsızlıkları için kullanılan en etkili, güvenli ve uygun maliyetli tedavileri bir katalog hâline getirdiği "Temel İlaçlar Model Listesi"nde yer almaktadır. Jenerik bir ilaç olarak, dünyanın büyük kısmında hastalara ayda beş Amerikan Doları'ndan daha ucuza mal olmaktadır. Son derece nadir görülen

laktik asidoz adı verilen bir durum dışında, yan etkilerinin en kötüsü mide rahatsızlığıdır. Pek çok insan bu yan etkiyi, ilacı draje hâlinde kullanarak veya bir bardak sütle birlikte alarak hafifletir. Ancak bu işe yaramadığında bile, çekilen hafif rahatsızlık hissinin bir yan faydası vardır: Aşırı yemekten caydırır.

Bir diyabet ilacının canlılığın uzatılmasıyla ilgili bir sohbette ne yeri var? Birkaç yıl önce araştırmacılar ilginç bir özelliğini fark etmeselerdi belki de hiç yeri olmayacaktı. Metformin alan insanlar, diyabet üzerindeki etkisinden bağımsız olarak önemli ölçüde daha sağlıklı hayatlar yaşıyorlardı.¹⁶

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde çalışan Rafael de Cabo'nun laboratuvarında, farelerde, çok düşük bir metformin dozunun bile yaşam sürelerini yaklaşık %6 artırdığı gösterilmiştir ancak bazı araştırmacılar bunun büyük kısmının kilo kaybından kaynaklandığını düşünmektedirler.¹⁷ Her iki durumda da bu, insanlar için fazladan beş sağlıklı yıla eşdeğerdir. Sağlığa vurgu yaparken farelerde düşük LDL ve kolesterol seviyeleri ve gelişmiş fiziksel performans gözlemlendi.¹⁸ Yıllar geçtikçe, kanıtlar arttı. Metformin ile tedavi edilen kemirgenler üzerinde yapılan yirmi altı çalışmadan yirmi beşi, kansere karşı korunma göstermiştir.¹⁹

Metformin gibi rapamisin de kalori kısıtlamasının özelliklerini taklit eder. Ancak TOR'u inhibe etmek yerine, mitokondri-deki metabolik reaksiyonları sınırlandırarak hücrel güç merkezlerimizin enerjiyi makro besinlerden enerjiye dönüştürme sürecini yavaşlatır.²⁰ Sonuç, düşük enerji seviyelerine cevaben mitokondrinin işlevini geri kazandırması ile bilinen bir enzim olan AMPK'nın aktivasyonudur. Aynı zamanda laboratuvarının en sevdiği proteinlerden biri olan SIRT1'i de etkinleştirir. Diğer faydalı etkilerinin yanı sıra, metformin kanser hücresi metabolizmasını inhibe eder, mitokondriyal aktiviteyi artırır ve yanlış katlanmış proteinleri ortadan kaldırır.²¹

Altmış sekiz ile seksen bir yaşları arasındaki 41.000'den fazla metformin kullanıcısı üzerinde yapılan bir araştırma, metforminin hafıza kaybı, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, güçsüzlük

ve depresyon olasılığını oldukça büyük oranda azalttığı sonucuna varmıştır. Zaten sağlıklı bireylerden oluşan bir grupta, dokuz yıl boyunca metformin kullanımı hafıza kaybını %4, depresyonu %16, kardiyovasküler hastalıkları %19, güçsüzlüğü %24 ve kanser olasılığını %4 azalttı.²² Diğer araştırmalarda, metforminin kansere karşı koruyucu gücü bundan çok daha büyük bulunmuştur. Prostat, mesane, böbrek ve özofagus gibi tedaviye dirençli kanser türleri baskılanamasa da yirmi beşten fazla çalışma, aralarında akciğer, kolorektal, pankreas ve meme kanseri bulunan geniş bir yelpazede, kimi zaman riski %40 düşürecek şekilde koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur.²³

Bunlar sadece rakamlardan ibaret değil. Bunlar, bir fincan kötü kahveden daha ucuz bir maliyetle tek başına kullanılan, güvenli bir ilaç sayesinde hayat kaliteleri önemli ölçüde artırılmış insanlar.

Metforminin yapabileceği tek şey kanser olasılığını azaltmak olsaydı, yine de yaygın olarak reçete edilmeye değer olurdu. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu kanser teşhisi konma riski %40'tan fazladır.²⁴ Ancak kanseri doğrudan önlemenin ötesinde, çoğu insanın hesaba katmadığı bir şey var. Uzun yaşamının iyi bir yan etkisi var: Doksan yaşından sonra kanserden ölme olasılığınız ciddi bir şekilde azalıyor.²⁵ Tabii ki insanlar başka sebeplerden dolayı yine ölecekler ancak kanserle ilişkili dermansız ağrı ve maliyetler önemli ölçüde azalacaktır.

Metforminin güzelliği birçok hastalığı etkilemesidir. AMPK'yı aktive etme gücü sayesinde daha fazla NAD oluşturur ve bir bütün olarak yaşlanmaya karşı sirtuinleri ve diğer savunmaları devreye sokar. Tüm bu koşulların rüzgârıyla hayatta kalma devresini işleme koyarak, görünüşte epigenetik bilgi kaybını yavaşlatır ve metabolizmayı kontrol altında tutarak tüm organların daha genç ve sağlıklı kalmasını sağlar.

Çoğumuz, metformin gibi bir hapın yaşlanma sürecine göstereceği kayda değer bir etkinin yıllar alacağını varsayarız ama yanılıyor olabiliriz. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan dar

kapsamlı bir çalışma, 850 mg'lık tek bir metformin hapının, kan hücrelerinin DNA metilasyon yaşını bir hafta içinde, hatta şaşırtıcı bir şekilde hapi yuttuktan sadece on saat sonra tersine çevirdiğini iddia etti.²⁶ Ancak doğaldır ki metforminin uzun vadede yaşlanma saatini geciktirip geciktirmediğini öğrenmek için çok daha fazla denek içeren, daha fazla araştırmaya ihtiyacımız var.

Metformin, çoğu ülkede henüz yaşlanma karşıtı bir ilaç olarak reçete edilemese de dünya çapında yüz milyonlarca diyabetik veya prediyabetik hasta için ulaşılması zor bir ilaç değil. Tayland gibi bazı ülkelerde, her eczanede metformin hapi birkaç Cent karşılığında, reçetesiz olarak satılıyor. Dünyanın geri kalan bölümünde, prediyabetik bile olsanız, doktorunuzu metformin yazmaya ikna etmek zor olabilir. Vücudunuza iyi baktıysanız ve kan hemoglobininizin %93,5'inden fazlası geridöndürülemez bir şekilde glukozu bağlı değilse (ki bu çoğunlukla HbA1c değil HbA1 türüne işaret eder), ne yazık ki şanssızsınız. Sadece doktorunuzun sizinle paylaştığım veriler hakkında bilgisi olmadığından değil, bilse bile yaşlılık henüz bir hastalık olarak kabul edilmiyor.

Albert Einstein Tıp Fakültesi'nden İsrailli-Amerikalı klinisyen ve genetikçi Nir Barzilai, kendisi de metformin kullanan ve metforminin insanlarda yaşlanma üzerine uzun vadeli etkilerini araştıran biliminsanlarından biridir. Meslektaşları ile birlikte FOXO3'ü, kolesterol geni CETP'yi ve SIRT6 sirtuinini kontrol eden insülin benzeri büyüme hormonu reseptöründeki çeşitli uzun yaşam gen varyantlarını keşfetti, böylece Aşkenaz Yahudileri soyundan gelip yüz yaşının üzerinde sağlıklı yaşam süren aile fertlerinin sırrını çözmeye yardımcı oluyor.

Evet, genlerin epigenomdaki rolü öncül olmasa da bazı insanların dijital düzeyde genetik avantajları, onları uzun yaşam sürmeye aday hâle getiriyor. Epigenomlarını stabilize ederek zaman içinde analog bilgi kaybını önleyen gen varyantları sayesinde neredeyse ne tarzda yaşadıklarına bakılmaksızın daha uzun yaşamların tadını çıkarıyorlar. Ancak Barzilai, bu kişileri

kazananlar olarak nitelendirmek yerine, diğerlerine örnek olacak öncüler olarak görüyor. Bunlar, diğer insanların uzun ve sağlıklı bir yaşam için sahip olduğu potansiyeli temsil ediyorlar. Barzilai, insan hayatını 120'nin üzerine asla çıkaramayacak olsa bile, yüz yirmi yıl yaşamının mümkün olduğunda hemfikir olduğumuzun altını çiziyor. "Yani çoğumuz için," diyor "önümüzde hâlâ kırk güzel yıl var."

Barzilai, işin köküne inip yaşlanmaya odaklanarak metforminin yaşla ilgili en yaygın hastalıkları geciktirmek için onaylanması gereken ilk ilaç olmasına çalışıyor. Barzilai ve meslektaşları, TAME deneyi olarak bilinen, *Targeting Aging with Metformin* (Metformin ile Yaşlanmayla Savaşmak) çalışmasında, metforminin ölçülebilir yararları olduğunu gösterebilirse ABD İlaç ve Gıda İdaresi, yaşlanmayı tedavi edilebilir bir durum olarak değerlendirmeyi kabul etti. Bu karar, yaşlanmanın, "doğal işleyiş" olarak görüldüğü bir dünya için sonun başlangıcı, ezber bozan bir şey olur.

Barzilai o günün geleceğine inanıyor. Geleneksel İbranice kutsama "*Ad me'ah ve-essrim shana*" veya "Yüz yirmiye kadar yaşayasın" ifadesinin yakında güncellenmesi gerekebileceğini, çünkü bunun çok ortalama bir yaşam dileği olacağını düşünüyor.

STAC'INIZI YÜKSEK TUTUN

1999 yılında, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde Lenny Guarente'nin laboratuvarında keşfettiğimiz sirtuin uzun yaşam yolunun öyküsü daha da kızışmak üzereydi.

Sonunda, tüm türler içinde ilk olarak maya hücrelerinde yaşlanmanın moleküler bir nedenini bulmuştuk. Biliminsanlarının ne kadar zeki olduklarını gösteren yeni çalışmalarının yayınlandığı anda hissettikleri coşkuyu yaşıyorduk. Bilimsel topluluğun dikkatini çektiğimiz bir dizi önemli makalede, maya yaşlanmasının sebebinin DNA kırıkları ile başa çıkmak için Sir2'nin çiftleşme tipi genlerden uzaklaşması ve ardından gelen genom dengesizlikleri olduğunu bildirmiştik.²⁷ Fazladan SIR2 geni kopyalarının rDNA'yı stabilize edip yaşam süresini

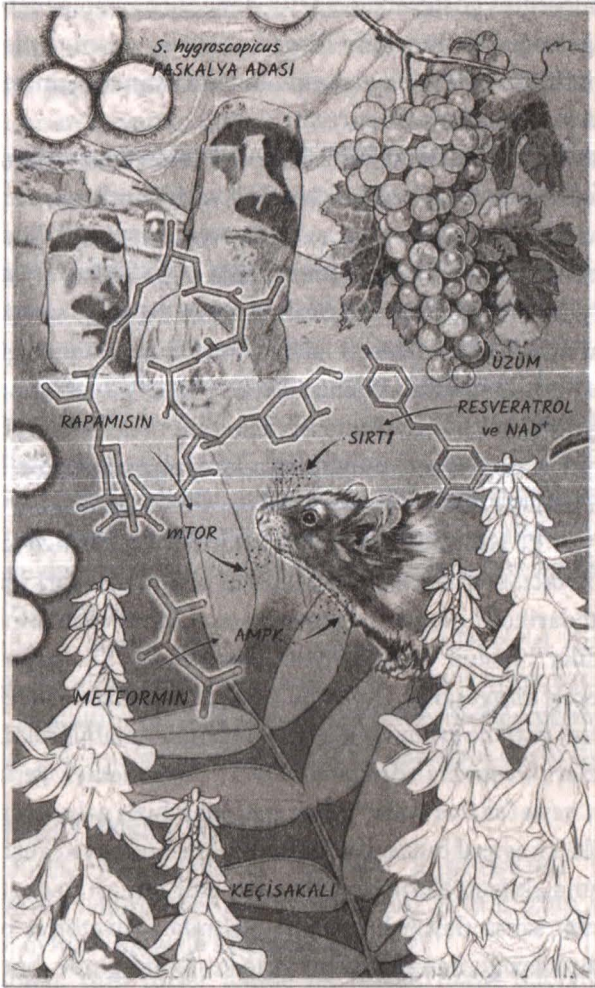
uzatabileceğini gösterdik. Genetik dengesizliği, epigenetik dengesizliğe bağlayıp dünyanın ilk gerçek uzun yaşam genlerinden birini bulduk, öyle ki faydalarından yararlanmak için mayanın aç kalması gerekmiyordu.

Ancak bir genin ilave kopyalarını tek hücreli bir organizmaya eklemek, bu kopyaları daha karmaşık varlıklara koymaktan çok daha az emek gerektiren bir çabadır. Aynı zamanda etik açıdan da çok daha az karmaşıktır. Bu nedenle diğer birkaç araştırmacı ile ilave sirtuin genleri eklemekten memelilerdeki sirtuin aktivitesini artırmanın yollarını bulacak bir bilimsel yarışa girdik.

İşte bilimin mantıksal tahminlere ve biraz da eski moda şansa dayandığı yer burası. Bunu söylememin nedeni, bilimin listesinde yer alan 100 milyondan fazla kimyasal olmasıdır. Hangisinden başlayalım?

Neyse ki Konrad Howitz iş üstündeydi. Cornell eğitilmiş biyokimyacı, o zamanlar yaşambilimi araştırmacıları için molekül tedarikçisi olan bir Pennsylvania şirketi olan Biomol'un moleküler biyoloji direktörüydü. Howitz, SIRT1 enzimini engelleyecek kimyasallar arıyordu, böylece bu enzimi incelemeye başlayan, gittikçe artan sayıda biliminsanına satabilecekti. Farklı maddeleri araştırma sürecinde, SIRT1'i engellemek yerine onu uyaran veya "aktive eden" ve on kat daha hızlı çalışmasını sağlayan iki kimyasal buldu. Sadece inhibitör bulmaya çalıştığı için değil ama aktivatörlerin doğada çok nadir olması nedeniyle, bu tamamen şansa dayalı bir keşifti. Aslında aktivatörler o kadar nadirdir ki çoğu ilaç şirketi bir tane keşfedildiğinde, bunun bir hata olduğunu düşünerek takip etme zahmetine bile girmez.

İlk SIRT1 aktive edici bileşik veya yaygın kullanılan ismiyle "STAC", çilek ve hurma gibi bitkilere rengini veren ve şimdilerde yaşlanmış hücreleri de öldürdüğü bilinen *fisetin* adlı bir polifenoldü. İkincisi ise çok sayıda çiçekli bitkide ve Çin Vernik Ağacı olarak bilinen toksik bir bitkide bulunan *butein* adlı moleküldü. Her ikisi de SIRT1 üzerinde önemli etkiye sahip olsa da bu onları daha detaylı bir araştırma için uygun hâle getirmiyordu.



ÜÇ ANA UZUN YAŞAM YOLU mTOR, SIRTUINLER VE AMPK, YAŞAMSAL MEKANİZMALARI ETKİNLEŞTİREREK ZOR ZAMANLARDA VÜCUDU KORUMAK İÇİN EVRİMLEŞMİŞTİR. Organizmalar, düşük kalorili veya düşük amino asitli diyetlerle veya egzersizle etkinleştirildiklerinde daha sağlıklı, hastalıklara karşı dayanıklı ve daha uzun yaşar hâle gelirler. Rapamisin, metformin, resveratrol ve NAD güçlendiriciler gibi bu yolları değiştiren moleküller, düşük kalorili diyetleri ve egzersizi taklit ederek değişik organizmaların ömrünü uzatır.

Howitz çalışmasının ilk sonuçlarını, kimyasal yapılar hakkında ansiklopedik bilgiye sahip, parlak bir kimyager ve girişimci olan, Biomol'ün kurucusu ve bilim direktörü Robert Zipkin'e gösterdi. "Fisetin ve butein, ha?" dedi Zipkin. "Bu iki molekülün neye benzediğini biliyor musun? Örtüşen bir yapıları vardır: Bir köprü ile birbirine bağlanan iki fenolik halka. Bu yapıya sahip başka ne var, biliyor musun? *Resveratrol*."

O zamanlar antioksidanlar pek popülerdi. Bazılarının inandığı gibi yaşlanmayı önleyici ve sağlık konusunda her derde deva olmayabilirlerdi ancak bu moleküller üzerinde pek çok araştırma tamamlanana kadar, açıkçası bu bilinmiyordu. Polonya'daki Karol Marcinkowski Tıp Bilimleri Üniversitesi'nden (şimdilerde Poznan Sağlık Bilimleri Üniversitesi adını aldı) biliminsanları, bu antioksidanlardan birinin, kırmızı şarapta bulunan ve birçok bitkinin stres zamanlarında ürettiği doğal bir molekül olan resveratrol olduğunu öğrendiler.²⁸ Birkaç araştırmacı, resveratrolün "Fransız Paradoksu"nu yani Fransızların peynir ve tereyağı gibi doymuş yağ bakımından yoğun bir beslenme alışkanlıkları olmasına rağmen nasıl daha düşük kalp hastalığı oranlarına sahip oldukları gerçeğini açıklayabileceğini iddia ettiler.

Zipkin'in, resveratrolün fisetin ve butein ile benzer bir etkiye sahip olabileceği öngörüsü tam isabetti. Harvard'daki laboratuvarımda incelediğimde, aslında diğer iki molekülden çok daha iyi performans gösterdiğini gördüm.

Bir hatırlatma olarak, mayadaki yaşlanma, genellikle bir anne hücrenin yavru hücreler üretmek için bölündüğü sayı ile ölçülür. Çoğu durumda, bir maya hücresi ölmeden önce yaklaşık yirmi beş bölünmeye ulaşır. Deneyler bir hafta boyunca mikroskop kullanarak hücrelere mikromanipülasyon uygulamayı gerektirdiği ve biraz uyumak için hücreleri ne kadar az sefer buzdolabına koyarsanız o kadar uzun yaşadıkları için laboratuvarı evime, yemek masamın üzerine kurdum.

Orada harika bir şeye şahit oldum: Resveratrol ile beslenen maya, beslenmeyene nazaran biraz daha küçük kalıp biraz daha yavaş büyüdüyseniz de ölmeden önce ortalama otuz dört bölünmeye ulaştı. Aynı kalori kısıtlamasına maruz kalsalardı olacağı gibi. Bunun insandaki eşdeğeri fazladan elli yıllık bir yaşam demektir. Maksimum yaşam süresinde de uzama tespit ettik; resveratrolle beslenenler çoğunlukla otuz beş bölünmesden fazlasına ulaşıyordu. Resveratrolü, *SIR2* geni olmayan maya hücrelerinde de test ettik ama bir etkisi olmadı. Aynı zamanda kalori kısıtlaması uyguladığımız mayada test edince, yaşam süresinde bir artış gözlemlemedik. Bu da bize aynı yolun etkinleştirildiğini, kalori kısıtlamasının çalışma yönteminin bu olduğunu düşündürdü.

Howitz ve ben, resveratrolün üzüm ve stres yaşayan diğer bitkiler tarafından daha büyük miktarlarda üretilmesi gerçeğine hayran kaldık. İlave olarak, sağlığı geliştiren diğer birçok molekülün ve bunların kimyasal türevlerinin, stres altındaki bitkiler tarafından bol miktarda üretildiğini de biliyorduk. Üzümden resveratrol, söğüt kabuğundan aspirin, leylaktan metformin, yeşil çaydan *epigallocatechin gallate*, meyvelerden *kuersetin* ve sarımsaktan *allisin* alıyoruz. Bunun, strese maruz kalan bitkilerin kendileri için kimyasallar üretilip hücrelerinin ayakta ve hayatta kalmalarını sağladıkları fikri olan *zenohormez*'in kanıtı olduğuna inanıyoruz. Bitkilerin de hayatta kalma devreleri vardır ve stres zamanlarında bitkilerin ürettiği kimyasalları bir nevi erken uyarı sistemi olarak algılayacak ve vücudumuzu korumaya alacak şekilde evrimleştiğimizi düşünüyoruz.²⁹

Eğer doğruysa, bunun anlamı doğada yeni ilaçlar ararken sadece bitki dünyasında değil, mantarlarda ve hatta bağırsığımızdaki mikrobiyom popülasyonunda strese maruz kalanları aramamız gerektiğidir. Teori, aynı zamanda yediğimiz yiyeceklerle de ilgilidir: Daha yüksek yoğunlukta *zenohormez* molekülleri içeren stres altındaki bitkiler, hayatta kalma devrelerimizi aktive etmemize yardımcı olabilir. *Zenohormez* molekülleri genellikle

sarı, kırmızı, turuncu ve mavi oldukları için en renkli olanlarını aramamız gerek. Ayrıca daha lezzetli olma eğilimleri, ilave bir fayda oluşturur. Dünyanın en iyi şarapları kuru, güneşe maruz kalan topraklarda veya tahmin edebileceğiniz gibi en çok resveratrol içeren Pinot Noir gibi strese duyarlı üzümlerden üretilir.³⁰ En lezzetli çilekler, kısıtlı su dönemleri nedeni ile stres seviyeleri yüksek olan bölgelerden çıkar. Ve yapraklı sebze yetiştirmiş herkesin onaylayabileceği gibi, en iyi marul göbekleri, bitkiler hem sıcağa hem soğuğa maruz kaldıklarında ortaya çıkar.³¹ Daha stresli koşullar altında yetiştirilen organik gıdaların neden sizler için daha iyi olabileceğini hiç düşündünüz mü?

Resveratrol, basit maya hücrelerinin ömrünü uzattı; peki, diğer organizmalar için de aynı etkiyi gösterebilir miydi? Brown Üniversitesi'nden araştırmacı arkadaşım Marc Tatar beni Boston'da ziyaret ettiğinde, laboratuvarında böcekler üzerinde denemesi için ona küçük bir şişe beyaz, sadece "R" harfiyle işaretlenmiş resveratrol tozu verdim. Tozu, Rhode Island'a götürdü, biraz maya ezmesiyle karıştırdı ve meyve sineklerine yedirdi.

Birkaç ay sonra ondan bir telefon aldım. "David!" diye başladı. "Bu "R" tozu nedir?"

Laboratuvar koşullarında, meyve sineği *Drosophila melanogaster* tipik olarak ortalama kırk gün kadar yaşar. Tatar bana, "Yaşamlarına bir hafta ekledik, bazen bundan da fazla," dedi. "Ortalama elli günden fazla yaşıyorlar."

Bu, insan şartlarında ilave on dört yıla karşılık geliyor.

Laboratuvarımda, resveratrol ile beslenen yuvarlak solucanlar da solucan sirtuin geninin dahil olduğunu gösteren bir etki neticesinde daha uzun yaşadılar. Kültür kaplarında insan hücrelerine resveratrol verdiğimizde, DNA hasarına dirençli hâle geldiler.

Daha sonra, resveratrolü bir yaşında obez farelere verdiğimizde ilginç bir şey oldu: Fareler şişman kaldı. Şimdi Pennsylvania Üniversitesi'nde profesör olan postdoktora araştırmacısı Joseph Baur, beni bir senesini boşa harcamakla ve salakça bir deneyle

kariyerini riske atmakla suçladı. Ancak o ve işbirliği içinde olduğumuz NIH'ten Rafael de Cabo, farelerin içini açtıklarında şok oldular. Resveratrol verilen fareler sağlıklı kalpleri, karaciğerleri, atardamarları ve kasları ile normal bir diyet uygulanan farelerle birebir benzer görünüyorlardı. Ayrıca daha fazla mitokondrileri, daha az inflamasyonları ve daha düşük kan şekeri seviyeleri vardı. Kesmedikleri fareler yaklaşık %20 daha uzun yaşadı.³²

Diğer araştırmacılar, resveratrolün fareleri çeşitli kanserlere, kalp hastalıklarına, felç ve kalp krizlerine, sinir hücresi harabiyetine, inflamatuvar hastalıklara, yara iyileşmesi de dahil düzinelerce hastalığa karşı koruduğunu ve genel anlamda fareleri daha sağlıklı ve daha dayanıklı hâle getirdiğini, yüzlerce yayınlanmış çalışmada göstermeye devam ettiler.³³ De Cabo ile birlikte yaptığımız çalışmada, resveratrolü aralıklı oruç ile birleştirdiğimizde ortalama ve maksimum ömrü büyük ölçüde uzatabileceğini keşfettik. Elli fareden bir tanesi üç yıldan uzun yaşadı; insan ölçeğinde bu yaklaşık 115 yıla denk gelir.³⁴

Resveratrolün yaşlanma üzerine etkilerine dair ilk makale, 2006'nın en çok alıntılanan makalelerinden biri oldu ve ana akım medyada da geniş çapta yer aldı. Hepimiz televizyona çıkıyorduk ve kamuoyunda tanınmaya başlamıştım. Eşimin doğduğu Burlo adlı küçük Alman köyüne kaçmak istedim ama haberler oraya bile ulaşmıştı. Ve raporlara göre, kırmızı şarap satışları %30 artmıştı. Kırmızı şarabı seviyorsanız ve içmek için iyi bir bahaneye ihtiyacınız varsa, Rob Zipkin'e teşekkür edebilirsiniz.³⁶

Mutfağımızın duvarında o günlerden kalma karikatürler asılı. Benim favorim Tom Toles'tan. Karikatürde bir kadın, bir kanepenin büyük kısmını kaplayan çok iri kocasının hevesini kırmaya çalışıyor.

Kadın, "Çalışma, farelere verdikleriyle aynı dozu almak için her gün 750 ile 1.000 bardak arasında kırmızı şarap içilmesi gerektiğini söylüyor," diyor.

Kocası, “Haberler gittikçe daha iyi hâle geliyor,” cevabını veriyor.

Sonuç olarak, resveratrolün çok güçlü olmadığı ve insan bağırsağında pek çözünür olmadığı ortaya çıktı. Halbuki bu iki özellik, çoğu ilacın hastalıkların tedavisinde etkili olması için gereken özellikler. Resveratrol, bir ilaç olarak sınırlılıkları olsa da bir molekülün aç kalmadan kalori kısıtlamasının faydalarını sağlayabileceğinin ilk kanıtı oldu ve yaşlanmayı geciktirebilecek diğer molekülleri bulmak için küresel bir yarış başlattı. En azından, yaşlanmayı yavaşlatmak için ilaç kullanmayı, bilimsel çevreler artık çılgınlık olarak görmüyorlardı.

Resveratrol sayesinde, bir kimyasal kullanarak sirtuinleri aktive etmenin mümkün olduğunu da öğrendik. Bu bulgu, hayatta kalma devresini uyardı ve hayvanlarda sağlıklı yaşam sürelerini uzatmada resveratrol'den çok daha güçlü olan, STAC olarak adlandırılan diğer sirtuin aktive edici bileşikler ile ilgili bir araştırma silsilesine yol açtı. SRT1720 ve SRT2104 olarak anılan bu bileşikler, farelere geç yaşamlarında verildiğinde sağlıklı yaşam sürelerini uzatır.³⁷ Günümüzde, sirtuinler üzerinde resveratrol'den çok daha etkili olduğu kanıtlanmış yüzlerce kimyasal vardır. Bunlardan bazılarının klinik çalışmalarda yağ asidi ve kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve insanlarda sedef hastalığını tedavi ettiği gösterilmiştir.³⁸

Başka bir STAC, bazen NAD⁺ olarak da yazılan NAD'dır.³⁹ NAD'ın diğer STAC'lar üzerindeki avantajı, yedi sirtuinden hepsinin aktivitesini artırmasıdır.

NAD, yirminci yüzyılın başlarında bir alkol fermantasyonu hızlandırıcısı olarak keşfedilmiştir. Tesadüf eseri, içki yapma şeklimizi geliştirme potansiyeline sahip olmasaydı, biliminsanları bundan bu kadar etkilenmezdi. Bunun yerine, onlarca yıl üzerinde çalıştılar ve 1938'de bir buluş yaptılar: NAD, *pellagra*'nın köpekte görülen cinsi olan siyah dil hastalığının tedavisinde kullanıldı. NAD'in niyasin vitamininin bir ürünü

olduğu bulundu. Ciddi eksikliğinde iltihaplı cilt, ishal, bunama, cilt yaraları ve nihayetinde ölüm görülebilir. NAD, beş yüzü aşkın enzim tarafından kullanıldığından, NAD olmaksızın otuz saniye içinde ölmüş oluruz.

Ancak 1960'larda araştırmacılar, NAD ile ilgili yapılabilecek tüm araştırmaların yapıldığı sonucuna vardılar. Takip eden on yıllar boyunca NAD, biyoloji öğrencilerinin enzimleri inceleyen öğrenmeleri gereken bir temizlik kimyasalıydı; elbette öğrenciler temizlikle ne kadar ilgiliyse o kadar ilgi görüyordu. Tüm bunlar 1990'larda, NAD'ın görevinin sadece işleri yürütmek olmadığını fark etmeye başladığımızda değişti; yaşlanma ve hastalık dahil birçok önemli biyolojik sürecin ana düzenleyicisiydi. Shin-ichiro Imai ve Lenny Guarente, NAD'ın sirtuinler için yakıt işlevi olduğunu gösterdi. Yeterli NAD olmadan sirtuinler etkin çalışmaz. Yeterince yakıt olmadan, asetil gruplarını histonlardan ayıramazlar, genleri susturamazlar ve yaşam süresini uzatamazlar. Ve kesinlikle aktivatör resveratrolün ömrü uzatan etkisini göremezdik. Biz ve diğerleri, NAD seviyelerinin yaşla birlikte tüm vücutta, beyinde, kanda, kasta, bağışıklık hücrelerinde, pankreasta, deride ve hatta mikroskobik kan damarlarının içini kaplayan endotel hücrelerinde azaldığını fark ettik.

Ancak pek çok temel hücresel süreç için çok önemli olduğu için yirminci yüzyılda hiçbir araştırmacı NAD düzeylerinin artmasıyla oluşabilecek etkilere ilgi göstermedi. "NAD üzerinde oynamaya başlarsanız kötü şeyler olur," diye düşündüler. Ama üzerinde çalışıp düzenlemeyi hiç denemedikleri için, yapsalardı ne olacağı ile ilgili bir fikirleri asla olmadı.

Ancak maya ile çalışmanın yararı, bir deneyde olabilecek en kötü sonucun bir maya katliamı olmasıdır.

Mayada NAD'ı artırmanın yollarını araştırmanın riski çok az olduğu için ben ve laboratuvar çalışanlarım bunu tercih ettik. En kolay yol, mayada NAD üreten genleri belirlemektir. İlk önce B₃ vitaminini NAD'a dönüştüren *PNC1* adını verdiğimiz bir gen

keşfettik. Bu keşif, bizi hücrenin içine dört kopya daha yerleştirerek *PNC1* genini toplam beş taneye artırmaya yönlendirdi. Bu maya hücreleri %50 daha uzun yaşadılar. Ancak *SIR2* genini çıkardığımızda bu etkiyi göstermediler. Hücreler fazladan NAD yapıyordu ve sirtuin hayatta kalma devresi devreye giriyordu!

Bunu insanlarda yapabilir miyiz? Teorik olarak, evet! Laboratuvarımda bunu yapacak teknolojiye sahibiz. *PNC1* geninin insan eşdeğeri olan NAMPT'yi yerleştirmek için virüsleri kullanabiliyoruz. Fakat insanları genetik yapısı değiştirilmiş organizmalara dönüştürmek çok daha fazla bürokratik iş ve güvenlik ile ilgili önemli bilgi gerektirir çünkü riskler bir maya katliamından daha ciddidir.

Bu nedenle, bir kez daha, aynı sonucu elde edecek daha güvenli molekülleri aramaya başladık.

Günümüzde Iowa Üniversitesi'nde biyokimya bölüm başkanı olan Charles Brenner, 2004 yılında *nikotinamid ribozid* veya NR adı verilen bir B₃ vitamini cinsinin, NAD'ın hayati bir öncülü olduğunu keşfetti. Daha sonra, sütte eser seviyelerde bulunan NR'nin, NAD'ı ve Sir2'nin aktivitesini artırarak maya hücrelerinin ömrünü uzatabileceğini buldu. Bir zamanlar nadir bulunan bir kimyasal olan NR, artık ayda bir ton satılan bir "nutrasötik".

Brenner'la aynı zamanlarda, bizim de dahil olduğumuz bir grup araştırmacı, hücrelerimiz tarafından üretilen ve avokado, brokoli ve lahanaya gibi yiyeceklerde bulunan bir bileşik olan *nikotinamid mononükleotid* veya NMN adlı bir kimyasal üzerinde çalışıyorduk. NR, vücutta önce NMN'ye, bu da daha sonra NAD'a dönüştürülür. Bir hayvana içinde NR veya NMN bulunan bir içecek verildiğinde,⁴⁰ takip eden birkaç saatte vücudundaki NAD seviyeleri yaklaşık %25 artar, ki bu da yaklaşık olarak oruç tutmakla veya çokça egzersiz yapmakla eşdeğerdir.

Guarente'nin laboratuvarından arkadaşım Shin-ichiro Imai, 2011 yılında NMN'nin yaşlı farelerde NAD seviyelerini eski seviyelere getirerek tip 2 diyabet belirtilerini tedavi edebileceğini

gösterdi. Sonrasında, Harvard laboratuvarımdaki araştırmacılar, sadece bir haftalık NMN enjeksiyonundan sonra yaşlı farelerdeki mitokondrilerin genç farelerdeki mitokondriler gibi çalışabileceğini gösterdi.

2016 yılında, New South Wales Üniversitesi'ndeki diğer laboratuvarım, Margaret Morris ile işbirliği yaparak NMN'nin obez dişi farelerde ve diyabete yatkın yavrularında tip 2 diyabetin bir çeşidini tedavi ettiğini gösterdi. Ayrıca Harvard'da, NMN'nin yaşlı farelere genç farelerin dayanıklılığını verebileceğini bulduk. Hatırlarsanız 2017 senesinde yaşadığımız "büyük fare koşu bandı başarısızlığı" esnasında, hiçbirimiz yaşlı bir farenin hatta *herhangi* bir farenin üç kilometre kadar koşacağına inanmadığımız için, laboratuvarımızdaki minyatür egzersiz makinelerinin izleme programını sıfırlamak zorunda kalmıştık.

Bu molekül, sadece yaşlı fareleri ultra maratonculara dönüştürmekle kalmıyor. NMN tatbik edilen fareleri denge, koordinasyon, hız, güç ve hafızalarını da test eden çalışmalarda kullandık. Molekül uygulanan fareler ile uygulanmayanlar arasındaki fark şaşırtıcıydı. İnsan olsalardı, bu kemirgenler çoktan yaşlı vatandaş indirimlerinden yararlanabileceklerdi. Nikotinamid mononükleotid, onları *Amerikan Ninja Savaşçısı* programındaki yarışmacılara denk hâle getirmişti. Diğer laboratuvarlar çalışmaları, NMN'nin böbrek hasarına, nörodejenerasyona, mitokondriyal hastalıklara ve yirmi yaşındaki çocukları tekerlekli sandalyeye mahkûm eden Friedreich Ataksisi adı verilen kalıtsal bir hastalığa karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir.

Ben bunu yazarken hayatlarının geç dönemlerinde NMN uygulanan fareler aşırı yaşılanıyorlar. Kesin konuşmak gerekirse, orijinal kırk fareden sadece yedisi hâlâ yaşıyor ancak hepsi sağlıklı ve hâlâ kafes içinde mutlu bir şekilde hareket ediyorlar. NMN uygulanmayan canlı farelerin sayısı mı?

Sıfır.

Kamuoyundan sürekli soru geliyor: “NR mi, NMN mi daha üstün molekül?” NMN’yi NR’den daha istikrarlı buluyoruz ve farelerde NR kullandığımızda görülmeyen bazı sağlık faydaları görüyoruz. Ancak farelerde ömrü uzattığı ispatlanan molekül NR’dir. NMN hâlâ test ediliyor. Yani en azından şimdilik, kesin bir cevap yok.

İnsanda, NAD güçlendiricileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Şimdiye kadar hiçbir toksisite, hatta belirtisi bile gözlenmedi. Kas ve sinir sistemi hastalıkları üzerindeki etkinliği ile ilgili deneyler ya devam ediyor ya da başlamak üzere. Çok etkili NDA güçlendirici molekül geliştirme çalışmaları da birkaç sene aralıkla deneyleri takip ediyor.

Ancak tamamlanması yıllar alabileceğinden, pek çok insan bu çalışmaları beklemekle yetinmiyor. Bu da bize, bu moleküllerin veya onlar gibi olanların bizi nerelere götürebileceğine dair bazı ilginç ipuçları verdi.

VERİMLİ ALTYAPI

NMN’nin farelerde çok çeşitli rahatsızlıklar için etkili bir tedavi olduğunu ve yaşamın sonlarında verilse bile ömürlerini uzattığını biliyoruz. İlerleyen araştırmaların, birebir aynısı olmasa bile insan sağlığı üzerinde benzer bir etkiye sahip olabileceğini gösterdiğini biliyoruz.

Epigenetik görünüm açısından bunu nasıl yaptığına gelirse NMN, gençlik programını devam ettirmek için epigenetik değişiklikleri baskılayacak uzun yaşam genlerimizi harekete geçirmeye yetecek kadar stres yüklemesi yapar. Bunu yaparken metformin ve rapamisin gibi diğer canlılık molekülleri ile birlikte, yaşlanmaya neden olan bilgi gürültüsü birikimini azaltırlar ve programı eski konumuna getirirler.

Bunu nasıl yapıyorlar? Hâlâ epigenetik gürültünün moleküller düzeyde nasıl sönmüldüğünü anlamaya çalışıyoruz ancak prensipte nasıl çalıştığını biliyoruz. Sirtuinler gibi susturucu

proteinleri artırdığımızda, DNA hasarı oluşurken bile genç epigenomun devamlılığını sağlayabilirler. Aynı, ilave *SIR2* geni kopyalarına sahip uzun ömürlü maya hücrelerinde olduğu gibi. Her nasılsa bununla başa çıkıyorlar. Bir ihtimal DNA kırıklarını onarmada süper etkililer ve kaybolmadan yerlerine dönebiliyorlar. Ya da sirtuinlerin yarısı başka yere gitse bile, kalan enzimler kaleyi koruyabiliyor.

Her iki durumda da artan sirtuin aktivitesi, Waddington bilyelerinin vadiden ayrılmasını engeller. Dışarı çıkmaya başlasalar bile, NMN gibi moleküller onları fazladan yerçekiminin yapacağı gibi yerlerine geri itebilir. Aslında bu, vücudun bazı bölgelerinde yaşlanmanın tersine çevrilmesi olarak nitelendirilebilir. Küçük adımlar da olsa en azından yaşlanmanın tersine çevrilmesinden bahsediyoruz.

Fareden daha büyük hayvanlarda bunun doğru olabileceğinin ilk ipucu, Harvard'daki laboratuvarımda çalışan bir öğrencinin bir öğleden sonra ofisime gelmesi ile ortaya çıktı.

"David," dedi sessizce, "vaktin var mı? Annemle ilgili seninle konuşmam gereken bir konu var."

Yüzündeki ifade ve sesinin tonu göz önüne alındığında, başka bir ülkeden gelen öğrencimin annesinin hasta olduğunu söyleyeceğinden endişe ettim. Annem ölürken kendisinden yarım gezegen uzakta olduğum için bunun nasıl bir his olduğunu çok iyi biliyordum.

Hiç düşünmeden, "Neye ihtiyacın varsa," dedim.

Öğrencim şaşırılmış görünüyordu ve sorulması gereken soruyu henüz sormadığımı fark ettim.

"Annen iyi mi?" diye sordum.

"Evet," diye cevapladı. "İyi... Yani, evet... Genel olarak iyi."

Bazı öğrencilerim ve aile üyelerinin yaptığı gibi annesinin destekleyici NMN aldığını hatırlattı. "Sorun şu ki," derken sesi bir fısıltıya dönüştü. "O... Yeniden periyot görmeye başladı."

Ne periyodu hakkında konuştuğunu anlamam birkaç saniyemi aldı.

Kadınlar menopoza yaklaştıkça ve menopoza girdiklerinde, adet periyotları oldukça düzensiz hâle gelebilir. Bu nedenle çoğu doktorun menopozun gerçekleştiğini doğrulaması için kanamatsız bir tam yıl geçirilmelidir.

Bu dönemden sonra görülecek kanama kanser, fibroid tümör ya da enfeksiyon belirtisi veya bir ilacın yan etkisi olabilir.

“Bir doktora göründü mü?” diye sordum.

“Evet,” diye cevapladı öğrencim. “Doktorlar önemli bir şey olmadığını, normal bir periyoda benzediğini söylediler.”

Meraklanmışım. “Tamam,” dedim, “daha çok bilgiye ihtiyacımız var. Birkaç soru sormak için anneni arayabilir misin?”

Birinin benzinin bu kadar hızlı attığını görmemiştim.

“Lütfen, David,” diye yalvardı. “Ne olur bu konu hakkında anneme başka bir soru sormamı isteme!”

2017 sonbaharında gerçekleşen o konuşmadan bu yana, benzer deneyimler yaşadığını iddia eden birkaç başka kadın tanıdım. Bu deneyimler, bir plasebo etkisinin sonucu olabilir. Ancak, 2018’de bir NAD güçlendiricisinin, yaşlı atların doğurganlığını geri kazandırıp kazandıramayacağını test etmek için yapılan bir deneme başarılı oldu ve bu konuda şüphesi olan veteriner hekim mahcup oldu. Bildiğim kadarıyla, atlar plasebo etkisini yaşıyor.

Yine de bu hikâyeler ve klinik sonuçlar tesadüfi olabilir. Zaman içinde bunlar çok daha detaylı incelenecek. Şayet kısrakların ve kadınların yeniden doğurgan hâle gelebileceği ortaya çıkarsa, üreme biyolojisi anlayışımızı tamamen değiştirecektir.

Okulda öğretmenlerimiz bize kadınların belirli sayıda yumurtayla (yaklaşık iki milyon kadar) doğduğunu öğretti. Bu yumurtaların çoğu ergenlik çağından önce ölüyor. Neredeyse geri kalanının hepsi ya bir kadının yaşamı boyunca menstrüasyon sırasında serbest bırakılır ya da daha fazla kalmayana kadar,

yaşam süreci boyunca ölür. Ve sonunda, bu kadının artık doğurgan olmadığı söylenir. Nokta.

Menstrüasyonun ve atların doğurganlığının eski hâline döndürüldüğü bu örnek bildirimler, NAD güçlendiricilerin çalışması bozulmaya başlayan veya çalışmayan bir yumurtalığı eski hâline döndürebileceğine dair henüz erken ancak ilginç göstergelerdir. NMN'nin, kemoterapi ile *tüm* yumurtaları yok olmuş veya "fare menopozuna" giren yaşlı farelerde doğurganlığı geri getirebildiğini görüyoruz. Bu sonuçlar, birçok kez yapıldığı ve farklı kişiler tarafından iki farklı laboratuvar da yeniden üretildiği hâlde, o kadar tartışmalı ki ekipten hiç kimse onları yayınlamak için oy kullanmadı. Ben hariç. Şimdilik yayınlanmamış hâlde bekletiliyorlar.

Benim açımdan son derece açık: Biz biyologlar, bir noktayı gözden geçiriyoruz, çok büyük bir şeyi.

2004 yılında, üreme biyolojisi topluluğunda oldukça tartışmalı bir şahsiyet olan Jonathan Tilly, yumurtalıklarda insan kök hücrelerinin bulunduğunu, bu kök hücrelerin yaşamın ileri dönemlerinde yeni yumurtaların oluşmasına yol açabileceğini iddia ediyordu. Bu iddia tartışmalı olsa da yaşlı veya kemoterapi görmüş farelerde bile doğurganlığı geri kazanmanın nasıl mümkün olduğunu açıklayabilir.^{41,42}

Yumurtalıkta "öncül yumurta" hücreleri olsun ya da olmasın, kadınların hayatlarının çok daha uzun bir bölümünde doğurganlıklarını koruyabilecekleri ve kaybettikleri durumlarda muhtemelen yeniden kazanabilecekleri bir dünyaya doğru şaşırtıcı bir hızla ilerlediğimize hiç şüphem yok.

Bunlar elbette, çocuk sahibi olmak isteyen ancak herhangi bir sosyal, ekonomik veya tıbbi sebepten ötürü bunu gerçekleştiremeyen insanlar için iyidir. Ama bunun yaşlanma ile ne ilgisi var?

Bu soruyu cevaplamak için yumurtalığın ne olduğu ile ilgili hafızamızı tazelememiz gerekir. Yumurtalıklar, çoğumuza

okulda öğretildiği gibi sadece insan yumurtalarının periyodik olarak salındığı bir mekanizma değildir. Yumurtalıklar, tıpkı kalbimiz, böbreklerimiz veya akciğerlerimiz gibi günlük işleve sahip bir organdır. Hem embriyonik gelişim esnasında üretilen yumurtaları saklar hem de, potansiyel olarak, yaşamın ilerleyen dönemlerinde öncül hücrelerden türetilen ilave yumurtalar için depo görevi üstlenir.

Yumurtalık aynı zamanda hem insanlarda hem de benzer hayvanlarda, yaşlanma nedeniyle çalışması sekteye uğrayan ilk önemli organdır. Bunun farelerdeki anlamı, bir farenin “yaşlılık seviyesine” ulaşması için iki yıl beklemek zorunda olmadığımızdır. Bunun yerine, dişi farelerin tipik olarak üreme yeteneklerini yitirdikleri on ikinci ayda, yaşlanmanın nedenlerini ve tedavi yöntemlerini tespit etmeye ve araştırmaya başlayabiliriz.

NMN'nin fonksiyonunu da hatırlamak gerekirse, aslen NAD'ı artırır ve bu da SIRT2 enziminin (sitoplasmada bulunan maya Sir2 enziminin insan versiyonu) aktivitesini artırır. Bulgularımıza göre SIRT2, olgunlaşmamış bir yumurtanın bölünme sürecini kontrol ederek babanın kromozomlarına yer açmak amacıyla olgun yumurtada anne kromozomlarının sadece bir kopyasının kalmasını sağlar. NMN veya ilave SIRT2 olmayan yaşlı farelerde, yumurtalar harap olur ve kromozomlar iki yerine çok sayıda parçaya ayrılır. Ancak yaşlı fareye birkaç hafta NMN uygulanırsa, yumurtaları aynı genç farelerinki gibi bozulmamış şekilde üretilir hâle gelir.⁴³

Bütün bunlar, insanlarda yumurtalık fonksiyonunun eski hâline getirilmesi ile ilgili ilk bulguların bu kadar büyüleyici olmasının nedenidir. Şayet doğruysa, yumurtalıklarda ömrü uzatmak, gençleştirmek ve yaşlanmayı tersine çevirmek için çalışan mekanizmalar, aynı şeyleri diğer organlarda yapmak için kullanabileceğimiz yollardır.

Akılda tutmamız gereken bir şey daha var: NMN, bu alanda umut vaat eden tek molekül değildir. Metformin de, polikistik

over sendromu yüzünden görülen, düzensiz veya uzun menstrüel dönemleri olan kadınlarda yumurtlamayı düzeltmek için zaten yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁴ Bu arada, sürdürülen araştırmalar, memelilerde rapamisin hedefi olan mTOR'u engellenin kemoterapi alan kadınlarda yumurtalıkların işlevlerini ve doğurganlığı koruyabileceğini göstermektedir.⁴⁵ Aynı gen yapısı, sperm üretimi ve gelişiminde merkez oyuncu olarak erkek doğurganlığında önemli bir rol oynar.⁴⁶

BABAMLA YAŞAM

Kemirgen çalışmaları çoğu zaman resmi insan çalışmalarından çok önce başlar. NAD artırıcıları için durum buydu. Ancak molekülün güvenlik ve etkinliği ile ilgili mayada, solucanlarda ve kemirgenlerde görülen ilk işaretler, birçok insanın onu bireysel deneylerde kullanmaya başlamasına neden oldu.

Babam onlardan biri.

Biyokimya eğitimi almasına rağmen babamın tutkusu bilişimdi. Patoloji şirketinde bilgisayarlarla çalışan biriydi. Bu, zamanının çoğunu bir ekranın önünde ve oturarak geçirdiği anlamına geliyordu ki bu da uzmanların söylediğine göre sağlığımız için yıkıcı derecede kötüydü. Hatta bazı araştırmacılar bunun sigara içmek kadar kötü olabileceğini bile öne sürüyorlar.

Annem 2014'te öldüğünde, babamın sağlığı da görünür bir şekilde kötüleşmeye başlamıştı. Altmış yedi yaşında emekli olmuştu ve yetmişli yaşlarının ortalarında olmasına rağmen hâlâ oldukça aktifti. Seyahat etmeyi ve bahçe ile uğraşmayı severdi. Ama tip 2 diyabet eşiğini aşmıştı, iştihayı kaybediyordu ve görmesi zayıflamaya başlamıştı. Çabuk yoruluyordu. Huzusuzdu. Pek de coşkulu bir yaşam belirtisi göstermiyordu.

Sınırdaki tip 2 diyabeti için metformin almaya başlamıştı. Ertesi yıl, NMN almaya başladı.

Babam değişmez şüphelilerdendir. Yine de doymaz bir merakı vardır ve laboratuvarımdaki farelerle ilgili benden duyduklarına

hayran kaldı. NMN mevzuata tabi bir madde değildir, takviye olarak kullanılmaktadır. Bunu bilerek, küçük dozlarda başlayarak denedi.

Farelerle insanlar arasında çok büyük farklar olduğunun farkındaydı. Başta bana ve soran herkese, “Hiçbir şey değişmedi. Nerden bileyim?” gibi cevaplar veriyordu.

NMN denemeye başlamasından yaklaşık altı ay sonra gelen açıklama ise çok şey anlatıyordu.

“Kendimi kaptırmak istemiyorum,” dedi, “ama bir şeyler oluyor.”

Bana, daha az yorgun hissettiğini söyledi. Daha az ağrı hissettiğini. Zihinsel olarak daha bilinçli olduğunu. “Arkadaşlarımı geride bırakıyorum,” dedi. “Kendilerini yaşlı hissetmekten şikâyet ediyorlar, benimle yürüyüşe bile gelemiyorlar. Artık onlar gibi hissetmiyorum. Ağrım veya sancım yok. Artık spor salonunda kürek çekmede çok daha genç insanları yeniyorum.” Bu arada doktoru, karaciğer enzimlerinin yirmi yıllık anormallikten sonra normale döndüğünü görünce şaşkına döndü.

ABD’ye bir sonraki ziyaretinde çok ince bir detayda başka bir şeyin değiştiğini fark ettim. Bunu bir anda fark ettim; annemin ölümünden bu yana ilk kez yüzüne gülümseme gelmişti.

Bugünlerde bir ergen gibi takılıyor. Tazmanya’nın en yüksek dağının zirvesine rüzgâr ve kar altında altı günlük bir yürüyüş. Aussie çalılıklarında üç tekerlekli bisiklet sürüşleri. Batı Amerika’da keşfedilmemiş şelale gezileri. Kuzey Almanya ormanlarında teleferik turları. Montana’da nehir raftingi. Avusturya’da buz mağarası keşifleri.

“Gönlünce yaşılanıyor” ama nadiren yerinde oluyor.⁴⁷

Çalışmayı özlediği için Avustralya’nın en büyük üniversitelerinden birinde yeni bir kariyere başladı. Bilimsel titizlik, tıbbi deneyim ve veri güvenliği ile ilgili bilgilerini kullanabileceği, insan araştırma çalışmalarını onaylayan üniversite etik komitesinde iş buldu.

Tüm hayatı boyunca bu şekilde yaşamış birinden bu tür davranışlar bekleyebilirsiniz ama babam *kesinlikle* böyle yaşamış biri değildi. Babam yaşlanmayı sahiplenecek biri gibi konuşmazdı. Doğası gereği dışa dönük veya iyimser de değildir. Daha çok *Winnie-the-Pooh*'daki Eeyore karakterine benzer. On yıllık düzgün bir emeklilik yaşamından sonra hayatını huzurevinde tamamlamayı düşünüyordu. Gelecek olanı görmüştü. Annesinin başına gelenleri görmüştü. Yetmişlerinde ve seksenlerinde sağlığı gittikçe kötüleşirken hayatının son on yılında çektiği ağrıları ve bunamasını çaresizce izlemişti.

Tüm bunlar aklındayken yetmişinden çok fazla yaşama fikri babam için pek de ilginç değildi. Aslında oldukça korkutucuydu. Ancak şu an gidişatından oldukça memnun ve her sabah hayatını yeni, heyecan verici deneyimlerle doldurmak için derin bir istekle uyanıyor. Bunun için her sabah metforminini ve NMN'sini aksatmadan alıyor ve azalmaya başladıklarında gerginleşiyor. Enerji anlamında dönüşümü, hayattan zevk alma düzeyi ve yaşlanmaya karşı yaklaşımı oldukça dikkat çekici. Tüm bu süreç, aldığı moleküllerle alakasız olabilir ve sanırım babamın fiziksel ve zihinsel dönüşümü sadece ve sadece bazı insanlarda görülen normal yaşlanma şekli olabilir. Ama diğer akrabalarım için böyle olmadığı kesin.

Babam da ne düşüneceğini bilmiyor. Sonuçta biz bir biliminsanı ailesiyiz. Geçenlerde bana, "NMN'nin etkisi olduğuna emin değilim", dedi. Hayatı hakkında biraz düşündü, yüzüne bir gülümseme oturdu ve omuzlarını silkerek, "Ama gerçekten başka bir açıklaması yok," diye ekledi.

Geçenlerde, Amerika Birleşik Devletleri'nin doğu kıyılarının büyük bölümünü gezdikten sonra, babam Avustralya'ya dönüyordu. Ona çekinerek, gelecek ay bir etkinlik için ABD'ye geri dönüp dönemeyeceğini sordum. "Yaşlanmanın biyolojisi ile ilgili tıbbi araştırmalarım, biyogüvenlik ile ilgili girişimlerim ve bilim çalışmalarının destekçisi olarak verdiğim üstün hizmetler"

nedeniyle Avustralya Şövalye Nişanı ile ödüllendirilmiştim ve Washington, DC'deki Avustralya Büyükelçiliği'nde adıma bir tören yapılacaktı.

"Sandra, senden geri gelmeni istememin adil olmadığını söylüyor," dedim ona. "Sadece dört hafta var ve neredeyse seksen yaşındasın ve çok uzun bir geri dönüş yolculuğu ve..."

"Gelmeyi çok isterim," dedi, "ama programıma uydurabileceğime emin değilim."

Bazı toplantılarını iptal etti ve ziyareti programına uydurdu. Onun, Sandra ve çocuklarla birlikte orada bulunması, hayatımın en güzel günlerinden birini yaşamamı sağladı. Babamı, ailemin yanında dikilirken görünce, "Daha uzun yaşamın *anlamı*, ebeveynimizin hayatın önemli anlarında yanımızda olmaları," diye düşünmekten kendimi alamadım.

Ve babam da bana orada dururken ne düşündüğünü söyledi: "Daha uzun yaşamın *anlamı*, çocuklarının önemli anlarında onların yanında olmak."

Babamın yeniden canlanma hikâyesi tamamen anekdotaldır, bilimsel araştırma sonucu olduğu söylenemez. Bu hikâyeyi yakın zamanda bilimsel bir dergide yayınlamayacağım. Sonuçta plasebo, güçlü bir ilaç etkisi gösterebilir. Daha iyi hissetmesinin nedeni, aldığı NMN ve metformin kombinasyonu olabileceği gibi, sadece hayata yaklaşımında büyük bir değişikliğin zamanı olduğuna karar verdikten sonra edindiği kazanımlar da olabilir. Bunu kesin olarak bilebilmenin bir yolu yok.

Yaşlanma saatinin geri döndürülebilir olduğu ile ilgili en ikna edici kanıt, iyi planlanmış, çift kör insan klinik çalışmaları tamamlandığında ortaya çıkacaktır. O zamana kadar yetmişlerinin sonlarında yeni bir yaşama başlamak için hayatı boynuzlarından yakalayan babamla gurur duyuyorum. Yaşlanmayı, "doğanın gereği" olarak kabul etmediğimizde hayatın nasıl olabileceğine dair parlak bir örnek olduğu için.

Yine de, babamın yaşadıklarını gördükten sonra özel şeylerin bu hâlinde payı olmadığını düşümeğe zor.

Ayrıca, herkesten yıllarca önce dünya çapında deneylerin, klinik çalışmaların ve gelişmelerin hakkında bilgi sahibi olduğundan, insanoğlu için harika bir geleceğin başlarında olduğumuza inanmamak benim için çok zor.

HER NE PAHASINA OLURSA

Doğadaki gerçek stresörlerle karşılaşmadan vücudumuzun hayatta kalma mekanizmalarını devreye sokarak yaşam sürelerimizi bugünkünden çok daha uzun hâle getirebilecek miyiz? Bunu gerçekleştirmenin en iyi yolu nedir? Güçlendirilmiş bir AMPK aktivatörü olabilir mi? Bir TOR inhibitörü? STAC veya NAD güçlendirici? Ya da aralıklı oruç ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) ile birlikte bunların bir kombinasyonu mu? Olası dizilimler neredeyse sonsuzdur.

Belki, yaşlanmayla mücadeleye yönelik devam eden herhangi bir moleküler araştırma, beş-altı senelik ilave bir sağlıklı yaşam sunacak. Belki, uygun bir yaşam tarzı ile zenginleştirilmiş, bu bileşiklerin kombinasyonu, bize birkaç on yıl kazandıran bir iksir gibi etki edecek. Ya da zaman geçtikçe, bu moleküllere olan hevesimiz, bundan sonra keşfedeceğimiz şeyler tarafından gölgede bırakılacak.

Burada anlattığım moleküllerin keşfi, pek çok tesadüfle ilişkilendirilebilir. Dahili savunmamızı harekete geçiren molekülleri etkin ve bilinçli bir şekilde aradığımıza göre, artık dünyanın neler keşfedebileceğini bir düşünün. Kimyagerlerden oluşan bir ordu, epigenom gürültüsünü bastırma ve epigenetik haritamızı sıfırlama konusunda, mükemmel olma potansiyeline sahip doğal ve sentetik moleküller yaratmak ve analiz etmek için çalışıyor.

Bu alanda halihazırda potansiyeli olduğu gösterilen yüzlerce ve araştırılmayı bekleyen yüz binlerce bileşik var. Dışarıda bir yerde, *S. hygroscopicus* gibi bir mikroorganizmada veya *G. officinalis* gibi bir çiçekte saklı, vücudumuzun daha uzun süre sağlıklı kalmasına yardımcı olmak için bize başka bir yol göstermeyi

bekleyen, henüz keşfedilmemiş bir kimyasal olması olasılığı çok yüksek. Ve sadece ilham verdikleri sentetik ilaçlardan çok daha az etkili doğal kimyasallardan bahsettim. Aslında, önceden tanımladığım moleküllerin yeni ortaya çıkan benzerleri, erken dönem insan klinik çalışmalarında muazzam bir potansiyel sergiliyor.

Bu moleküllerden hangisinin, ne zaman, kimlerde en iyi sonuç vereceğini anlamak biraz zaman alacaktır. Ama her geçen gün anlamaya yaklaşıyoruz. Önemli ölçüde uzamış canlılığın, sadece birkaç hap uzakta olduğu bir zaman geliyor. Bu konuda pek çok umut vaat eden ipucu, pek çok yetenekli araştırmacı ve aksini düşündürmeyecek bir ivme var.

Bunlardan biri yaşlanmanın “tedavi”si midir? Hayır. Yine de beklenti, araştırmacıların hem epigenetik gürültünün azaltılmasını hem de hücrel dokunun gençleşmesini teşvik eden, gittikçe daha etkili molekülleri bulmaya devam edecek olmalarıdır. Yaptığımız iş, önemli ölçüde uzun süreli canlılığa da yol açacak diğer ilerlemeler için zaman kazanmaktır.

Ancak bunun olmayacağını varsayalım. Tartışmanın selameti açısından, bu moleküllerden *hiçbirinin* keşfedilmediği ve kimsenin yaşlanmayla mücadeleyi bir ilaçla ele almayı düşünmediği bir dünyada yaşadığımızı varsayalım.

Bu durum, daha uzun ve sağlıklı yaşamın kaçınılmazlığını değiştirmez. Hem de hiç. İçimizdeki kadim hayatta kalma mekanizmalarını devreye sokan ilaçlar, biliminsanlarının, mühendislerin ve girişimcilerin sahneye koydukları birçok senaryodan sadece biridir.

Türümüzün evriminde şimdiye kadar görülecek en önemli değişim için...

GELECEĞE DOĞRU BÜYÜK ADIMLAR

YAŞLANMA, NADİREN AKLİMIZA GELEN VE ÇOK DA ÜZERİNDE DURMADIĞIMIZ BİR SÜREÇ. Bu nedenle, sürecin değiştirilebilmesinin çok karmaşık bir şey olacağını düşünme eğilimindeydik.

İnsanlık tarihinin büyük kısmında, yaşlanmayı mevsimlerin gelişi gibi gördük. İlkbahardan yaza ve sonbahardan kışa geçiş, bizim için çocukluktan genç yetişkinliğe ve orta yaştan “altın yıllarımıza” geçişi anlatmak için kullandığımız ortak bir benzetmeydi. Daha yakın zamanlarda, yaşlanmanın kaçınılmaz olduğunu, ancak bazı hastalıklarla baş edebileceğimizi anladık. Daha sonra, her bir yaşlılık göstergesine saldırabileceğimizi ve belki de bir seferde birkaç semptomu aynı anda tedavi edebileceğimizi düşündük. O zamanlarda bile, büyük bir çaba gerekecek gibi görünüyordu.

Ama ortaya çıkan şu ki, gerçekte gerekmez.

Bir kez, mayadan yuvarlak kurtlara, farelerden insanlara kadar her türde evrensel yaşlanma düzenleyicileri olduğunu fark ettiğinizde...

...ve bu düzenleyicilerin, NMN gibi bir molekülle veya her hafta sıkı birkaç saat egzersizle veya haftada daha az tüketilecek birkaç öğünle değiştirilebileceğini anladığınızda...

...ve bunun sadece bir hastalık olduğunu anladığınızda...

...her şey netleşiyor:

Yaşlanmanın üstesinden gelmek oldukça kolay olacak.

Kanserden daha kolay.

Kulağa nasıl geldiğini biliyorum. Çılgınca geliyor.

Ancak Antonie van Leeuwenhoek adlı amatör bir bilimsanının 1671’de ev yapımı mikroskobunda gördüğü “çok küçük hayvanların” dünyasını ilk kez tanımlamasından önce mikroorganizma fikri de aynısına sebep olmuştu; yüzlerce yıl boyunca doktorlar, ameliyattan önce ellerini yıkamaları gerektiği fikrine isyan ettiler. Hastaların ameliyattan sonra ölmelerinin başlıca nedenlerinden biri olan hastane enfeksiyonları, hastane personelinin ameliyathanede önlemeye en titizlikle özen gösterdiği şey hâline geldi. Sadece ameliyattan önce yıkanarak hastaların hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde iyileştirdik. Sorunun ne olduğunu anladığımızda çözmesi kolay oldu.

Tanrı aşkına, bunu sabunla çözdük.

Aşı fikri, İngiliz klinisyen Edward Jenner’in aşı yapmak için bir sığır çiçeği hastalığı kabarcığından topladığı sıvıyı deney amacıyla James Phillip adında sekiz yaşındaki bir çocuğa zerkettiği zaman, çoğu insana çılgınca gelmiş olabilir. Günümüzde etik dışı kabul edilebilecek bu deney, immünolojik tıp adına yeni bir çağ başlattı. Gerçekten de bir hastaya, çok sayıda hastalığı önlemek için biraz hastalık verme fikri, Jenner 1796’da bunu yapana kadar birçok insana delilik, hatta potansiyel cinayet gibi görünüyordu. Artık aşılardan hayat kurtarmak ve yaşam sürelerini uzatmak için insanlık tarihindeki en etkili tıbbi müdahale olduğunu biliyoruz. Ve yine, sorunun ne olduğunu anladığımızda, çözmesi kolay oldu.

STAC’lar, AMPK aktivatörleri ve mTOR inhibitörleri ile elde ettiğimiz başarılar, biyolojimiz üzerinde yaptığımız çalışmalarda yaşlanmayla ilişkili temel hastalıkların kaynağına yaklaştığımızın çok güçlü göstergesidir. Bu moleküllerin, üzerinde test edildikleri hemen her organizmanın ömrünü uzattığının

gösterilmiş olması, yaşamı uzatma uğraşında çok eski ve güçlü bir programa dahil olduğumuzun bir başka kanıtıdır.¹

Ancak, uzun yaşam moleküllerinin etkilediği süreçlerin biraz aşağısında ama yaşlanma semptomlarının daha yukarısında, yaşam süremizi artıracabilecek başka bir farmasötik hedef var.

Hatırlarsanız, yaşlanmanın en önemli özelliklerinden biri yaşlanan hücrelerin birikmesiydi. Bunlar üremeyi kalıcı olarak durduran hücrelerdir.

Vücuttan alınan ve bir petri kabında geliştirilen genç insan hücreleri, telomerleri kritik derecede kısalana kadar yaklaşık kırk ila altmış bölünme geçirir. Bu olgu, anatomist Leonard Hayflick tarafından keşfedildiği için günümüzde Hayflick Sınırı olarak adlandırılır. Her ne kadar telomeraz olarak bilinen enzim telomerleri uzatsa da kök hücrelerde bulunanlar hariç, bu enzim bizi kanserden korumak için kapatılır. Elizabeth Blackburn, Carol Greider ve Jack Szostak, bu konudaki keşifleri sayesinde 2009 Nobel ödülünü kazandılar. Telomeraz eklenmiş cilt kültür hücrelerinin asla yaşlanmaması, yani bölünmelerinin sona ermemesi 1997’de deneylenmiş, dikkate değer bir bulguydu.

Kısa telomerlerin neden yaşlanmaya sebep olduğu uzun zamandır üstünde çalışılan bir konudur. Çok kısa bir telomer, histon paketini kaybeder ve aynı ucundaki demir parçayı kaybeden ayakkabı bağı gibi, kromozomun ucundaki DNA açığa çıkar. Hücre DNA ucunu tespit eder ve bunun bir DNA kırığı olduğunu düşünür. Çalışmaya girer ve DNA ucunu onarmaya çalışır. Bazen farklı kromozomların iki ucunu birbirine kaynaştırır. Bu çaba kötü şeylere sebep olur. Hiper-genom istikrarsızlığına yol açar çünkü kromozomlar hücre bölünmesi esnasında parçalanıp tekrar tekrar kaynaşarak sonunda kansere dönüşürler.

Kısa telomerle ilgili daha güvenli bir çözüm, hücreyi kapatmaktır. Hücrenin, hayatta kalma devresini kalıcı olarak devreye sokarak bu işlemi yaptığına inanıyorum. DNA kırığı olarak değerlendirilen açığa çıkmış telomerler, sirtuinler gibi epigenetik

faktörlerin, kolayca tamir edilemeyecek hasarı onarmak için kalıcı olarak yerlerinden ayrılmalarına neden olur. Genellikle onu birleştirecek başka bir kırık DNA ucu bulamaz. Bu durum, aynı yaşlı mayalarda görülen DNA kırıklarının Sir2'yi çiftleşme genlerinden uzaklaştırması ve doğurganlığı sonlandırması gibi, hücre çoğalmasını durdurur.

DNA hasarına karşı oluşan tepkinin ve epigenomda büyük değişikliklerin yaşlanan insan hücrelerinde tetikleme meydana getirdiği bilinmektedir. ICE hücrelerine epigenetik gürültü uyguladığımızda, uygulanmayan hücrelere göre daha çabuk yaşlanırlar. Bu fikir belki de bu yüzden önemlidir. Çok az veya hiç bölünmeyen sinir ve kas hücrelerinde görülen yaşlanmanın, hücrelerin kimliklerini kaybetmelerine ve kapanmalarına neden olan epigenetik gürültüden kaynaklandığına inanıyorum. DNA hasarından kurtulma konusunda hücrelere yardımcı olmak için evrimleşen bu yanıtın karanlık bir tarafı var: Kalıcı olarak paniğe kapılan hücre, çevresindeki hücrelere sinyaller göndererek onların da paniğe kapılmalarına neden olur.

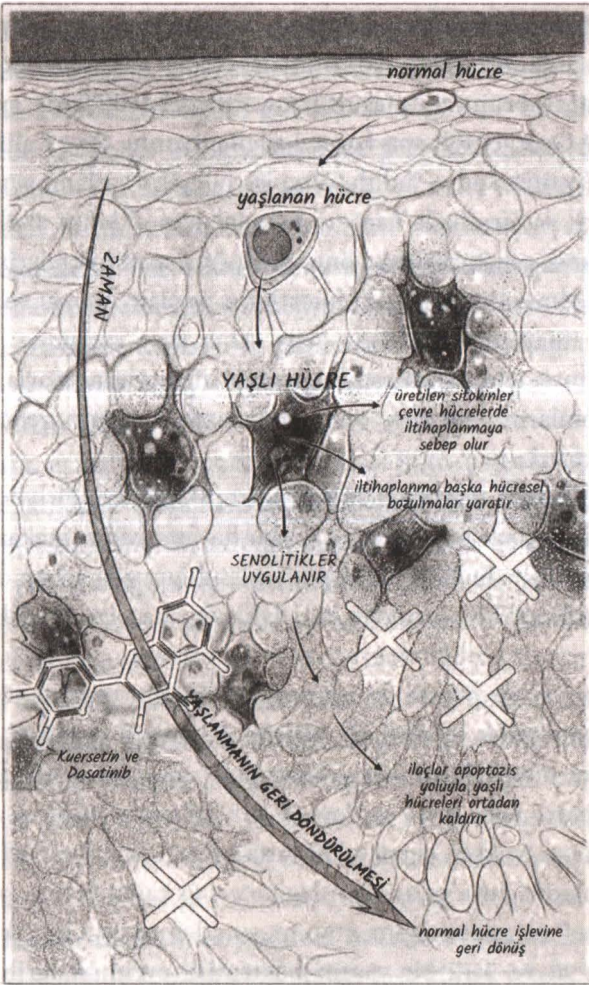
Yaşlanan hücrelere ölmeleri gerektiği hâlde ölmeyi reddettikleri için genellikle “zombi hücreler” denir. Petri kabında, ince dilimlenmiş doku kesitleri hâlinde dondurulduklarında, nadir bir enzim olan beta-galaktosidaz ürettikleri için bu zombi hücreleri maviye boyayabiliriz. Boyadığımızda bu hücreler net bir şekilde parıldarlar. Hücrelerin eskiliği arttıkça, daha çok mavi görünür. Örnek olarak, beyaz yağ hücresi, yirmili yaşlarımızda beyaz, orta yaşlarda soluk mavi ve yaşlılıkta koyu mavi görünecektir. Ve bu oldukça korkutucudur çünkü vücudumuzda bu kadar çok yaşlı hücrenin olması, yaşlanmanın güçlü bir şekilde oluştuğunun açık bir işaretidir.

Az sayıda yaşlanmış hücre, bölünmelerine son verseler bile yaygın hasara yol açabilir. Bunun nedeni, iltihaplanmaya neden olan sitokin adı verilen küçük proteinler salgılayarak sonunda dokulara saldıran, makrofaj adı verilen bağışıklık hücrelerini

cezbetmeleridir. Kronik olarak dokularınızın iltihaplı olması sağlıksızdır; isterseniz Multipl Skleroz, iltihaplı bağırsak hastalığı veya sedef hastalığı olan birine sorun. Tüm bu hastalıklar aşırı sitokin proteinleri ile ilişkilidir.² İnflamasyon ayrıca kalp hastalığı, diyabet ve demansta da tetikleyici bir güçtür. Yaşa bağlı hastalıkların gelişimi için o kadar temel bir öneme sahiptir ki biliminsanları bu sürece genellikle “yaşa bağlı iltihaplanma” anlamına gelecek *inflammaging* adını verirler. Ve sitokinler sadece iltihaplanmaya neden olmazlar, biyolojik bir kıyamete benzer şekilde diğer hücrelerin de zombileşmesine neden olurlar. Bu gerçekleştiğinde, çevreleyen hücreleri de bir tümör hâline getirme ve vücutta yayılmaya yönlendirebilirler.

Farelerde yaşlanmış hücreleri yok etmenin, onlara önemli ölçüde daha sağlıklı ve belirgin şekilde daha uzun bir yaşam sağlayabileceğini zaten biliyoruz. Böbreklerinin daha uzun süre, daha iyi çalışmasını sağlar. Kalplerini strese karşı daha dirençli hâle getirir. Mayo Clinic moleküler biyologları Darren Baker ve Jan van Deursen tarafından yürütülen araştırmaya göre, sonuçta yaşam süreleri %20-30 daha uzar.³ Hayvan hastalık modellerinde, yaşlı hücrelerin öldürülmesi fibrotik akciğerleri daha esnek hâle getirir, glokomun ve osteoartritin ilerlemesini yavaşlatır ve her türlü tümörün boyutunu küçültür.

Yaşlanmanın neden evrimleştiğini anlamak sadece akademik bir egzersiz değildir, yaşlanan hücreleri önlemek veya öldürmek için daha iyi yollar tasarlamamıza yardımcı olabilir. Hücresel yaşlanma, DNA kırıkları tespit edildiğinde hücre bölünmesini ve çoğalmasını durdurmak için gelişen, kalıtsal ilkel hayatta kalma devrelerimizin bir sonucudur. Tıpkı yaşlı maya hücrelerinde olduğu gibi, eğer DNA çok sık kırılır veya devreyi bozarsa, insan hücreleri bölünmeyi durdurur, sonra hasarı onarmaya çalışırken bulunduğu yerde panik içinde oturur, epigenomlarının bozulmasına sebep olur ve çevrelerindeki diğer hücreleri de paniğe sürükleyen sitokin salgılar. Bu evre, hücresel yaşlanmanın son aşamasıdır ve oldukça nahoştur.



YAŞLI DOKULARDA ZOMBİ HÜCRELERİN ORTADAN KALDIRILMASI. Atalarımızdan miras aldığımız ilkel hayatta kalma devremize şükür, hücrelerimiz sonunda kimliklerini kaybederler ve bölünme yeteneklerini kaybetmiş bir hâlde dokularımıza onlarca sene tutunurlar. Bu zombi hücreler, kanseri ve inflamasyonu hızlandıran faktörler salgırlar ve diğer hücreleri zombiye dönüştürürler. Yaşlanan hücrelerin, yaşlanma sürecini tersine döndürülmesi zor olduğundan en iyisi ortadan kaldırılmalarıdır. Senolitikler adı verilen ilaçlar, bunu sağlamak için geliştirilmektedir ve bizi hızlı bir şekilde gençleştirebilirler.

Eğer zombi hücreler sağlığımız için bu kadar zararlıysa, neden vücudumuz onları öldürmüyor? Neden yaşlanan hücrelerin onlarca yıl sorun yaratmasına izin veriliyor? 1950’lerde, evrimsel biyolog George Williams konuyla ilgileniyordu. O ve Kaliforniya Buck Enstitüsü’nden Judith Campisi, hücreysel yaşlanmayı otuzlu ve kırklı yaşlarımızda kanseri önlemek için oldukça akıllıca bir hile olarak geliştirdiğimizi öne sürdü. Yaşlanan hücrelerin bölünemez olması, mutasyonlu hücrelerin yayılamayacağı ve tümör oluşturamayacağı anlamına gelir. Ama eğer yaşlanma, kanseri önlemek için evrimleştiyse, neden diğer yaşlanmayla ilişkili semptomların yanı sıra, çevre dokularda kanserin gelişmesini teşvik etsin?

İşte burada, “antagonistik pleiotropi” devreye giriyor. Genç zamanlarımızda bize yararlı olan bir hayatta kalma mekanizmasının evrim yoluyla korunması, yaşlandığımızda sebep olabileceği herhangi bir sorundan çok daha ağır basıyor. Doğal seçilimin acımasız olduğu doğru, ancak işe yarıyor.

Hominidler olarak da bilinen, büyük maymunlar türünün 15 milyon yıllık tarihini ele alalım. Ailemizin evrimsel yolculuğunun büyük kısmında saldırganlık, açlık, hastalık, doğum, enfeksiyon, kötü hava şartları ve tür içi şiddet eğilimi, çok az bireyin on, en fazla yirmi yıl hayatta kaldığı anlamına gelir. Göreceli olarak daha yakın olan *Homo genus* çağında bile, şu anda “orta yaş” olarak bildiğimiz tanım, son derece yeni bir olgudur.

Elli yıl ve üstü bir yaşam beklentisi, evrimsel tarihimizin büyük bölümünde karşılığını bulan bir şey değildi. Bu nedenle, insanların üremesine ve birkaç çocuk büyütmesine izin verdiği sürece, kanserin yayılmasını yavaşlatan bir mekanizmanın sonunda daha fazla kansere ve diğer hastalıklara neden olması çok da önemsenmedi. Sonrasında işi kılıç dişli kaplanlar devraldı.

Yaşadığımız çağda, çok az insan aç vahşi hayvanlar tarafından avlanmaktan endişe duyuyor. Açlık ve yetersiz beslenme hâlâ çok yaygın ancak ölümcül açlık giderek daha nadir

görülyor. Çocukluk çağı hastalıklarını bertaraf etmekte git-tikçe daha başarılı oluyoruz ve bazılarını neredeyse tamamen ortadan kaldırdık. Doğum giderek daha güvenli bir olay hâli-ne geldi. (Bununla birlikte, özellikle gelişmekte olan dünyada iyileştirme yolunda alacağımız epey yol var.) Modern hijyen teknikleri, bulaşıcı hastalıklardan ölme oranlarımızı muazzam derecede azalttı. İleri teknoloji, kasırğa ve volkanik patlama gibi felaketler konusunda bizi erken uyarmaya yardımcı oluyor. Ve dünya genellikle tehlikeli ve şiddet dolu bir yer gibi görünse de dünya genelinde cinayet oranları ve küresel savaş sayısı on yıl-lardır düşme eğiliminde.

Daha uzun yaşıyoruz ama evrimin buna yetişme şansı yok. Radyoaktif atık olarak da nitelendirilebilecek yaşlanmış hücreler bizi zorluyor. Bir farenin derisinin altına az sayıda zombi hücre yerleştirdiğimizde bile iltihabın yayılması çok uzun sür-müyor ve fareler, erken yaşlanma belirtilerine neden olan zombi hücrelerle doluyor.

Bu cephede, zombi hücreleri öldüren senolitikler adı verilen bir ilaç grubu, yaşlanmaya karşı savaşımızda ihtiyacımız olan müttefikimiz olabilir. Bu küçük molekülü ilaçlar, başlangıçta devreye girmesi gereken sonlandırma programını tetikleyerek özellikle yaşlanmış hücreleri öldürmek üzere tasarlanıyor.

Mayo Clinic'ten Jim Kirkland'ın yaptığı tam olarak buydu. Laboratuvar farelerinde yaşanan hücreleri ortadan kaldırmak için iki senolitik molekül kullandığı kısa kürler yeterli oldu. İki molekülden biri *quercetin* (kapari, kale ve kırmızı soğanda bu-lunur) iken diğeri *dasatinib* adlı kemoterapide standart olarak kullanılan bir ilaçtı. Bu deneyde farelerin yaşam süreleri %36 uzadı.⁴ Bu çalışmanın muazzam sonuçları mütevazılığın önüne geçiyor. Senolitikler işe yararsa, bir hafta boyunca bir kür ala-bilir, gençleşebilir ve on yıl sonra başka bir kür için geri gelebi-lirsiniz. Diğer yandan, aynı ilaçlar bir osteoartritli ekleme veya körlüğe doğru giden bir göze enjekte edilebilir veya kemoterapi

yüzünden esnekliğini yitirmiş fibrotik akciğerlere solutularak o organlara da yaşlanmayı tersine çevirme desteği verilebilir. Paskalya Adası uzun yaşam molekülü olan rapamisin, “senomorfik” bir molekül olarak bilinir. Yaşlanan hücreleri öldürmese de iltihaplı moleküllerin salgılanmasını engellediğinden, oldukça faydalı bir moleküldür.⁵

İlk insan senolitik denemeleri 2018 senesinde, yaşlanan hücrelerin biriktirdiği osteoartrit ve glokom vakalarını tedavi etmek amacıyla başlatıldı. Bu ilaçların genel kullanıma açılması için daha birkaç yıl etkileri ve güvenilirliği ile ilgili bilgi edinmemiz gerekiyor. Ancak işe yarıyorlarsa, potansiyel çok büyük.

Başka bir seçenek, biraz daha iddialı olmayı gerektiriyor ama daha çok işe yarayabilir.

OTOSTOPÇUNUN REHBERİ

Daha önce bahsettiğimiz LINE-1 retrotranspozonları olarak da bilinen bencil genler ve bunların fosil kalıntıları, genellikle “çöp DNA” olarak adlandırılır ve insan genomunun yaklaşık yarısını oluşturur.

Bu, genetik anlamda çok büyük bir yüküdür ve bunlar sinsidir. Genç hücrelerde, yine retrotranspozon olarak adlandırılan bu antik “mobil DNA unsurları”nın genomdan dışarı zıplamaları ve kendilerini yeniden konumlandırmak için DNA’ya nüfuz etmeleri kromatin tarafından engellenir. Neyse ki LINE-1 genleri, sirtuinler tarafından paketlenir ve sessiz hâle getirilirler.⁶ Ancak fareler ve muhtemelen bizler de yaşlandıkça, bu sirtuinler genomun her tarafına dağılırlar. Başka yerlerdeki DNA kırıklarını onarmak için görevlendirilirler ve pek azı geri dönüpevlerinin yolunu bulur. Bu kayıp, aynı ilk zamanlarda yaşlı mayada gördüğümüz gibi NAD seviyelerindeki düşüşle daha da şiddetlenir. Sirtuinlerin olmadığı bir ortamda, hücreler kromatini sarmak ve transpozon DNA’sını susturmak için bu içten üreyen virüsleri kopyalamaya başlar.

Bu oldukça kötü bir durum oluşturur. Ve gittikçe kötüleşir.

Zamanla fareler yaşlandıkça, bir zamanlar sessiz olan LINE-1 unsurları RNA'ya ve RNA da genoma başka bir yerden yeniden yerleştirilen DNA'ya dönüşür. İnflamasyona sebep olan epigenomik gürültü ve genom istikrarsızlığı yaratmanın yanı sıra, LINE-1 DNA çekirdekten sitoplazmaya sızar ve orada yabancı bir istilacı olarak görülür. Cevap olarak hücreler, inflamasyonu tüm vücuda yayan daha çok immünstimulator sitokini serbest bırakır.

Brown Üniversitesi'nden John Sedivy ve Rochester Üniversitesi'nden Vera Gorbunova'nın yeni çalışmaları, *SIRT6* mutant farelerinin çok hızlı yaşlanmasının ana nedenlerinden birini, bu retroviral organizmaların engelleyicileri olmamasına, bu nedenle çok sayıda DNA kırığına ve epigenomun normalden hızlı bozunmasına sebep olmalarına bağlamaktadır. Bununla ilgili ikna edici kanıt, HIV ile savaşmak için kullanılanlara benzer antiretrovirallerin, *SIRT6* mutant farelerinin ömrünü yaklaşık iki kat uzattığını gösteren deneylerden geldi. Yaşlandıkça azalan NAD seviyelerinin, sirtuinlerin retrotranspozon DNA'yı susturamaz hâle getirdiği ortaya çıkabilir. Muhtemelen günün birinde, bu sıçrayan genleri sessiz tutmak için güvenli antiretroviral ilaçlar veya NAD güçlendiriciler kullanılacaktır.⁷ Belki yaşlanmayı kaynağında tam olarak durduramayız ama büyük anarşi ortaya çıkmadan ve yaşlanma cinini şişeye geri koymak çok zorlaşmadan şavaşı başlatabiliriz.

GELECEĞİ ŞEKİLLENDİRİN

2018'de Stanford Üniversitesi'nden biliminsanları, farelerin meme, akciğer ve cilt kanserine yakalanma oranlarını önemli ölçüde düşüren bir aşılama geliştirdiklerini bildirdiler. Uygulama, farelere radyasyonla etkisiz hâle getirilmiş kök hücreler enjekte etmek ve ardından insanların tetanoz, hepatit B ve boğmaca için kullandıkları gibi bir takviye aşısı yapmak üzerine geliştirilmişti.

Böylece kök hücrelerin bağışıklık sistemini, normalde bağışıklık sistemi tarafından görülmeyen kanserlere saldırmaya hazır hâle getirmesi öngörülmüştü.⁸ Diğer bazı immünoonkolojik yaklaşımlar, daha da büyük gelişmelere gebe. Kanser hücrelerini öldürülebilecekleri şekilde açığa çıkaran PD-1 ve PD-L1 inhibitör tedavileri ve kişinin kendi immün T hücrelerinin işlenip tekrar kendisine enjekte edildiği kimerik antijen reseptörleri T-hücresi (CAR-T) tedavileri, birkaç sene öncesine kadar eve dönüp cenaze ve veraset işlemlerine başlamaları söylenen hastaların hayatını kurtarıyor. Bu hastaların bir kısmının yaşamla-
rında yeni bir sayfa açılıyor.

Bağışıklık sistemini kanser hücrelerini öldürmek için kullanabiliyorsak bunu yaşlı hücreler için de yapabiliriz. Bazı biliminsanları bununla ilgili çalışmalar yapıyorlar. Buck Yaşlanma Araştırma Enstitüsü'nden Judith Campisi ve Barcelona Üniversitesi'nden Manuel Serrano, yaşlanan hücrelerin, aynı kanser hücrelerinin yaptığı gibi, "Burada zombi hücresi yok," yazan küçük protein etiketleri sallayarak bağışıklık sistemini kandırdıklarının ve görünmez kaldıklarına inanıyor.

Campisi ve Serrano haklıysa, bu işaretleri ortadan kaldırmalı ve bağışıklık sistemine yaşlanan hücreleri öldürme becerisi vermeliyiz. Muhtemelen bundan yirmi-otuz yıl sonra, günümüz bebeklerini çocuk felci, kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı koruması için uygulanan tipik aşı programına, orta yaşlara geldiklerinde uygulanacak, yaşlanmayı önleyici aşı da eklenebilir.

İnsanlar, semptomlarını gidermek veya süreci yavaşlatmak yerine, yaşlanmayı önleyici aşılamanın mümkün olabileceğini ilk duyduklarında, "Tanrı rolünü oynadığımız" veya "Tabiat Ana'ya müdahale ettiğimiz" gibi endişelerini dile getirmekte tereddüt etmiyorlar. Belki dediklerinde haklılar ama bu durum sadece yaşlanma ile savaşan insanlara özgü değil. Tanrı'nın veya Tabiat Ana'nın bize verdiği her türlü hastalıkla savaşıyoruz. Bunu çok uzun zamandır yapıyoruz ve gelecekte de yapmaya devam edeceğiz.

Dünya, 1980’de çiçek hastalığının ortadan kaldırılmasını hak ettiği şekilde kutladı. Önümüzdeki birkaç on yılda gerçekleşeceğine inandığım, sıtmanın da aynı şekilde ortadan kaldırılmasıyla, küresel topluluğumuz bir başka kutlamaya hak kazanacak. Eğer şu an, dünyaya HIV’i alt etmek için bir aşı sunabilseydim, çok az insanın, en azından dürüst olanlar arasından, “doğayı doğal akışına” bırakmam gerektiği konusunda görüş bildireceğine inanıyorum. Bunlar, uzun zamandır hastalık olarak kabul ettiğimiz rahatsızlıklardır ve insanları yaşlanmanın da farklı olmadığına ikna etmenin biraz zaman alacağını kabul ediyorum.

Bu noktada, konuyu daha iyi anlamak için bir düşünce egzersizinin yardımcı olacağına inanıyorum: Los Angeles’a yaklaşan, altı yüz kişiyle tıkabasa dolu, çift katlı bir “Superjumbo” Airbus A380 uçağı hayal edin. Uçağın iniş takımları yok, sadece paraşütleri var. Kapılardan biri hariç hepsi sıkışmış durumda, bu yüzden yolcular havada teker teker tahliye edildiğinde paraşütle ülkenin en yoğun nüfuslu bölgesine dağılmış olacaklar.

Önemli bir şey daha var, yolcular hasta. Çok hastalar ve taşıdıkları hastalık son derece bulaşıcı. Hastalık, uyusukluk ve ağrılı eklemlerle başlıyor, sonra işitme ve görme kaybına neden oluyor. Kemiklerin cam bardaklar kadar kırılğanlaştığı, dayanılmaz derecede ağrılı bir kalp yetmezliği ve kurbanın kim olduğunu hatırlamayacağı şekilde beyin sinyali kaybı ile seyreliyor. İnsanların sağ kurtulabileceği bir hastalık değil ve ölüm neredeyse her durumda eziyetli.

Amerika Birleşik Devletleri’ne sadakatle geçirilmiş bir hizmet yaşamından sonra kendinizi Beyaz Saray’ın oval ofisindeki başkanlık makamında buldunuz. Telefonunuz çalıyor. Hastalık Kontrol Merkezi’nin bulaşıcı hastalıklar müdür yardımcısı, yolculardan birinin bile Los Angeles bölgesine paraşütle atlamasına izin verilirse on binlerce insanın öleceğini söylüyor. Konuşmasına, atlayacak her ilave yolcunun, öngörülen ölü sayısını katlayarak artıracığını da ekliyor.

Almacı yerine koyduğunuz anda telefon tekrar çalıyor. Diğer uçta, Genelkurmay Başkanı var. Altı ABD Hava Kuvvetleri F-22 *Raptor* savaş uçağının, Pasifik Okyanusu üzerinde daire çizen uçağı takip ettiğini söylüyor. Pilotların uçağı kilitlendiğini, füzelerinin uçağı vurmaya hazır olduğunu belirtiyor. Diğer yandan, uçağın yakıtı bitmek üzere. Yolcuların ve tüm Birleşik Devletler'in kaderi sizin vereceğiniz emirlere bağlı.

Ne yapardınız?

Bu tabii ki, felsefeci Philippa Foot tarafından ortaya atılan, daha fazla sayıda hayatı kurtarmayı amaçlayan rasyonel sosyal sorumluluğumuzu başkalarına zarar vermeme ahlaki görevimizle karşı karşıya getiren, karar ve tutumumuzu etkileyen faktörleri sorgulayan bir “vagon ikilemi” sorusu, bir etik karar verme deneyi. Aynı zamanda yaşlanma için kullanabileceğimiz bir metafor çünkü şüphesiz fark etmiş olacağınız gibi, yolcuların taşıdığı oldukça bulaşıcı hastalık, yaşlanmanın daha hızlı gelişen bir sürümünden başka bir şey değil.

Kitlesel salgın oluşturup insanları öldürebilecek bir hastalık fikri sunulduğunda, çok daha hafif belirtilerle seyretseler bile, çok azımız milyonların hayatını korumak için ürkütücü fakat zorunlu kararı almayıp altı yüz kişinin bulunduğu uçağı düşürme emrini vermekten kaçınılır.

Bunu aklınızda bulundurarak lütfen şu soru üzerinde düşünün: Hızlı gelişen bir yaşlanmanın milyonlarca insanı enfekte etmesini önlemek için yüzlerce insanın hayatını feda etmek zorundaysanız, hâlihazırda yeryüzündeki herkesin yaşamını etkileyen aynı hastalığı önlemek için neler yapmayı göze alırdınız?

Endişelenmeyin, önermek üzere olduğum şey aslında insan yaşamlarına mal olmayacak. Ne yüzlerce insanın kine ne onarcasına ne de tek bir insanın yaşamına. Ancak bu öneri, birçok insanın endişe verici bulacağı bir fikirle yüzleşmemizi gerektirecektir: Vücudumuzdaki her hücreye hızla bulaşacak ve bizi

genetiği değiştirilmiş organizmaya dönüştürecek bir virüsle kendimizi enfekte etmek fikriyle. Ancak bu virüs bizi öldürmeyecek, hatta tam tersi etki yapacak.

YENİDEN PROGRAMLANIN

Dünyanın değişik yerlerinde bulunan laboratuvar ve kliniklerde çalışılan, yaşlı hücrelere karşı aşılar, kalori kısıtlama taklitleri ve retrotranspozon baskılayıcılar, uzamış bir yaşamın olası yol haritalarıdır. Ama ya bunların hiçbirine ihtiyacımız yoksa? Ya yaşlanma saatini sıfırlayabilir ve hücrelerin kimliklerini kaybetmelerini ve birinci elden yaşlanmalarını önleyebilirsek?

Yaşlanmanın çözümü, hücresel yeniden programlama yani haritanın sıfırlanması olabilir. Örnek olarak, denizanalarının yeni jölemsi hücre üreten poliplerini yenilemek için küçük vücut parçalarını kullanması verilebilir.

Ne de olsa gençlikteki DNA haritası, yaşlandığımız zaman bile *daimi* olarak oradadır. Öyleyse hücrenin haritayı yeniden okumasını nasıl sağlayabiliriz? Burada DVD metaforuna dönmekte fayda var. Zamanla, normal kullanım sonucunda ve bazen hatalı kullanım nedeniyle, DVD gövdesindeki oyuklarda kodlanan dijital bilgiler, oluşan derin veya ince çizikler tarafından gizlenir. Bu durum, bilgilerin DVD oynatıcısı tarafından okunmasını zorlaştırır. Bir DVD, diski sarmal olarak çevreleyen gövdede yaklaşık elli kilometrelik veriyi barındırır. Bu nedenle, disk çizildiğinde belirli bir şarkının başlangıcını bulmak son derece zor hâle gelir.

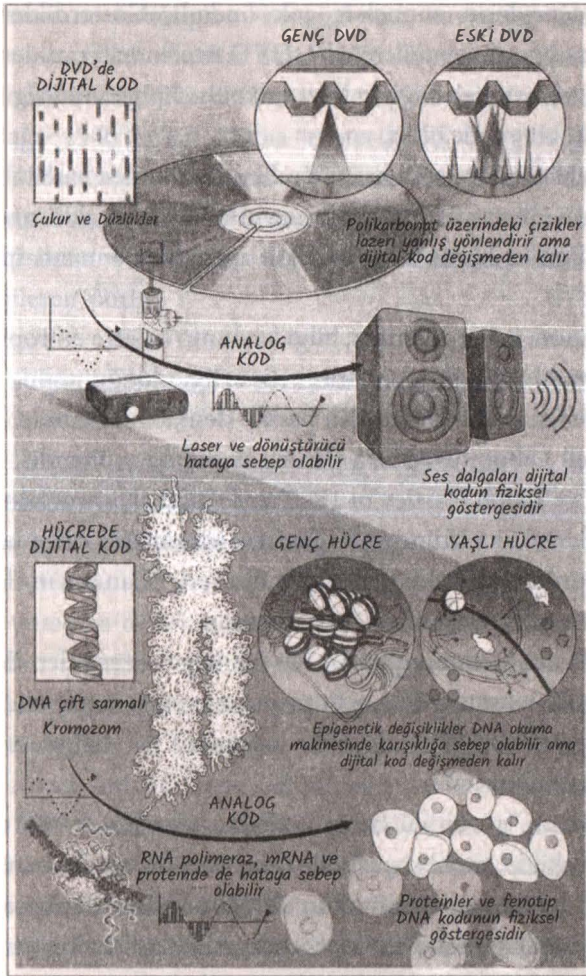
Bunun çok daha kötü bir versiyonu vücudumuzdaki eski hücreler için geçerlidir. Bir toz zerresinden on kat daha küçük bir hücrede paketlenmiş, bir buçuk metrelik DNA, yaklaşık olarak bir DVD ile aynı miktarda veriyi barındırır. Vücudumuzdaki tüm DNA'yı açıp uç uca ekleyebilseydik, güneş sistemimizin çapının iki katı kadar mesafeyi işgal ederdi. Basit

bir DVD'nin aksine, hücrelerimizdeki DNA nemlidir ve üç boyutlu olarak titreşir. Ve elli şarkı değil, 20.000'den fazla şarkı barındırır. Yaşlandıkça gen okumanın zorlaşmasına şaşmamalı, herhangi bir hücrenin ilk etapta doğru genleri bulması bile mucizevi bir şey.

Çizik bir DVD'yi aslına uygun olarak oynatmanın iki yolu vardır. İlk olarak, çiziklerin altındaki verileri ortaya çıkaracak daha güçlü bir lazere sahip, daha iyi bir DVD oynatıcı satın alabilirsiniz. İkincisi ve daha kolayı, bilgileri tekrar ortaya çıkarmak için diski cilalayabilir ve DVD'yi yenisi kadar iyi hâle getirebilirsiniz. Dış macunu emdirilmiş bir bez parçasının bu konuda çok işe yaradığını duymuştum.

Bir organizmaya gençliğini geri kazandırmak, DVD'yi dış macunu ile cilalamak kadar kolay olmasa da çizik DVD'yi yeni bir oynatıcıya yerleştirme yaklaşımı geçerli olabilir. Oxford Profesörü John Gurdon bunu ilk kez 1958'de kurbağa yumurtasının kromozomlarını yetişkin kurbağaninkiler ile değiştirip yaşayan kurbağa yavruları elde ettiğinde yaptı. Daha sonra, 1996'da, Ian Wilmut ve Edinburgh Üniversitesi'ndeki meslektaşları, koyun yumurtasının kromozomlarını bir meme hücresindekilerle değiştirdi. Sonuç, doğumu klonlamanın olası tehlikeleri hakkında harareti bir kamuoyu tartışması başlatan Dolly oldu. Tartışma, asıl önemli noktayı gölgede bıraktı: Yaşlı DNA, bilgiyi yeniden genç olmak için tutuyordu.

O zamandan bu yana o tartışma sona erdi. Bugün dünyanın başka öncelikleri var. Klonlama, artık çiftlik hayvanları, yarış atları ve hatta evcil hayvanlar üretmek için rutin olarak yapılıyor. 2017'de, 40.000 Dolarlık "pazarlık sonrası" fiyatına bir köpek klonu sipariş edebildiniz. Hatta Barbra Streisand'ın kıvrık tüylü *Coton de Tulear* cinsi sevgili Sammie'sini klonlarken yaptığı gibi iki klon siparişi verebildiniz.⁹ Gerçekte, Sammie öldüğünde insan yaşında yetmiş beşe denk gelen on dört yaşındaydı ve bu yaşta bağışlanan hücreler klonları hiç etkilemedi.



ANALOG OLDUĞUMUZ İÇİN YAŞLANIYORUZ. Yaşlanmanın Bilgi Teorisi'ne göre, hücrelerimiz gençlik bilgilerimizi kaybettiği için hastalıklara açık hâle geliyoruz ve yaşılanıyoruz. DNA, bilgileri dirençli bir format olan dijital hâlde depolar. Halbuki epigenom bilgiyi analog formatta depolar ve bu nedenle epigenetik "gürültüye" yatkındır. 1990'lardan kalma bir DVD oynatıcı, buna güzel bir örnektir. Bilgi dijital olmasına rağmen okuyucu analogdur. Yaşlanma, disk üzerindeki çiziklerin artmasına benzer, bu nedenle bilgiler artık doğru bir şekilde okunamaz. Cılamız nerede?

Bu deneylerin sonuçları çok önemli. Gösterdikleri şey, *yaşlanmanın sıfırlanabileceğidir*. DVD üzerindeki çizikler gide-rilebilir ve orijinal bilgiler kurtarılabilir. Epigenomik gürültü, tek yönlü bir yol değildir.

Ama klonla dönüşmeden, vücudu nasıl yeniden başlatabiliriz?

Claude Shannon'ın 1948'de yayınladığı, veri aktarımı sıra-sında bilginin korunması ile ilgili makaleler önemli ipuçları sağladı.¹⁰

Shannon, soyut anlamda, bilgi kaybının basitçe entropide bir artış veya bir mesajı çözmenin belirsizliği olduğunu öne sürdü ve fikirlerini desteklemek için parlak denklemler sundu. Çalış-ması, Bell Laboratuvarı'nda görevli başka iki mühendis, Harry Nyquist ve Ralph Hartley'in 1920'lerde bilgi aktarımı konusun-da bilgilerimizi kökünden değiştiren matematik çalışmalarına dayanıyordu. "İdeal kod" ile ilgili fikirleri, Shannon'ın iletişim teorisinin gelişimi için çok önemliydi.

1940'larda Shannon, gürültülü bir kanal üzerinden iletişim konusunda takıntılıydı; bilginin, bu ortamda mesaj alıcısı ta-rafından yeniden yapılandırılması gereken bir dizi olası mesaj olduğuna inanıyordu.

Shannon, "gürültülü kanal kodlama teorisi"nde son derece zeki bir şekilde, kanal kapasitesini aşmadığınız sürece neredeyse hatasız bilgi iletmenin mümkün olduğunu gösterdi. Ancak veri miktarı kanal kapasitesini aşar veya genellikle analog verilerde başımıza geldiği gibi gürültüye maruz kalırsa, mesajın alıcıya ulaşmasını sağlamanın en iyi yolu, bir yedek veri setini depo-lamaktır. Bu şekilde, bazı birincil veriler kaybolrsa bile, bir "göz-lemci" orijinal mesajı kurtarmak için bu "düzeltici verileri" bir "düzeltme cihazına" gönderebilir. Aslında internet böyle çalışır. Veri paketleri kaybolursa iletim kontrol protokolü ve internet protokolü (TCP/IP) sayesinde kurtarılırlar ve çok kısa süre son-ra yeniden gönderilirler.

Shannon'ın dediği gibi, "Bu gözlemci, kurtarılan mesajdaki hataları not eder ve alıcının hataları düzeltmesini sağlamak için bir 'düzeltme kanalı' üzerinden verileri alıcı noktaya iletir".

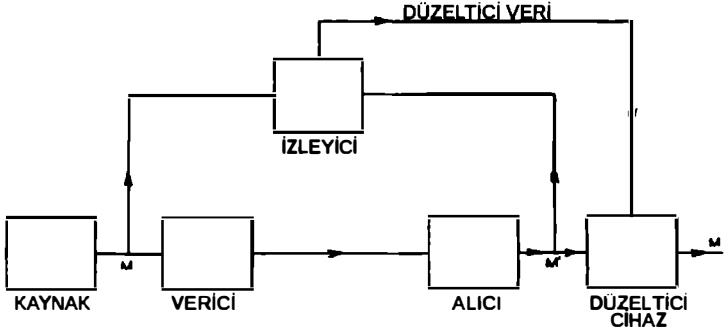
Kulağa 1940'lardan kalma ezoterik bir dil gibi gelse de 2014'te, Shannon'ın "İletişimin Matematiksel Teorisi"nin "Yaşlanmanın Bilgi Teorisi" ile benzer olduğu kafama dank etti.

Shannon'ın şemasında, biyolojide benzerleri olan birkaç farklı bileşen vardır:

- Bilginin "kaynağı" ebeveynlerinizden gelen yumurta ve spermdir.
- "Verici" epigenomdur, analog bilgileri uzay ve zamanda iletir.
- "Alıcı" gelecekteki bedeninizdir.

Bir yumurta döllendiğinde, epigenetik bilgiler yani biyolojik "radyo sinyalleri" gönderilir. Bu bilgiler, bölünen hücreler arasında ve zaman boyunca iletilirler. Her şey yolunda giderse, yumurta sağlıklı bir bebeğe ve sonunda sağlıklı bir ergene dönüşür. Ancak ardışık hücre bölünmeleri ve hayatta kalma devresinin DNA hasarına aşırı tepki vermesiyle, sinyal giderek daha gürültülü hâle gelir. Sonunda, alıcı yani seksen yaşına gelmiş olan vücudunuz, orijinal bilgilerin çoğunu kaybeder.

Yeni bir kurbağa yavrusunu veya bir memeliyi, yaşlısından klonlamanın mümkün olduğunu biliyoruz. Her ne kadar epigenetik bilginin çoğu, epigenetik gürültünün engellemesi sonucunda yaşlılıkta kaybolda da bir yerlerde hücreye nasıl yenileneceğini söyleyen bilgiler olmalıdır. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan bu temel bilgi, vücuda nasıl yeniden gençleşebileceğini söyleme yeteneğine sahiptir. Bu yetenek, orijinal verilerin yedeklenmesine eşdeğerdir.



Şekil 8 Düzeltici bir sistemin şeması

CLAUDE SHANNON'IN 1948 TARİHLİ, VERİ İLETİMİ ESNASINDA KAYBOLAN BİLGİNİN GERİ KAZANILMASI İLE İLGİLİ ÇÖZÜMÜ, CEP TELEFONLARININ VE İNTERNETİN ÖNÜNÜ AÇTI. Yaşlanmanın geri döndürülmesinin çözümü de burada olabilir.

Kaynak: C. E. Shannon, "İletişimin Matematiksel Teorisi" *Bell System Technical Journal* 27, no. 3 (Temmuz 1948): 379-423 ve 27, no. 4 (Ekim 1948): 623-66.

Bildiğimiz şekliyle yaşlanmayı sona erdirmek için, Shannon'a göre, bir sinyal gürültüyle engellenmiş olsa bile geri yüklenebilmesi için gereken üç şeyi daha bulmamız gerekiyor:

- Orijinal verileri kaydeden bir "gözlemci"
- Orijinal "düzeltme" verileri
- Orijinal sinyali geri yüklemek için bir "düzeltme cihazı"

Sonunda biyolojik düzeltme cihazını bulmuş olabileceğimize inanıyorum.

2006'da Japon kök hücre araştırmacısı Shinya Yamanaka, düzinelerce gen kombinasyonunu test ettikten sonra dörtlü bir setin (Oct4, Klf4, Sox2 ve c-Myc) yetişkin hücrelerin iPSC olarak

da bilinen pluripotent kök hücrelere dönüşmesini sağlayabileceğini dünyaya bildirdi. iPSC hücreleri, başka herhangi bir hücre türüne dönüşmesi sağlanabilen olgunlaşmamış hücrelerdir. Bu dört gen, embriyonun gelişimi boyunca hücreleri Waddington Haritası'nda hareket ettiren diğer tüm gen setlerini kontrol eden güçlü kopyalama faktörlerini kodlar. Bu genler şempanze, maymun, köpek, inek, fare, sıçan, tavuk, balık ve kurbağa gibi çok hücreli canlı türlerinde bulunur. Yamanaka, bir petri kabında, hücresel yaşlanmanın tam olarak geriye döndürülebilir olduğunu gösteren keşfi ile John Gurdon ile birlikte 2012'de Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazandı. Günümüzde, bu dört gene, Yamanaka faktörleri diyoruz.

İlk bakışta, Yamanaka'nın deneyleri kulağa havalı bir laboratuvar hilesi gibi gelebilir. Ancak u deneyin yaşlanmaya olan etkileri çok yönlü ve derin. Sadece deney kaplarında üretilen ve hastalara nakledilebilen tamamen yeni kan hücreleri, doku ve organ topluluklarının üretiminin önünü açtığı için de değil.

Tanımladığı şeyin, Gurdon'un kurbağa yavrularında gördüğü sıfırlama anahtarı yani biyolojik düzeltme cihazı olduğuna inanıyorum.

Önceleri üzerinde çok kafa yordüğüm ve öğrencilerimin şimdi laboratuvarında gösterdiği gibi, bunları ve diğer anahtarları sadece petri kaplarında hücrelerimizi sıfırlamak için değil, aynı zamanda tüm vücudun epigenetik haritalarını sıfırlamak için de kullanabiliriz. Mesela, bilyeleri ait oldukları vadilere geri götürebilir ve sirtuinleri geldikleri yere geri gönderebiliriz. Yaşlanma boyunca kimliklerini kaybeden hücreler gerçek benliklerine geri döndürülebilir. Tüm bunlar, bulmaya çabaladığımız DVD cilasıdır.

Yeniden programlama faktörleri uygulayarak farelerin gençlik epigenomunu restore etme konusunda her hafta ilerleme kaydediyoruz. Keşif hızımız baş döndürücü. Uzun bir gece

uykusu, ben ve laboratuvar arkadaşlarım için gittikçe hayal hâline geliyor.

1990'larda, insanlara gen nakletmenin güvenilirliği ile ilgili büyük endişeler vardı. Ancak hızla artan sayıda onaylanmış gen tedavisi ürünleri ve devam etmekte olan yüzlerce klinik araştırma var. Örneğin, körlüğe sebep olan *RPE65* mutasyonuna sahip hastalar, artık enjekte edildiğinde retinayı enfekte edip sonsuza kadar fonksiyonel *RPR65* geni sağlayan güvenli bir virüs ile tedavi edilebilir.

Vücutta hücresel yeniden programlamanın ilk olarak gözdeki glokom ve maküler dejenerasyon gibi yaşa bağlı hastalıkları tedavi etmek için kullanılacağını tahmin ediyorum. (Göz, immünolojik açıdan izole olduğu için gen tedavilerini denemek için tercih edilen organdır). Şayet tedavi tüm vücutta uygulanacak kadar güvenliyse ki laboratuvarımdaki uzun süreli fare çalışmaları bunun bir gün mümkün olabileceğini söylüyor, aşağıdaki senaryo geleceğimiz olabilir:

Otuzlu yaşlarda, özel olarak tasarlanmış adeno ailesinden bir virüs (AAV) içeren üç enjeksiyonluk, bir haftalık bir bağışıklama kürü alırsınız. Bu aşılama, rutin grip aşısından çok daha hafif bir bağışıklık tepkisine neden olur. 1960'lı yıllardan beri biliminsanları tarafından bilinen virüs, yayılmaması veya hastalığa neden olmaması için modifiye edildi. Virüsün değiştirilmiş versiyonunun taşıyacağı şey, içinde Yamanaka faktörlerinin bir kombinasyonu da olabilecek az sayıda gen ve hap şeklinde alınabilen bir antibiyotik olan doksisisiklin gibi iyi tolere edilebilen bir molekülle çalışır hâle gelen, arıza korumalı bir anahtar olacaktır.

O noktada hiçbir şey genlerinizin çalışma biçimini değiştirmez. Muhtemelen kırklı yaşlarınızın ortalarında, yaşlanmanın etkilerini görmeye ve hissetmeye başladığınızda, size bir aylık doksisisiklin tedavisi uygulanacak. Böylece, yeniden programlama genleriniz devreye girecek.

Süreç içinde yapacağınız tek şey, bir ev biyotarayıcısına bir damla kan koymanız veya sistemin beklediği gibi çalıştığına emin olmak için doktora muayeneye gitmenizdir. Hepsi bu. Bir sonraki ay, Waddington'ın bilyeleri gençlik zamanlarınızda bulundukları yere geri gönderildikçe, vücudunuz bir gençleşme sürecinden geçer. Gri saçlar kaybolur. Yaralar daha hızlı iyileşir. Kırıksıklıklar kaybolur. Organlar kendilerini toparlar. Daha hızlı düşünür, daha yüksek perdeli sesleri duyar hâle gelir ve artık bir menüyü okumak için gözlüğe ihtiyaç duymazsınız. Vücudunuz kendini yeniden genç hissederek.

Benjamin Button gibi önce otuz beş yaşında hissederdiniz. Sonra otuz. Sonra yirmi beş.

Ama Benjamin Button'ın aksine, yirmi beş yaş duracağınız sınırdır. Doksisisiklin kullanmaya devam etmezsiniz. AAV çalışmaz hâle gelir. Yamanaka faktörleri sessiz kalır. Biyolojik, fiziksel ve zihinsel olarak birkaç on yıl gençleşirsiniz ama tüm bilginizi, bilgeliğinizi ve anılarınızı korursunuz.

Bu sayede yeniden genç olacaksınız, sadece genç görünmekle kalmayacak, gerçekten gençleşeceksiniz. Önünüzdeki birkaç on yılı, orta yaşın sebep olduğu ağrılardan ve sancılardan mustarip olmadan, kanser ve kalp hastalığı riskinden uzak yaşama şansına sahip olacaksınız. Ve sonra, gri saçların tekrar kendisini göstereceği birkaç on yıl geçtikten sonra, başka bir doksisisiklin döngüsü başlatacaksınız.

Biyoteknoloji bu hızla ilerlerken ve hücreleri yenileştiren faktörleri nasıl değiştireceğimizi öğrendikçe, virüs kullanmaktan uzaklaşabilir ve sadece bahsettiğimiz bu aylık hapları kullanabiliriz.

Bahsettiklerim bilimkurgu gibi mi geliyor? Çok uzak bir gelecekte olması muhtemel bir şey gibi? Açık konuşayım: Öyle değil.

Barcelona'daki Biyotıp Araştırma Enstitüsü Hücresel Plastisite ve Hastalık Laboratuvarı'nın lideri Manuel Serrano ve San

Diego'daki Salk Biyolojik Araştırma Enstitüsü'nden Juan Carlos Izpisua Belmonte, doksisinil enjeksiyonu ile çalışır hâle getirilebilecek, doğuştan tüm Yamanaka faktörlerine sahip fareler tasarladılar. Şimdilerde çok bilinirlik kazanan 2016 tarihli bir çalışmada Belmonte, LMNA diye bilinen, normalden erken yaşlanan bir fare ırkının Yamanaka faktörlerini, ömürleri boyunca haftada sadece iki gün tetikledi. Fareler, tedavi uygulanmayan kardeşlerine kıyasla daha genç kaldılar ve %40 daha uzun yaşadılar.¹¹ Aynı çalışmada, normal yaşlı farelerin cilt ve böbreklerinin de daha çabuk iyileştiğini gösterdi.

Ancak Yamanaka tedavisi oldukça toksikti. Belmonte aşırıya kaçıp farelere birkaç gün daha antibiyotik verseydi fareler ölerdi. Serrano bunun dışında, bilyeleri haritanın çok daha yukarısına iteklediğimizde, dört gen kombinasyonunun, saç, kas veya kemik gibi çeşitli doku türlerinden oluşan kötü görünümlü tümörler olan teratomları tetikleyebileceğini de göstermişti. Açıkçası, bu teknoloji henüz sahneye çıkmaya hazır değil. En azından şimdilik. Ancak, Waddington bilyelerini güvenli bir şekilde kontrol edebilmeye, tam olarak orijinal vadilerine geri dönmelerini ve kansere sebep olacakları dağın tepesine çıkmamalarını sağlamaya her geçen gün daha fazla yaklaşıyoruz.

Tüm bunlar devam ederken laboratuvarım, ICE fare deneylerinin başarılarının rehberliğinde, epigenetik yaşlanmayı geciktirmenin ve tersine çevirmenin yollarını arıyordu. Notch geni, Wnt, dört Yamanaka faktörü gibi pek çok farklı yaklaşım denedik. Bazıları işe yarar gibi oldu ama çoğu tümör hücrelerine dönüşüyordu.

2016 yılında bir gün, iki yıl boyunca eski hücrelerin tümör hücrelerine dönüşmeden tersine yaşlanmasını sağlamak konusunda herhangi bir başarı elde edemedikten sonra, parlak öğrencilerimden Yuancheng Lu ofisime geldi ve pes etmeye yakın olduğunu söyledi. Son çare olarak, teratomların olası nedeni

olan *c-Myc* genini deneyden çıkarmayı düşündüğünü söyledi. Ben de bunu yapması için onu cesaretlendirdim.

Farelere Yamanaka faktörlerinden sadece üçünü ihtiva eden viral bir paket verdi. Genleri farelere verdikten sonra doksisisiklin kullanarak onları çalışır hâle getirdi ve tüm farelerin hastalanmasını veya ölmesini bekledi. Ama böyle bir durum olmadı. Fareler tamamen sağlıklıydı. Aylar süren takipten sonra ortaya herhangi bir tümör de çıkmadı. İkimiz için de çok büyük bir sürpriz oldu.

Yuancheng, bu farelerin daha uzun yaşayıp yaşamadığını görmek için bir yıl daha beklemek yerine, yaşlanmayı tersine çevirmeyi ve gençleşmeyi test etmenin başka bir yolu olarak, farenin optik sinirini kullanmayı önerdi. Bu konuda şüphelerim vardı.

“Bunun işe yarayacağı konusunda fazla iyimser değilim,” dedim ona. “Yeni doğmuş bir bebek söz konusu değilse, optik sinirler yeniden oluşmaz.”

Vücudumuz genelinde sinir sinyallerini ileten karmaşık hücre ve lif ağı, iki değişik yapıdadır: periferik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi. Kol ve bacaklarımızdaki periferik sinirlerin çok çok yavaş da olsa yeniden oluşabileceğini uzun zamandır biliyoruz. Diğer taraftan, optik sinirler ve omurilik gibi merkezi sistem sinirleri asla yeniden gelişemez. Merkezi sinir sistemini bir dereceye kadar yenileyebilecek yeni tedaviler öneren, gelenekçi olmayan biliminsanları bile genellikle belirgin yenilenme potansiyeli konusunda ihtiyatlı davranırlar. Gözdeki glokomu ve omurilikteki hasarı tersine çevirmeyi amaçlayan onlarca yıllık çalışma, realitede bu konudaki umutları yeşertecek olumlu hiçbir ivme kazanamadı.

Yuancheng’e, “Biyolojide çözülmesi en zor problemi seçtin”, dedim.

“Ama”, diye yanıtladı, “eğer bu sorunu *çözebilirsek...*”

Farelerde yaşlanmanın tersine çevrilme etkisini ölçmenin binlerce yolu olsa da son başarılarından etkilenen Yuancheng, “Ya büyük oyna ya da evine dön”, kararı aldı. Hoşuma gitti.

“Kimse risk almadan dünyayı değiştiremez,” dedim ona. “Git dene.”

Birkaç ay sonra bir mesaj içinde gelen görüntüler nefesimi kesti. O kadar ki gördüklerimin gerçekliğinden emin olmam gerekiyordu.

Hemen Yuancheng’i aradım. “Gördüğümü sandığım şeyi mi görüyorum?”

“Belki”, diye cevapladı. “Ne görüyorsun?”

“Geleceği”, dedim.

Yuancheng derin bir rahatlama sesi çıkardı. “David”, dedi, “bir saat önce başarısız olacağımı düşündüm.”

Araştırmacılar için şüphe kötü bir şey değildir. Şüphe, yaptıklarınızın nasıl sonuçlanacağını bilmeden kendinizi cüretkâr şeyler yapmaya zorlamanın son derece normal ve insani sonucudur.

Ama o gün işler yolunda gidiyor gibiydi. Yuancheng’in bana gönderdiği ilk mesajdaki görüntü turuncu, parlayan bir denizanasına benziyordu. Başı en tepede, farenin gözünün oturduğu yerdeydi, oradan beyine doğru, aşağıya uzanan uzun kamçıları görünüyordu. İki hafta önce, Yuancheng ve çalışma arkadaşları, optik siniri göz çıkışından birkaç milimetre ötede bir cımbızla sıkıştırarak beyne doğru ilerleyen hemen tüm aksonların, yani nöron kuyruklarının ölmesine sebep olmuştu. Gözün içine, yaşayan sinir hücrelerinin tuttuğu turuncu bir floresan boya enjekte ettiler. Böylece, Yuancheng mikroskop ile ezilme bölgesinin aşağısına baktığında orada parlayan sinirler yoktu, sadece bir yığın ölü hücre kalıntısı gördü.

Gönderdiği bir sonraki resim, ezilmeden sonra yeniden programlama virüsünün aktive olduğunun örneğiydi. Ölü hücreler yerine, uzun ve sağlıklı kamçılardan oluşan bir ağ, beyne

bağlanmak için yollarını buluyorlardı. Tıp tarihinde sinir hücreleri geliştirmenin en büyük örneğiydi ve Yuancheng henüz başlıyordu.

Gerçekte hiç kimse, yeniden programlamanın bu kadar iyi çalışmasını beklemiyordu. Normalde, çalışmanın başarı şansını artırmak için herkesin yaptığı gibi, bir aylık deney fareleri seçilmişti. Ancak Yuancheng, Harvard Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde Profesör Zhigang He'nin laboratuvarında çalışan yetenekli çalışma arkadaşları ile birlikte, yeniden programlama işlemini on iki aylık orta yaşlı farelerin hasarlı optik sinirleri üzerinde test etti. Ve bunların sinirleri de yenilendi.

Bu kitabı yazarken, normal yaşlı farelere görme becerisini geri kazandırdık.

Fareler on iki aylık olduklarında görme yetenekleri önemli ölçüde azalır. Harvard'daki Massachusetts Göz ve Kulak Hastanesi'nden Bruce Ksander ve Meredith Gregory-Ksander, açıkça bunun farkındaydılar. Retinadaki sinir uyarılarında kayıp vardır ve yaşlı farelere hareket eden çizgiler gösterildiğinde kafalarını eskisi kadar sık hareket ettirmezler çünkü onları görmezler.

"David, itiraf etmeliyim," dedi Bruce, "bu yeniden programlama işinin normal yaşlanmış gözlerde çalışmasını asla beklemiyordum. Denemek için gösterdiğin heyecan hatırına virüsünü test ediyordum sadece".

Ksander'in bir önceki sabah gözlemlediği sonuç, araştırma hayatının en heyecan verici günüydü: OSK yeniden programlama virüsümüz, farenin görme yetisini geri kazandırmıştı.

Birkaç hafta sonra Meredith, yeniden programlamanın göz içi basıncının artışı sonucu oluşan glokomun neden olduğu görme kaybını da tersine çevirdiğini gösterdi.

"Ne keşfettiğimizin farkında mısınız?" diye sordu Bruce. "Diğer herkes glokomun ilerlemesini yavaşlatmak için çalışıyor. Bu tedavi, *yeniden* görmeyi sağlıyor!"

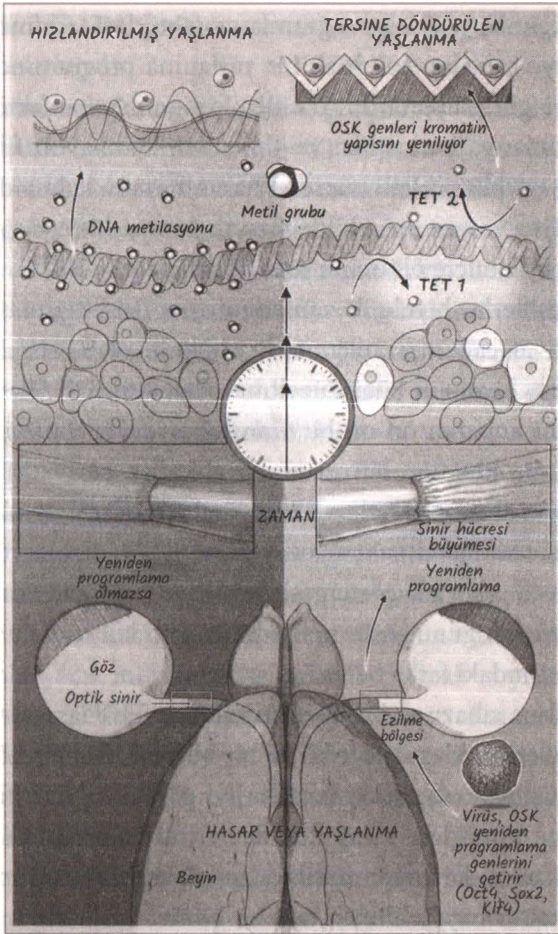
Şayet vücuttaki yetişkin hücreler, hatta yaşlı sinirler bile, genç bir epigenoma dönmek için yeniden programlanabiliyorsa, genç olmak için gereken bilgilerin tamamı kaybolamaz. TCP/IP'nin hücresel eşdeğerlerini kullanarak epigenomu sıfırlamak için Yamanaka faktörleri tarafından erişilebilen ve yetişkinlik boyunca saklanan bir düzeltme verileri deposu olmalıdır. Bu depoda yedek veri setleri veya moleküler belirteçler bulunmalıdır.

Bu gençlik belirteçlerinin ne olduğu konusunda hâlâ emin değiliz. Horvath Saati diye anılan, bir organizmanın yaşını tahmin etmek için kullanılan, DNA üzerindeki metil etiketleri olabilirler. Ya da farklı bir şey olabilirler; bir protein, RNA veya hatta henüz keşfedemediğimiz, DNA'ya bağlanmış yeni bir kimyasal. Ancak neden yapılmış olurlarsa olsunlar, hücrelerin yaşam boyunca muhafaza ettikleri, yeniden başlatma özelliğini yöneten temel düzeltme verileri oldukları için çok önemlidirler.

Gençken orijinal sinyalin ne olduğunu kaydeden gözlemciyi de bulmamız gerekiyor. Bu sadece DNA metilasyonu olamaz çünkü metilasyon, yeniden programlanan hücrelerin nasıl bazı metil işaretlerine odaklanmayı bildiklerini ve aynı DVD'deki çiziklerin hücre karşılıkları gibi, yaşlanma sırasında birikenleri nasıl ayıkladıklarını açıklayamıyor. Sorunun cevabı, belki uzmanlaşmış bir histon, belki bir transkripsiyon faktörü veya rahim içinde gelişirken metillenmiş DNA'ya tutunan ve orijinal bilgiyi onarmak için düzeltme cihazından sinyal gelene kadar seksen yıl orada kalan bir proteindir.

Claude Shannon'ın söylemiyle düzeltme cihazı, OSK genleriyle hücreleri enfekte ettiğimizde çalışır hâle gelir. Hücre bir şekilde gözlemciyle nasıl iletişim kuracağını bilir ve düzeltme verilerini kullanarak orijinal sinyali genç bir hücreninkiymiş gibi eski hâline döndürür.

Yuancheng için yeni sinirler geliştirmek ve görme yetisini geri kazandırmak yeterli değildi. Hasarlı nöronların DNA'sı



EPİGENETİK YENİDEN PROGRAMLAMA, OPTİK SİNİRLERİN YENİDEN GELİŞMESİNİ SAĞLAR VE YAŞLI FARELERİN GÖRME YETENEĞİNİ GERİ KAZANDIRIR.

Yaşlanmanın Bilgi Teorisi, görme kaybının mutasyonlar sırasında oluşan, genetikten ziyade epigenetik bilgi kaybı olduğunu öngörür. Fareler, Oct4, Sox2 ve Klf4 adı verilen yeniden programlama genleri ile enfekte edilirler. Böylece, hücrelerin yaşlanması, DNA'daki doğru metil etiketlerini kaldıran TET enzimleri tarafından tersine çevrilir, yaşlanma saati tersine işlemeye başlar ve bu süreç hücrelerin yenidoğanlar gibi hayatta kalmalarını ve büyümelerini sağlar. Enzimlerin, hangi etiketlerin gençlikle ilgili olduğunu nasıl bildikleri hâlâ bir muamma. Bu muammanın çözülmesi, Claude Shannon'ın orijinal verileri elinde tutan "gözlemci"si bulmaya eşdeğerdir.

incelendiğinde, yeniden programlama faktörleri tarafından engellenmeye çalışılan çok hızlı bir yaşlanma programından geçiyor gibi görünüyordular. Yeniden programlama faktörlerini alan nöronlar yaşlanmadılar ve ölmediler. Radikal bir fikir olsa da çok mantıklı; şiddetli hücresel hasar, hayatta kalma devresini engelliyor ve saat bir şekilde tersine dönmedikçe yaşlanmayı hızlandırarak hücre ölümüne yol açıyor.

Bu keşiflerle, biyolojik zamanı neyin ilerlettiğini ve onu nasıl geri alacağımızı anlamanın eşiğinde olabiliriz. Deneylerimizden, biyolojik bilgi düzeltme cihazının, DNA'dan metil etiketlerini koparan on-on bir translokasyon enzimleri (TET) gereksinimi olduğunu biliyoruz. Bu etiketler, Horvath Yaşlanma Saatinin akışını işaretleyen kimyasal etiketler ile aynıdır. Bu benzerlik, tesadüf olmaktan uzaktır ve DNA metilasyon saatinin sadece yaşın bir göstergesi değil, aynı zamanda onun bir kontrolörü olduğunu gösterir. Bu durum, bir kol saati ile fiziksel zaman arasındaki farka benzer.

Düzeltilme cihazının bir bileşeni rolünde TET'ler, genomdan tüm metilleri ayıklayamaz çünkü bu bir hücreyi ilkel bir kök hücreye dönüştürür. Ayıklayıcı, daha iyi görebilen yaşlı farelerimiz yerine tümörlere sahip kör farelerimiz olurdu. TET'lerin orijinal olanları korurken nasıl sadece daha yeni olan metilleri ortadan kaldırmayı bildikleri tam bir bilmece.

TCP/IP bilgi kurtarma sisteminin biyolojik eşdeğerinin tam olarak ne olduğunu anlayabilmek, muhtemelen çok sayıda laboratuvar çalışmasının yer alacağı bir diğer on yıl gerektirecek. Ancak mekanizma ne olursa olsun, geri döndürülmesi mümkün olmayan görme yeteneği geri kazandırılıyor ve yeniden oluşması mümkün olmayan hücreler yeniden büyüyor.

Yaşlanmayı ve yaşa bağlı hastalıkları yüzde sadece birkaç oranında yavaşlatmaya çalışan onlarca yıllık araştırmalarla karşılaştırıldığında, yeniden programlama işi nispeten daha hızlı ve

kolay yürüdü. Tek gereken, cesur bir fikir ve geleneksele karşı çıkma cesaretiydi.

En azından, gelecek çok ilginç görünüyor. Vücudumuzdaki onarılması en zor alanları onarabilir ve yenilenmesi en zor hücreleri yeniden oluşturabilirsek vücudumuzun ihtiyaç duyduğu herhangi bir hücre türünü yeniden üretemememiz için hiçbir neden yok. Bu, yeni omurilik yaralanmalarını onarmak anlamına gelebileceği gibi, aynı zamanda vücudumuzda yaşlanma ile hasara uğrayan, karaciğerden böbreğe, kalpten beyne kadar diğer doku türlerinin yeniden oluşturulması anlamına da gelebilir. Bu durumda hiçbir şey olanaksız değil.

Şimdiye kadar, bir yıl boyunca üzerlerinde aktif olarak çalışılan üç Yamanaka gen birleşiminin farelerde güvenli olduğu görünüyor. Yine de hâlâ yapılacak çok iş var. Cevaplanmamış birçok soru var: Birleşimi, tüm hücrelere uygulayabilir miyiz? Sonunda kansere neden olur mu? Hücrelerin dinlenmesine izin vermek için genleri açık mı tutmalıyız yoksa kapatmalı mıyız? Bu, bazı dokularda diğerlerinden daha iyi mi çalışır? Kalp hastalığını önlemek amacıyla kolesterolü kontrol altında tutmak için statin kullandığımız gibi, orta yaşlı insanlara hastalanmadan önce bu genler verilebilir mi?

Yaşlanma araştırmalarında bir sonraki evrenin hücresel yeniden programlama olduğuna dair şüphem yok. Günün birinde, OSK faktörlerinin veya TET'lerin etkinliğini stimüle eden ilaçlarla hücreleri yeniden programlamak mümkün olabilir. Göründüğünden çok daha kolay olabilir. C vitamini ve kalori kısıtlaması ile mitokondride yapımı artan alfa-ketoglutarat gibi doğal moleküller, TET enzimlerini stimüle eder. Bu, yuvarlak solucanlara verildiğinde, onların yaşam sürelerini de artırır.

Şimdilik en iyi olasılık gen terapisi.

Etkisi büyük olabileceğinden, bu teknolojinin etliğini tartışmaya şimdi, kapımıza dayanmadan önce başlamalıyız. İlk soru,

bu teknolojiyi kimlerin kullanmasına izin verilmesi gerektiğidir? Seçilmiş birkaç kişi mi? Zenginler mi? Çok hasta olanlar mı? Doktorlar, ölümcül hastalıklarının son aşamasında olan kişilere denemeleri için izin vermeli mi? Yüz yaşın üzerindeki insanlara ne dersiniz? Veya seksen? Veya altmış? Ödül ne zaman riskten ağır basar?

Doksanlı ve yüzlü yaşlarında, bedenleri yaşlanma hastalığı nedeniyle dağılmış ama bu tarz deneylere katılmaya gönüllü, sağlam fikirli, cesur bir insan ordusu var. Gittikçe artan kırılğanlık ve acıyla tanımlanabilecek birkaç ilave yıl için o yılları daha iyi geçirmek, bunun için değilse en azından çocuklarına, torunlarına, hatta torunlarının çocuklarına daha uzun, daha sağlıklı bir hayat şansı sunabilmek için bu şansı kullanmak isteyecek büyük bir kalabalıktan bahsediyorum. Sonuçta kaybedecekleri ne var ki?

Yeniden programlama, hastalık önleme amaçlı kullanım için yeterince güvenli hâle gelirse, teknolojiyi etik kurallara oturtmak çok daha zor hâle gelir. Hangi yaşta verilmeli? Antibiyotik aktivatörü veya yeniden programlama reçete edilmeden önce bir hastalığın ortaya çıkmasını mı beklemeliyiz? Ana akım doktorlar yardım etmeyi reddederse, insanlar yurtdışına mı gitmeli? Teknoloji sağlık maliyetlerinde anlamlı bir tasarruf sağlarsa, kullanımı zorunlu kılmalı mıyız?

Ve çocukların daha uzun, daha sağlıklı hayatlar yaşamalarına yardımcı olabilirsek bunu yapmak için ahlaki bir yükümlülüğümüz var mı? Yeniden programlama teknolojisi, bir çocuğun gözünü onarmaya veya bir omurga hasarının iyileşmesine yardımcı olabilecekse, genler bir kaza meydana gelmeden önce kişiye uygulanmalı mı? Ambulansta bir damla antibiyotik ile başlayacak şekilde genler, anında aktif olacak hâlde hazır tutulmalı mı?

Çiçek hastalığı gezegenimize geri dönecek olsaydı, çocuklarını aşılamayı reddeden ebeveynler toplumdan dışlanırdı. Yaygın

bir çocukluk hastalığının güvenli ve etkili tedavisi mevcutken, bunu çocuklarının hayatını kurtarmak için kullanmayan ebeveynler, *parens patriae* doktrini hükmünce çocukları üzerindeki velayetlerini kaybedebilirler.

Her insan özgürce yaşlanma hürriyetine sahip olmalı mı? Yoksa bu seçim, çoğu durumda aşı kararları verilirken olduğu gibi, hem bireylerin hem de insanlığın iyiliği için mi yapılmalıdır? Gençleştirilmeyi tercih edenler, etmeyenlerin yerine ödeme yapmaya devam etmek zorunda kalır mı? Vaktinden önce aile bireylerine yük olacağını bildiğin hâlde gençleştirilmeyi kabul etmemek ahlaki açıdan yanlış mı?

Bunlar bugün teorik sorular ama muhtemelen bu durum uzun sürmeyecek.

Çinli araştırmacı He Jiankui, 2018'in sonlarında, dünyanın ilk genetiği değiştirilmiş çocuklarının yaratılmasına yardımcı olduğunu bildirdi. Doğan ikiz kızlar, bilim çevrelerinde “tasarımlanmış bebek” yapmak için genlerle oynamanın etiği hakkında tartışmalara yol açtı.

Embriyolarda DNA hasarına neden olmanın yan etkileri ve gen düzenlemenin hassasiyeti konuları henüz tam olarak anlaşılamadığı için bilim camiasının tepkisi oldukça olumsuzdur. Söze dökülmemiş başka bir neden ise bilimsanlarının, gen düzenleme teknolojilerinin gerçek potansiyeli anlaşılmadan, GDO’ların yolundan gideceği ve politik veya mantık dışı nedenlerle yasa dışı hâlde geleceği ile ilgili endişeleridir.

Bu korkular temelsiz olabilir. İlk genetiği değiştirilmiş çocuk haberleri 2000’lerin başında çıksaydı, küresel tartışmalara yol açar ve aylarca haber gündemini işgal ederdi. Protestocular laboratuvarlara saldırır ve devlet başkanları bu teknolojinin embriyolar üzerinde kullanımını yasaklardı. Ama zaman değişti. İnternette saatler süren bir haber döngüsünden sonra hikâye dünyanın önceliklerinin değişmesi ile sadece birkaç gün manşette kalabildi.

Dr. He girişimle ilgili bilgi verirken niyetinin ikizlere HIV'e direnme yeteneği vermek olduğunu belirtti. Kulağa takdire şayan gelebilir ama rakamlarla konuşursak riske değmezdi. Çin'de HIV bulaşma şansı binde birden az. Amaç prosedürün risklerini dengelemek için sağlık yararını en üst düzeye çıkarmak ise neden Çin'de her iki kişiden birini öldürme riski olan kalp hastalığına neden olan bir geni düzenlemeyelim?¹² Veya, toplumun %90'ının ölümüne yol açan yaşlanma genini? HIV bağışıklığı, en basit seçimdi, en etkili değil.

Bu teknolojiler sıradan hâle gelir ve ebeveynler paralarının karşılığını alacaklarını düşünürse, etik dışı bir biliminsanının dünyanın en aşırı koruyucu ebeveyni ile bir araya gelip yaşlanmanın etkilerine direnme kapasitesine sahip genetiği değiştirilmiş bir aile yaratması ne kadar zaman alır?

Çok uzun sürmez.

KUHN LAWAN'IN ALDIĞI REÇETELİ DÖRT İLAÇ, kendisine konan kanser teşhisi için kesinlikle uygun tedaviydi. Ama ilaçlar işe yaramıyordu. En ufak faydası bile yoktu. Taylandlı yaşlı kadının akciğer kanseri devam etti. Bu nedenle, yaşamının sonuna daha da hızlı bir şekilde yaklaşıyordu.

Çocukları beklendiği gibi perişan hâldeydi. Doktorlar onlara Lawan'ın kanserinin tedavi edilebilir olduğunu söylemişlerdi. Ne de olsa kanseri erken safhada yakalanmış gibi görünüyordu. Annelerine ilk teşhis konulduğunda hissettikleri korku ve belirsizlik, yerini umuda bırakmış ancak bir kez daha korku ve belirsizlik hâkim duygu olmuştu.

Dr. Mark Boguski, uzun yıllarını Lawan gibi insanları ve modern tıbbın onunkine benzer durumlarda olan pek çok insanı, özellikle hayatlarının ilerleyen dönemlerinde nasıl yaya bıraktığını düşünerek geçirdi.

“En yaygın tıbbi düşünce açısından Lawan doğru tedaviyi alıyordu”, dedi bir gün bana. “Tayland'daki doktorları birinci sınıftı. Ama bu, tıbbi nasıl uyguladığımızla ilgili.”

“Doktorların çoğu, yaşamı tehdit eden hastalıkları teşhis etmek ve iyileştirmek için hâlâ yirminci yüzyılın başlarındaki teknolojiye güveniyor.” dedi. Bir pamuklu çubuk ile yanak içinden örnek al ve örneği bir petri kabında büyüt. Küçük çekiçle dize vur, tekmeyle gözle. Nefes al nefes ver. Kafanı sola döndür ve öksür.

Kanser söz konusu olduğunda, doktorlar bir tümörün nereden büyüdüğünü not ederler ve tümörden örnek bir parça alırlar. Daha sonra solüsyon içine konulduğu, ince dilimler hâlinde kesildiği, kırmızı ve mavi boyalarla boyandığı ve mikroskop altında incelendiği bir laboratuvara gönderirler. Bazen işe yarar. Bazen doğru ilaç verilir.

Ama bazen böyle olmaz. Bunun nedeni, tümöre bu şekilde yaklaşmanın bir tamircinin kaputu kaldırmadan ve aracın bilgisayarına bağlanmadan arabanın arızalı motorunda ne olduğunu anlamaya çalışmasıyla benzer olmasıdır. Bu, bilgiye dayalı bir tahmindir. Potansiyel ölüm kalım kararları söz konusu olduğunda çoğumuz bu tür bir yaklaşımı kabul ederiz. Yine de dünyadaki en iyi sağlık sistemlerinden birine sahip Amerika Birleşik Devletleri'nde, kanser hastalarının yüzde beşini oluşturan 86.500 kişiye, her yıl yanlış teşhis konulmaktadır.¹

Boguski, 1980'lerin başında bilişimsel biyoloji okumaya başladığı andan itibaren, tıbbi bakımı daha kesin hâle getirme fikri ile hareket ediyor. Kendisi, genomik alanında bir fikir önderi ve İnsan Genom Projesi'ne katılan ilk biliminsanlarından biri.

Boguski bir sohbette, “İyi ilaç’ dediğimiz şey, çoğu insan için çoğu zaman işe yarayan şeyi yapmaktır”, şeklinde konuştu. “Ama çoğu insan, herkesi kapsamıyor.”

Yani, Kuhn Lawan'ın yanlış tedavi alma olasılığı oldukça yüksekti. Ve bu, hastalığını daha da kötüleştirmiş olabilir.

Ancak Boguski, tıpta kullanılabilecek olası yeni yolla konusunda oldukça umutlu konuşuyor. Daha iyi yöntemler. Hâlihazırda var olan ama tam potansiyeli ile kullanılmayan birçok yeni teknolojiyi kullanan bir yol. Tıp sistemimizi yeniden bireylere odaklamak ve yüzyıllardır süregelen tıp kültürünü ve felsefesini tepetaklak etmek. Hastaları teşhis kılavuzlarına göre değil, kişisel sağlık verilerine dayalı tedavi edecek yeni nesil sağlık takibi, genom sekanslama ve veri analizi yöntemlerinin sağlayacağı geleceğin bakım anlayışını tanımlamak için *hassas tıp* terimini icat etti.

Düşen DNA sekanslama fiyatları, giyilebilir cihazlar, muazam bilgi işlem gücü ve yapay zekâ sayesinde, tedavi kararlarının artık “çoğu zaman, çoğu insan için, en iyi olan”a dayalı olmadığı bir dünyaya doğru yol alıyoruz. Bu teknolojiler şu anda bazı hastaların kullanımı için uygun. Önümüzdeki birkaç on yıl içinde ise gezegendeki çoğu insan tarafından kullanılabilir hâle gelecektir. Bu, milyonlarca hayatı kurtaracak ve maksimum yaşam süresinden bağımsız olarak insanların ortalama sağlıklı yaşam süresini uzatacak.

Bu gelişmelerin hayatımıza giriş zamanı ne yazık ki Lawan gibi milyonlarca insanın yaşam süresiyle örtüşmeyecek. Ailesi ikinci bir görüş istediğinde, akciğer tümöründen alınan biyopsi parçasına hassas DNA sekans testi yapıldı. Test sonucunda içinde bulunduğu tehlike tamamen netleşti. Lawan'ın hızlı seyreden bir kanseri vardı ancak gördüğü tedaviye yanıt verecek türde değildi. Lawan'da akciğer kanseri yoktu. Akciğerinde büyüyen sert yapıda bir tür lösemisi vardı.

Bu alışılmadık bir durum değildir. Tümörün Lawan'ın vücudunda konumlandığı yerde bulunduğu vakaların çoğunda teşhis akciğer kanseridir. Artık belirli kanser türlerinin genetik imzasını tespit edebildiğimize göre, kanserin bulunduğu konumu, hangi tedavinin uygulanacağına dair bir rehber olarak kullanmak bir hayvan türünü, yaşadığı yere göre sınıflandırmak kadar saçma. Örnek vermek gerekirse, balinanın balık olduğunu iddia etmeye benzer çünkü ikisi de suda yaşar.

Ne tür bir kanserle uğraştığımıza dair daha kesin bir fikrimiz olduğunda, bununla baş edebilmek için yeni ortaya çıkan teknikleri uygulayabiliriz. Hatta bir hastanın spesifik tümörüne karşı özel olarak tasarlanmış bir tedavi tasarlayabiliriz. Böylece, büyüme veya vücudun başka bir yerine atlama şansı gelişmeden önce onu yok edebiliriz.

Hastalıkla mücadele için geliştirilen en heyecan verici yeniliklerden biri olan CAR T-hücre terapisinin ardındaki fikir

budur. Bu tedavide doktorlar, hastanın kanından çıkardıkları bağışıklık sistemi hücrelerine bir gen ilave ederek hücrelerin hastanın tümörü üzerindeki proteinlere bağlanmalarını sağlar. Laboratuvarda toplu hâlde üretilen ve daha sonra hastanın vücuduna yeniden zerk edilen CAR T-hücreleri, vücudun öz savunmasını kullanarak kanser hücrelerini avlar ve öldürür.

Daha önce tartıştığımız bir başka immüno-onkolojik yaklaşım olan kontrol noktası blokaj tedavisi, kanserli hücrelerin bağışıklık sistemimiz tarafından tespit edilmekten kaçma yeteneğini ortadan kaldırır. Bu teknikle ilgili erken çalışmaların çoğu, laboratuvarı Harvard Tıp Fakültesi'nin üst katında bulunan Arlene Sharpe tarafından yapıldı. Bu yaklaşımda, kanser hücrelerinin kendilerini normal hücreler gibi gösterme yeteneklerini ortadan kaldırmak, sahte pasaportlarına el koymak ve böylece T-hücrelerinin dost ve düşman arasında ayrım yapmasını kolaylaştırmak için ilaçlar kullanılır. Bu tedavi, eski ABD Başkanı Jimmy Carter'ın doktorları tarafından, radyoterapi ile birlikte beynindeki ve karaciğerindeki melanomla savaşmasına yardım etmek için kullanılan yaklaşımdı. Bu yenilikten önce, başkana konulan teşhis istisnasız ölümle sonlanıyordu.

CAR-T tedavisi ve kontrol noktası blokaj tedavisi en fazla on senelik uygulamalardır. Ve devam etmekte olan yüzlerce başka immüno-onkolojik klinik çalışma var. Şu ana kadar elde edilen sonuçlar, bazı çalışmalarda %80'in üzerinde remisyon oranları ile çok umut vericidir. Kariyerlerinin tamamını kanserle savaşa adanmış doktorlar, bunun bekledikleri devrim olduğunu söylüyorlar.

DNA sekanslama teknolojisi, bize ayrıca belirli bir hastanın kanserinin evrimini anlama fırsatı da sundu. Bir tümör kesitinden tek tek hücreler alabilir, bu hücrelerdeki DNA'nın her harfini okuyabilir ve bu hücrelerin üç boyutlu kromatin

* Kronik hastalığı olduğu bilinen kişilerde hastalık aktivitesinin bulunmadığı durumlar için kullanılan tıbbi bir terimdir. (ed. n.)

mimarisine bakabiliriz. Bunu yaparken tümörün farklı bölümlerinin yaşını görebiliriz. Nasıl büyüdüğünü, nasıl mutasyona uğradığını ve zamanla kimliğini nasıl kaybettiğini görebiliriz. Bu önemlidir çünkü bir tümörün yalnızca bir bölümüne, örneğin daha eski bir bölgesine bakarsanız, en saldırgan bölgesini kaçırıyor olabilir, buna uygun daha az etkili bir tedavi uygulayabilirsiniz.

Sekanslama sayesinde, hangi tür bakterilerin bir tümöre girmeyi başardığını bile görebiliriz. Görünüşe göre bakteriler, tümörleri kanser ilaçlarından koruyor. Genom çalışmaları sayesinde hangi bakterilerle muhatap olduğumuzu ve hangi antibiyotiklerin bu tek hücreli tümör koruyucularına karşı işe yarayacağını belirleyebiliriz.

Bunların hepsini, hemen yapabiliriz. Ancak hâlâ, yeryüzündeki birçok hastanede, “eğer bu bölgedeyse şu tür olmalı” ve “eğer belirtiler bunlarsa teşhis bu olmalı” yöntemleri uygulanmaktadır. Yöntem açısından bakıldığında, Lawan’ı tedavi eden doktorlar yanlış bir şey yapmamışlardı. Basit anlatımıyla, çoğu insanda çoğu zaman olumlu sonuçlara yol açan, tecrübeye dayalı bir teşhis ve müdahale sürecini izleyerek dünyanın her yerindeki doktorların yaptıklarını yapmışlardı.

Bunun rutin bakım anlayışımız olduğunu ve genellikle doğru sonuçları verdiğini kabul ederseniz, o zaman bunu “anlaşılır” bir tıbbi yaklaşım olarak adlandırabilirsiniz. Ama hayatını kurtaracak ilaç yakındaki bir rafta dururken annenizin yanlışlıkla ihtiyaç duymadığı bir kanser tedavisi gördüğünü öğrenirseniz, “anlaşılır” olup olmadığı hakkında muhtemelen farklı sonuçlara varırsınız.

Her gün ölümle savaşan ve hükümet programlarının ve sigorta şirketlerinin kapsayıcı standart bakım şartlarına uymak zorunda kalan çalışan ve etik kurallara sıkı sıkıya bağlı doktorların, hemşirelerin ve tıp uzmanlarının mükemmel olmasını hiçbir zaman beklememeliyiz. Ancak tıp personelinin önüne daha fazla bilgi koyarak birçok gereksiz ölümü önleyebiliriz. Tıpkı Lawan’ın

doktorlarının ne ile uğraştıklarını daha kesin bir şekilde anladıklarında onu yeni bir tedavi protokolüne soktukları gibi.

Nitekim, Lawan'a konulan DNA temelli teşhisin üzerinden çok geçmeden, vücudunu yiyen gerçek kansere uygun yeni bir tedavi protokolüne başlandı. Aylar sonra çok daha iyi bir hâle geldi. Umut geri dönmüştü.

Hepimiz için umut var. Erkek olsun kadın olsun, insanların yüz on beş yaşından fazla yaşama kapasitesine sahip olduğunu biliyoruz. Daha önce başarıldı ve tekrarlanabilir. Yüzüncü yaşına kadar ulaşabilenlerinse seksenli ve doksanlı yaşlarını sağlıklı, zindelle ve mutlulukla geçirmeleri sağlanabilir.

Daha fazla insanın bu potansiyele ulaşmasına yardımcı olmanın yolu, öncelikle maliyetleri azaltmaktan, sonra da geliştirmekte olan ilaçları, tedavileri ve teknolojileri, bireyleri kendi sağlıklarının merkezine koyacak şekilde kullanmaktan geçiyor. Ve bu, sadece bir şeyler ters gittiğinde insanlara doğru teşhis koymakla ilgili değil. Aynı zamanda, bir teşhis konulmadan önce bile bireyler olarak bizim ne yapmamız gerektiğini bilmemizle de ilgili.

KENDİNİ BİLMEK

Yeni milenyum ile birlikte, “genlerimizi bilmenin” yaşamımızın sonraki dönemlerinde hangi hastalıklara yatkın olduğumuzu anlamamıza yardımcı olacağı ve daha uzun yaşamak için almamız gereken önleyici tedbirler ile ilgili bilgiler vereceği söylendi. Bu doğru ancak devam etmekte olan DNA sekanslama devriminin yalnızca küçük bir parçası.

İnsan genomunda 3.234 milyar baz çifti veya harf vardır. 1990 yılında, İnsan Genom Projesi başlatıldığında A, G, C ve T'den oluşan genomdaki tek bir *harfi* okumak yaklaşık on Dolar'a mal oluyordu. Tüm proje on yıl sürdü ve tek bir genomun okunması birkaç milyar Dolar'a mal oldu.

Bugün, dizüstü bilgisayarına taktığınız, orta boy bir çikolata paketi büyüklüğünde, MinION marka bir DNA okuyucusunda, 25.000 genden oluşan tüm bir insan genomunu, birkaç günde, yüz dolardan daha az bir maliyetle okuyabiliyorum. Bu okuma, bir insanın neredeyse eksiksiz genomunu ve biyolojik yaşınızı söyleyen DNA metil belirteçlerini içermektedir.² “Bu ne tür bir kanserdir?” veya “Bende hangi enfeksiyon var?” gibi belirli soruları yanıtlaması amaçlanan hedefli gen sekanslama çalışmaları, artık yirmi dört saatten daha kısa sürede sonuçlandırılabilir. Aynı çalışma, on yıl içinde, birkaç dakika içinde yapılabilecek ve en pahalı kısmı kan almak için parmağınızı delen iğne olacak.³

Ancak DNA'mızın yanıtlayabileceği tek sorular bunlar değil. Zaman içinde artan bir şekilde, size hangi yiyecekleri yemeniz gerektiğini, bağırsaklarınızda ve cildinizde hangi mikrobiyomları geliştireceğinizi ve maksimum yaşam sürenize ulaşmanızı sağlamak için hangi tedavilerin sizde en çok işe yarayacağını söyleyebilir. Ve vücudunuz eşsiz bir makineymiş gibi, ona nasıl davranacağınız konusunda size rehberlik edebilir.

Hepimizin benzer ilaçlara aynı şekilde yanıt vermediğimiz bilinen yaygın bir bilgidir. Bu bilgi, bazı durumlarda “az sayıda ki insan arasında küçük farklılıklar” şeklinde basit bir durumu tanımlamaz. Favizm olarak da bilinen G6PD eksikliği, öncelikli olarak Asya ve Amerika kökenli 300 milyon insanı etkilemektedir. İnsanlığın en yaygın genetik hastalığıdır. Baş ağrısı ve sıtma ilaçları ile bazı antibiyotikleri düzenli kullananlarda ortaya çıkar. G6PD taşıyıcıları, alyuvarların ani yıkılımı anlamına gelen hemoliz geçirene kadar genellikle hastalığın farkında olmazlar.⁴

Bazı mutasyonlar, insanları belirli yiyeceklerle karşı hassaslaştırır. Örnek olarak, bir G6PD taşıyıcısıysanız, bakla çekirdekleri (fava) sizi öldürebilir. Gluten, ihtiyacımız olan lif, vitamin ve mineral yönünden zengin yiyeceklerle aldığımız zararsız bir proteinken, çölyak hastalığı olanlar için bir zehirdir.

Aynı şey tıbbi müdahaleler için de geçerlidir. Genlerimiz, hangi müdahalelerin bizim için daha iyi olduğunu ve hangisinin zarar verebileceğini söyleyebilir. Bu, birçok meme kanseri hastası için oyunu kökünden değiştiriyor. *Oncotype DX* adlı genetik bir testte belirli bir aralıkta derece alanların, hormon tedavilerine, kemoterapiye olduğu kadar iyi yanıt verdiği keşfedilmiştir. Aradaki fark, kemoterapinin çok daha fazla yan etkisi olmasıdır.⁵ Bu keşif ile ilgili en büyük trajedi, 2015'e kadar bulunmamış olmasıdır. *Oncotype DX* testi 2004'ten beri kullanılıyor ancak bir araştırma ekibi olası tedavi seçeneklerine ve sonuçlarına yeniden bakmaya karar verene kadar anlam kazanmadı. Ne yazık ki bu gecikme nedeniyle tıp camiası on binlerce kadını daha zararlı ve artık etkili olmayan tedavilere maruz bıraktı.

Lawan vakası ve bu çalışmanın gösterdiği şey, hastaları tedavi ederken "Biz böyle yaparız" yaklaşımına bir strateji olarak güvenemeyeceğimizdir. Bu nedenle, tıbbi kılavuzların dayandığı varsayımlara sürekli meydan okumalıyız.

Varsayımlardan bir tanesi, kadınların ve erkeklerin temelde aynı olduğudur. Tıp tarihimizin büyük bölümünde, ilaç ve tedavilerimizde erkekler için en iyi olanın esas alındığı,⁶ dolayısıyla kadınlar için sağlıklı klinik sonuçların engellendiği gerçeğinin utanç verici farkındalığına yavaş yavaş geliyoruz. Erkek-dişi genomlarındaki fark, birkaç bölge ile sınırlı değildir; erkeklerin bir kromozomu tamamen farklıdır.

Önyargı, ilaç geliştirme sürecinin erken safhalarında başlar. Yakın zamana kadar, sadece erkek fareleri incelemek gayet doğaldı. Biliminsanları genellikle radikal cinsiyetçi değillerdir. Ancak her zaman istatistiksel gürültüyü azaltmaya ve değerli hibe paralarından tasarruf etmeye çalışırlar. Dişi farelerin, NIH kuralları sayesinde düzenli bir şekilde yaşam süresi deneylerine dahil edilmesinden beri, uzun yaşam genlerinin ve moleküllerinin etkilerinde cinsler arasında büyük farklılıklar görülmüştür.⁷ Kimsenin gerçek nedenini bilmediği şekilde, insülin veya

mTOR bazlı çalışan tedaviler tipik olarak dişileri desteklerken kimyasal tedaviler tipik olarak erkeklerde işe yarar.⁸

Aynı ortamda yaşamak kaydıyla, dişiler genel olarak erkeklerden daha uzun yaşar. Bu durum, hayvanlar âleminde ortak bir temadır. Biliminsanları, hangisinin önemli olduğunu anlamak için X kromozomunu ve yumurtalıkları teste tabi tuttular. Genetik bir hile ile yumurtalık veya testise sahip, bir veya iki X kromozomlu fare oluşturdular.⁹ Çift X'e sahip olanlar, testisleri olsa bile daha uzun yaşadılar. Özellikle testisleri olmayanlar, dişinin daha güçlü cinsiyet olduğunu kesin olarak kanıtladı.

X kromozomunun yanı sıra, düzinelerce başka genetik faktörün etkisi var. Genom çalışmalarının en umut verici kullanımlarından biri, ilaçların nasıl metabolize edileceğini tahmin etmektir. Bu nedenle günümüzde, giderek artan sayıda ilacın, farklı genotiplere sahip insanlar arasında nasıl farklı etki yarattığını gösteren farmakogenetik etiketleri vardır.¹⁰ Örnekler arasında, kan inceltici ilaçlar Coumadin ve Plavix, kemoterapi ilaçları Erbitux ve Vecitibix, depresyon ilacı Celexa'yı sayabiliriz. Gelecekte, yeni bir alan olan farmakoepigenetik çalışmalarında, ilaç reaksiyonlarını ölçmek için hastanın epigenetik yaşı da belirlenecektir. Hızla gelişen bir teknoloji olmasına rağmen bazı farmakogenetik testler ne yazık ki yeterince çabuk gelemeyecek.

Digitalis bitki ailesinden üretilen digoksin ilacı, iki yüz yıldan fazla bir süredir doktorlar tarafından küçük dozlarda kalp yetmezliği tedavisinde kullanılıyor. (Yüksek dozları ise katiller tarafından kurbanlarının kalbini durdurmak için kullanılır.)¹¹ Bir çalışmaya göre, doktor gözetiminde bile, digoksin kullananlarda ölme riski %29 artmaktadır.¹²

Kalbinin zayıflaması nedeniyle oluşan sıvı birikimini azaltmaya yardımcı olmak için anneme digoksin verildi. Risk hakkında ne benim ne de annemin en ufak bir fikrimiz vardı ve annem ilaca karşı hassastı. Oldukça normal bir yaşamdan, zor yürüyebildiği bir duruma geriledi. Biyokimyacı ve oldukça

akıllı bir adam olan babam sorunu teşhis etti, ilaç çok düşük dozlarda verilmesine rağmen annemin kalbinde birikiyordu. Doktora, ilaç seviyesini test etmesini önerdi. Doktorun isteksizce yaptırdığı test, yüksek doz için pozitif geldi.

İlaç kesildiğinde, annem birkaç hafta içinde eski hâline döndü. Tabii ki doktor ilaç düzeylerini belirlemek için düzenli kan testleri yaptırmalıydı ama ilacı yazmadan önce uygulanabilecek digoksine duyarlılık testi olsaydı, doktor olaya çok daha hassas yaklaşabilirdi. Bu teste ne kadar yakınız? Yeterince yakın değil. Birkaç çalışma, digoksin kan seviyeleri ile ölüm riskini karşılaştıran genetik değişkenleri tanımladı ama bunlar tekrarlanmadı.¹³ Umuyorum, bu ilaç ve pek çok başkası için yakında bir farmakogenetik test pazara çıkacaktır. Bu testlere gerçekten çok ihtiyaç var. Hepimizin ilaçlara aynı tepkiyi gösterdiğimiz anlayışıyla ilaç yazamayız çünkü görtermiyoruz.

İlaç geliştiricileri, bu gerçeğin farkında. Belirli genetik değişkenleri olan insanlar için işe yarayan yeni ilaçlar bulmak veya eski ve başarısız ilaçları yeniden canlandırmak için genomdan elde edilen bilgi kullanılıyor. Bu ilaçlardan biri, jenerik olarak *larotrectinib* olarak da bilinen Bayer'in Vitrakvi'si. Vitrakvi, spesifik genetik mutasyona sahip kanserleri tedavi etmek için tasarlanmış birçok ilacın ilkiydi. Başarısız bulunan bir tansiyon ilacı olan Gencaro ile yaşanan da bunun benzeriydi. Nüfusun belli bir alt kümesinde iyi sonuçlar verdiği gözlemlendi. FDA tarafından onaylanırsa, genetik test gerektiren ilk kalp ilacı olacak.

Hep birlikte geleceği yazıyoruz. Sonunda her ilaç, farmakogenetik etkilerinin ekleneceği devasa bir veri bankasına dahil edilecektir. Hastanın genomu bilinmeden bir ilacın reçetelenmesinin barbarlık olarak görüleceği bir gelecek çok uzak değil.

Daha da önemlisi, doktorumuzun kararlarını yönlendirecek genomdan elde edilen bilgiler sayesinde, bu hastalıkları oluşmadan önce önlemek için daha hastalanmadan hangi tedavilerin en iyi sonucu vereceğini bileceğiz.

Florida Üniversitesi Kişiselleştirilmiş Tıp Programı direktörü Julie Johnson'ın belirttiği gibi, genomlarımızın sekanslanacağı ve depolanacağı bir dünyaya kavuşmak üzereyiz. Daha da güzeli, benzer gen tiplerine ve kombinasyonlarına sahip insanlarda olumsuz etkileri olduğu kanıtlanmış tedavilerden uzak tutacak erken uyarı sistemlerimiz olacak.¹⁴ Aynı sistem, çoğunlukla, birçok insanda işe yaramasa bile, benzer genlere sahip kişilerde işe yaradığı bilinen tedaviler için bize yeşil ışık yakacak. Bu, özellikle yerel genetiği ve bağırsak florası, ilacın test ve optimize edildiği nüfustan oldukça farklı, gelişmekte olan ülkeler açısından önemli olacaktır.¹⁵ Bu farklılıklar tıp çevrelerinde nadiren konuşulur ama bunlar ilaç etkinliği ve hayatta kalma üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilirler. Bu etki, kanserlerde kullanılan, çokça araştırılmış kemoterapiler üzerine de olabilir.¹⁶

Ayrıca, insan *proteom*'unun tamamını, yani her tür hücre tarafından ifade edilen tüm proteinleri okumayı öğreniyoruz. Laboratuvarımdaki araştırmacılar insan kanında yüzlerce yeni protein keşfettiler ve her bir protein, hangi hücre türünden geldiği hakkında bir hikâye anlatıyor. Bu hikâyeleri, diğer tespit yöntemleriyle mümkün olduğundan çok önce, vücudumuzda hangi hastalıkların olduğunu anlamak için kullanabileceğiz. Bu, karşı karşıya olduğumuz sorunların daha hızlı ve iyi bir görünümünü sunacak ve doktorlara bu sorunları çok daha keskin bir şekilde müdahale etme yeteneği verecektir.

Günümüzde insanlar, özellikle de yaşlılar, hastalandıklarında genellikle bir doktora randevu almadan önce durumun “kendi kendine geçip geçmediğini” görmek için beklerler. Sadece belirtiler devam ettiğinde doktoru ararlar. 2017’de yapılan bir araştırmaya göre, hekime görünebilmek için aramadan sonra yaklaşık bir ay bekliyorlar. *Baby Boomer*’ların (1946-1964 doğumlular) sayısındaki artış ve doktor sıkıntısı nedeniyle bu bekleme süresi son yıllarda gittikçe artmaktadır. Durum, bazı bölgelerde çok daha kötüdür. Yaşadığım şehirde, dünyanın en iyi hastanelerinin

yirmi dördüne ev sahipliği yapan Boston'da bekleme süresi elli iki gündür.¹⁷ Bu korkunç bir şey.

Uzun bekleme süreleri, sadece, ağırlıklı olarak özel sağlık sistemine sahip Amerika Birleşik Devletleri'nde değil, sosyal sağlık sistemi ile ünlü Kanada'da da var. Sorun, tıbbi bakımı nasıl ödediğimizle ilgili değil. Sorun, sistemi doktorları teşhis koymak için tek kanal, birinci basamak hekimlerini de bir hastayı bir uzmana sevk edebilecek tek kişi olarak kurgulamış olmamızdır.

Doktorlara görüntülü ev ziyaretleri yapma olanağı sağlayan teknolojiler sayesinde bu nihayet değişiyor. On yıl içinde, bir sakız paketi büyüklüğünde ve hatta tek kullanımlık bir cihaz kullanarak doktorunuzun ihtiyaç duyduğu örnekleri toplayabilecek, cihazı bilgisayarınıza takabilecek ve metabolitlerinizin ve genlerinizin raporuna birlikte bakabileceksiniz.

Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, çok çeşitli rahatsızlıkların erken ve doğru teşhislerini ve hatta biyolojik yaşlanma hızımızı raporlayabilecek, hızlı ve süper odaklı DNA testi yapan yüzden fazla şirket var.¹⁸ Bunlardan birkaçı, kanser ve diğer hastalıkların genetik imzasını, normalde belirti vermeden yıllar önce tespit etmeyi hedefliyor. Artık tümörlerin bu kadar büyümesini ve heterojen bir şekilde mutasyona uğrayarak vücutta kontrol edilemeyecek şekilde yayılmasını beklemeyeceğiz. Doktorlar, basit bir kan testi sayesinde, binlerce kanser hastasının kan numuneleri ile eğitilmiş, makine öğrenmesi kullanan bilgisayar algoritmalarının yardımıyla, dolaşımdaki serbest DNA'yı (cfDNA) tarayabilecekler. Dolaşımdaki bu genetik ipuçları, sadece kanser olup olmadığını değil, ne tür bir kanser taşıdığınızı ve kanseri nasıl yok edeceğinizi söyleyecek. Hatta vücudun bir bölümünde bulunan tümörlerin genetik ve epigenetik imzaları diğer bölümldekilerle farklı olacağı için yeri belirlenemeyen bir kanserin vücudunuzun neresinde olduğunu gösterecek.¹⁹

Tüm bunlar, hastalıkları araştırma, teşhis ve tedavi etme şeklimizde köklü bir değişim yoluna girdiğimizi gösteriyor.

“Semptomdan teşhise” şeklinde özetlenebilecek kusurlu tıbbi yaklaşımımız değişmek üzere. Önümüzdeki dönemde, semptomların önüne geçeceğiz. Hatta “Kendimi kötü hissediyorum” şikâyetinin bile önüne geçeceğiz. Sonuçta birçok hastalık, belirti göstermeden çok önce, genetik olarak tespit edilebilir. Çok yakın bir gelecekte, proaktif kişisel DNA taraması, dişlerimizi fırçalamak kadar rutin hâle gelecek. Doktorlar kendilerini, “Keşke bu hastalığı daha erken yakalamış olsaydık”, sözlerini gitgide daha az söylerken bulacaklar. Ve bir gün bu sözleri sarf etmek zorunda kalmayacaklar.

Genomik çalışmalarının yaklaşan çağı, sadece bir başlangıç.

İZLENECEK DOĞRU YOL

Akıllı araç teknolojileri ile donatılmış bir arabanın gösterge paneli inanılmaz bir şeydir. Ne kadar hızlı gittiğinizi ve aracın ne kadar pil ömrü veya yakıtının kaldığını, yol koşullarına ve sürüş şeklinize göre saniye saniye hesaplayarak size söyler. Arabanın dışındaki, içindeki ve altındaki sıcaklığı size söyleyebilir. Çevrenizde hangi arabaların, bisikletlerin ve yayaların olduğu konusunda sizi uyarabilir ve tehlikeli şekilde size yaklaşırlarsa alarm verir. Bir şeyler ters gittiğinde, lastiğinizin havası indiğinde veya vites değiştirirken zorlanan bir şanzıman durumunu da size bildirebilir. Ve eğer biraz dikkatiniz dağılırsa ve şerit çizgilerinin üzerinden gitmeye başlarsanız direksiyonun kontrolünü alır ve sizi rotanıza geri çeker. Veya otopilotta, direksiyonda insan varmışçasına sizi otoyolda seyir ettirir.

1980’lerde arabalarda çok az sensör vardı. 2017’de ise her yeni araçta yaklaşık yüz sensör vardı, önceki birkaç yılı ikiye katlayan bir sayı.²⁰ Otomobil satın alanlar artık lastik sensörleri, yolcu sensörleri, iklim sensörleri, gece yaya uyarı sensörleri, direksiyon açısı rehberi, yakınlık uyarısı, ortam ışığı sensörleri, cam suyu sensörü, otomatik uzun far, yağmur sensörleri, kör nokta algılama sensörleri, otomatik süspansiyon ayarlayıcı, ses

tanıma, otomatik park özelliği, aktif hız sabitleyici, otomatik acil frenleme ve otomatik pilot gibi özellikleri talep ediyorlar.

Herhangi bir gösterge panosu olmadan, ne kadar hızlı gittiklerini, arabalarının şarja veya yakıtı ihtiyacı olup olmadığını veya bir şey yanlış gittiğinde sorunun nerede olabileceğini sadece sezgileri ve deneyimleri ile tespit ederek arabalarını kullanmak isteyen insanlar olabilir. Bununla birlikte, büyük çoğunluğumuz bize en azından bazı niceliksel geri bildirimler vermeyen arabaları satın almıyoruz. Satın alma tercihlerimiz, araba üreticilerine sürekli daha akıllı arabalar istediğimiz mesajını veriyor.

Tabii ki isteriz. Çünkü arabaların güvenli olmasını ve bizi istediğimiz yere götürmesini istiyoruz.

Şaşırtıcı olan, kendi bedenlerimiz için aynısını asla talep etmedik. Hatta, arabalarımızın sağlığı hakkında, kendimizin sağlığı hakkında bildiğimizden daha fazlasını biliyoruz. Bu son derece saçma ve nihayet değişmek üzere.

Kişisel biyosensörler çağına doğru şimdiden oldukça önemli adımlar attık. Saatlerimiz kalp atış hızımızı izliyor, uyku döngülerimizi ölçüyor, hatta yediklerimiz ve aktivitelerimiz için öneriler sunabiliyor. Profesyonel sporcular ve sağlıklarına meraklı bireyler diyetlerine, stres seviyelerine, antrenman durumlarına ve rekabet hâline tepki olarak yaşamsal belirtilerinin ve kanlarındaki önemli kimyasalların nasıl yükselip düştüğünü izleyebilen sensörleri, günde yirmi dört saat üzerlerinde taşıyorlar.

Diyabetli veya HIV’li herkesin onaylayabileceği gibi günümüzde kan şekeri ve kan hücresi takibi son derece kolay ve giderek daha ağrısız bir hâle geldi. Noninvaziv (damar dışı) ve minimal invaziv izleme teknolojileri, her zamankinden daha erişilebilir, uygun fiyatlı ve doğru sonuçlar veriyor.

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 2017’de, ilk olarak 2014 yılında Avrupa’da piyasaya sunulan, kan şekeri seviyelerinizi telefonunuzdan veya akıllı saatinizden sürekli izleyebileceğiniz bir cilt glukoz sensörünü onayladı. Otuz ülkede, şeker

hastalarının kan damlası için parmaklarına batırdıkları iğne tarihe karışıyor.

Daha önce bilimsel olarak yaşlanma ile ilgilenen ama günümüzde sağlık koçluğu yapan Rhonda Patrick, hangi yiyeceklerin vücudunda şeker yükselmesine sebep olduğunu görmek için aralıksız kan şekeri ölçen bir cihaz kullanıyordu. Birçoğumuz, uzun bir yaşam istiyorsak şekerden kaçınmamız gerektiğine inanıyoruz. Beyaz pirincin en azından kendisinde şeker seviyesini çok artırdığını ama patatesin o kadar da kötü olmadığını gördü. Ona, bu konuda kendisini en şaşırtan yiyeceğin ne olduğunu sorduğumda tereddüt etmeden cevapladı:

“Üzüm!” diye haykırdı. “Üzümden uzak durun.”

MIT'deki araştırmacılar, *Uzay Yolu* dizisinden esinlenerek binlerce biyomarker okuması yapabilen tarayıcılar üzerinde çalışıyorlar. Cincinnati Üniversitesi'ndeki araştırmacılar, ter yoluyla hastalıkları, diyet değişikliklerini, yaralanmaları ve stresi tanımlayabilen sensörler geliştirmek için ABD ordusuyla birlikte çalışıyorlar.²¹ Birkaç şirket kanseri, bulaşıcı hastalıkları ve iltihabi hastalıkları teşhis edebilecek, taşınabilir solunum analiz cihazları geliştiriyor. Amaçları, 100.000 hayat kurtarmak ve sağlık bakım maliyetlerinde 1,5 milyar dolarlık tasarruf sağlamak.²² Çok sayıda başka şirket, hayati belirtileri izleyebilen sensörlere sahip giysiler tasarlamak üzerine çalışıyor. Arabalara geri dönecek olursak otomobil üreticileri, kalp hızınızda veya solunum ritminizde bir sorun olduğunda, arabanın kontrol paneline veya doktorunuza uyarı gönderecek sensörleri yolcu koltuklarına monte etmek üzerine çalışıyorlar.

Bunu yazarken kalp hızımı, vücut ısıyı ve hareketlerimi izleyen normal boyutlarda bir yüzük takıyorum. Her sabah bana iyi uyuyup uyumadığımı, ne uzunlukta rüya gördüğümü ve gün boyunca ne kadar enerjik olacağımı söylüyor. Böyle teknolojiler, belli bir süredir sadece Bruce Wayne ve James Bond gibi karakterlerin filmlerinde kullanıldığında göz önüne geliyordu.

Şimdilerde, sadece birkaç yüz dolara mal oluyor ve internetten sipariş veren herkes sahip olabiliyor.²³

Geçenlerde, eşim ve en büyük çocuğum eve kulaklarına tak-tırdıkları bir çift piercingle geldiler. Bu da beni daha da küçük, cildi delen bir mücevher parçasının binlerce biyomarkeri izlemek için kullanılıp kullanılamayacağı konusunda düşündürdü. Ailenin her üyesi, büyükannele, büyükbabalar, ebeveynler ve çocuklar bu yolla izlenebilir. Bebekler ve dört ayaklı aile üyeleri bile izlemeye alınabilir çünkü ne hissettiklerini bize en az ifade edebilenler onlar.

Sonuçta, çok az insanın bu teknolojilere sahip olmadan yaşamak isteyeceğini düşünüyorum. Akıllı telefonlarımızla olan ilişkimizde olduğu gibi, onlarsız evden ayrılmayacağız. Bir sonraki adım, sonunda cilt altı implantlara yol açacak zararsız cilt yamaları olacaktır. Gelecek nesil sensörler, yalnızca kişinin kan şekeri değil, aynı zamanda temel yaşamsal değerlerini, kanda ki oksijen seviyesini, vitamin dengesini ve binlerce kimyasal ve hormonu ölçecek ve izleyecektir.

Günlük hareketlerinizden gelen verileri ve hatta sesinizin tonunu²⁴ değerlendiren teknolojilerle birleştğinde, biyometrik sağlık verileriniz vücudunuzun en önemli koruyucuları olacaktır. Banyoda normalden fazla zaman geçiren bir erkekseniz, yapay zekâ yardımcınız kanınızda PSA'yı ve prostat DNA'sını kontrol edecek ve ardından prostat muayenesi için ilgili doktorla randevu ayarlayacaktır. Konuşurken ellerinizi hareket ettirme şeklinizdeki değişiklikler ve hatta bilgisayarınızdaki tuşlara basma şeklinizdeki farklılıklar,²⁵ belirtiler siz veya doktorunuz tarafından fark edilmeden yıllar önce nörodejeneratif hastalığınızı teşhis etmek için kullanılacaktır.

Her bir biyoteknolojik ilerleme, insanoğlunu böyle bir dünyaya doğru hızla yaklaştırıyor. Bir nesil önce hayal etmekte bile zorlandığımız, vücutlarımızın yaşam boyunca gerçek zamanlı olarak izlenmesi, yaşamın doğal akışlarından biri hâline gelecek.

Bu gelişmeler, tarihte ilk kez, günbegün veri odaklı sağlık kararları almamızı sağlayacak.²⁶

Ne kadar yaşayacağımız ile ilgili en önemli kararlar, yediklerimizin etrafında şekillenir. Kahvaltıda kan şekeriniz yüksek çıktıysa, sabah kahvenizi şekersiz içmeniz gerektiğini bileceksiniz. Öğle yemeğinde demir seviyeniz düşük çıktıysa, bunu telafi etmek için ıspanak salatası sipariş edeceksiniz. İşten eve döndüğünüzde, dışarı çıkıp günlük D vitamininizi alamadıysanız, bununla ilgili uyarıyı alıp eksikliği yerine koymak için akşam yemeğinizde bir *smoothie* içebilirsiniz. Yoldaysanız ve X vitamini veya Y mineraline ihtiyacınız varsa, yalnızca neye ihtiyacınız olduğunu değil, onu nereden alacağınızı da bileceksiniz. İnternet sorgularınızı yanıtlayan ve bir sonraki toplantınızı size hatırlatan yapay zekâ uygulaması, diğer bir söylemle kişisel sanal asistanınız sizi ihtiyacınız olan menüyü bulabileceğiniz en yakın restorana yönlendirecek veya yiyeceklerin olduğunuz yere drone ile gönderilmesini organize edecek. İşin şaka tarafı, yemeğiniz gökten ellerinize düşebilir.

Biyometri ve analitik içeren programlar, hâlihazırda ne zaman, ne kadar egzersiz yapmamız gerektiğini söylerken gelecekte yaptığımız (veya yapmadığımız) egzersizin etkilerini de ölçmemize yardımcı olacaklar. Tabii stres seviyelerimizi de. Ve hatta içtiğimiz sıvıların ve soluduğumuz havanın, vücudumuzun kimyası ve işlevselliği üzerine etkilerini de. Kullandığımız cihazlar, gittikçe yaygınlaşacak şekilde, kan biomarkerlarımız standartın dışında çıktığı zaman ne yapmamız gerektiği hakkında öneriler sunacaktır: yürüyüşe çık, meditasyon yap, bir bardak yeşil çay iç veya klimadaki filtreyi değiştir... Tüm bunlar, bedenlerimiz ve yaşam tarzlarımız ile ilgili daha iyi kararlar almamıza yardımcı olacaktır.

Bunların hepsi yakında mümkün hâle geliyor. Yüz binlerce kan testinden elde edilen verileri hesaplayan, bunları müşterilerin genomlarıyla karşılaştıran ve onlara ne yiyecekleri ve vücutlarını gerçekten nasıl en iyi hâline getirecekleri konusunda geri

bildirim sağlayan şirketler var. Ve bu şirketler her yıl, bu teknolojilerin yeni nesillerini piyasaya sürmek için fırsat kolluyorlar.

Bu tür teknolojilerin bize neler sunabileceğini erkenden gören ilk insanlardan biri olduğum için şanslıyım. MIT'den çıkma InsideTracker²⁷ adlı bir şirketin bilimsel danışmanlığını yapıyorum. Şirketin düzenli test programına kayıt olarak, son yedi yılda D ve B₁₂ vitaminleri, hemoglobin, çinko, glukoz, testosteron, inflamatuvar değerler, karaciğer fonksiyonları, kas sağlığı değerleri, kolesterol ve trigliseritler gibi birkaç düzine kan değerlerimi takip ettiriyorum. Birkaç ayda bir yapılan testlerimin, yaşım, cinsiyetime, ırkıma ve DNA'ya uygun düzeltilmiş çıktıları, bir restoranda hangi menüyü seçmem gerektiği veya bir markette neler satın almam gerektiği konularında yönlendirici oluyor. Eğer istersem, son çıkan raporuma göre vücudumun neye ihtiyacı olduğunu, günlük gönderilen mesajlarla öğrenebilirim. Bir de bunun, taşıdığım bir sensör sayesinde birkaç saniyede bir değerlerimin ölçüleceği bir sonraki versiyonunu düşünün.

Bu süreçte, *vücuduma* özel veri kayıtları oluşturuyorum. Ve bu veriler biriktikçe, diğer insanların ihtiyaçlarından tamamen farklı olabilecek negatif ve pozitif eğilimleri belirlememe yardımcı oluyor. Elbette, genetik mirasımızın vücudumuzun ihtiyaç duyduğu, tolere ettiği veya reddettiği yiyecek türleri üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini ama herkesin genetik mirasının farklı olduğunu biliyoruz. Muhtemelen, sizin, eşinizin ve çocuklarınızın ihtiyacı olan şeyler, yemek masanıza koyduğunuz yiyeceklerde bulunabilir ancak işin detay kısmı birbirinden oldukça farklı olabilir.

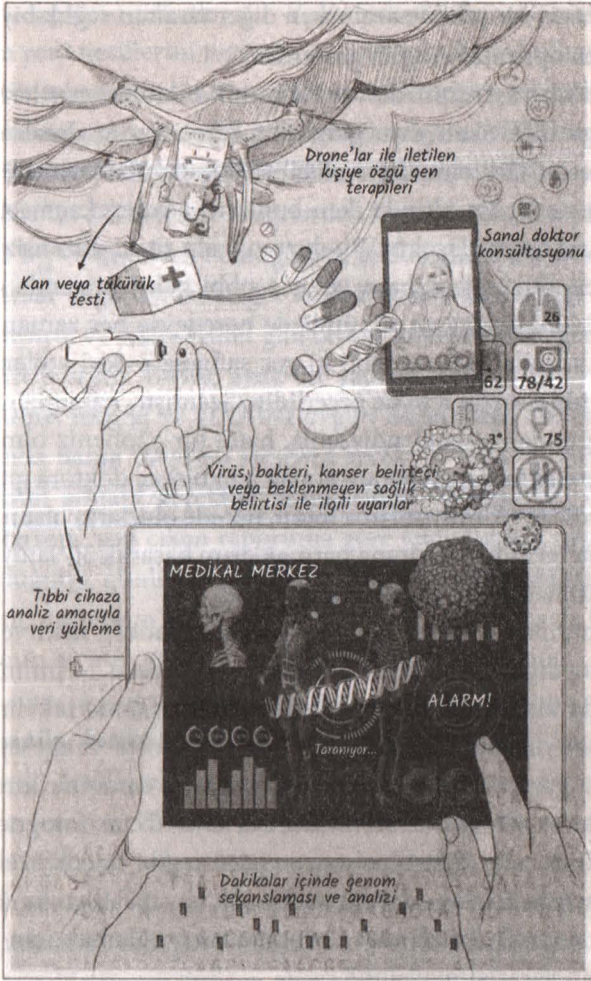
Biyo-izleme, milyonlarca insanda akut ve önlenebilir travmatik ölümleri durdurmamıza yardımcı olacak. InsideTracker ekibi ile birlikte 2018'de yayınladığımız hakemli bir çalışma, biyo-izleme ve bilgisayar tarafından oluşturulan gıda önerilerinin, bir taraftan kan şekeri düzeylerini, önde gelen diyabet ilaçları

kadar etkin bir şekilde azaltırken diğer taraftan sağlık biyomarkerlerini optimize ettiğini gösterdi.

Günlük yaşantımızda veya düzenli doktor ziyaretleri esnasında gittikçe tıkanmaya giden bir karotis arter daralmasının belirtilerini fark etmek zor olabilir. Ancak vücudlarımız sürekli gözlem ve ölçüm altında iken bunların gözden kaçması neredeyse imkânsız olacaktır. Bu durum, kalp ritmi düzensizlikleri, hafif felç durumları, hava yoluyla tıbbi nakil sırasında oluşan venöz tıkanıklıklar ve günümüzde neredeyse her zaman kritik bakım koşullarında ve tabii ki geç safhada tedavi edilen diğer birçok tıbbi sorun için de geçerlidir. Geçmişte, kalbinizin arızalı olduğundan şüphelendiyseniz, hatta bir şüphenez olmadıysa bile, bir elektrokardiyogram almak için birkaç doktora gitmeniz gerekirdi. Artık milyonlarca insan, nerede olurlarsa olsunlar, sadece saatlerindeki kadrana parmaklarını basarak 30 saniye içinde kendi hassas EKG'lerini çekebilirler.

Günümüzde bileğe takılan cihazların sadece saati ve tarihi göstermediğini göz önünde bulundurarak *saat* terimini farklı anlamda kullanıyorum. Bu saatler aynı zamanda takvim, sesli kitap okuyucusu, fitness ölçüm cihazı, e-posta ve mesaj programları, gazete okuma, zamanlayıcı, alarm, hava durumu, kalp atım hızı ve vücut ısısı monitörü, ses kaydedicisi, fotoğraf albümü, müzik çalar, kişisel asistan ve telefon gibi birçok özelliği de barındırıyor. Bu cihazlar bu kadar çok iş yapabiliyorsa sağlıklı ilgili travmatik kazalardan korunmamızı sağlamak için neden onlardan yararlanmayalım?

Gelecekte, kolunuzda sadece hafif bir ağrı ile seyreden bir kalp krizi geçiriyorsanız ya da yıllar sonra bir beyin taramasında tespit edilene kadar sıklıkla teşhis edilemeyen hafif bir inme yaşıyorsanız bu teknolojiler sayesinde siz ve size bakmakla yükümlü olanlar anında uyarılacaksınız. Acil bir durumda, güvendiğiniz bir komşu, en iyi arkadaşınız veya size en yakın konumda bulunan doktor da uyarılabilir. Böyle bir durumda kapınıza otomatik olarak bir ambulans gönderilecek. Siz ambulansa taşınırken en



YAŞAMLARIMIZI UZATACAK TEKNOLOJİLER. Yakın gelecekte aileler, biyosensörlerle donanmış giyilebilir cihazlar, evin değişik yerlerinde konumlu küçük cihazlar ve deri altı implantları kullanılarak, yaşamlarımızı düzenlemek ve gerektiğinde hayat kurtarmak amaçlı 7/24 izlenecek. Bu yolla kanserin erken teşhisi, düşme hâlinde acil müdahale, enfeksiyon ve yaşa bağlı kronik hastalıkları hem tespit etmek hem de yönetmek mümkün olacak. Bir anormallik tespit edildiğinde, yapay zekâ destekli, video iletişimli bir doktor, evimize ambulans, hemşire veya ilaçlar gönderecek.

yakın hastanedeki doktorlar, daha siz yoldayken hastaneye neden getirildiğinizi *tam olarak* bilme şansına sahip olacaklar.

Bir acil servis doktoru tanıdığınız var mı? Ona sadece bir dakikalık bir erken müdahalenin önemini sorun. Veya durumun vahameti hakkında ek bilgi sağlayacak bir kan testinin değerini. Veya son zamanlarda çekilmiş bir EKG'nin. Ya da hâlâ bilinci yerinde olan, acı çekmeyen ve geldiğinde beyin kanaması geçirmediği için uygun acil müdahale seçimlerinizi yapma sürecinde size yardımcı olabilecek bir hastanın değerini sorun. Sağlıklı görevlilerinin, özellikle acil durumlarda son biyo-izleme verilerinize ulaşma talepleri, bir ölüm-kalım durumunda çok daha sağlıklı kararlar alabilmelerini sağlayacaktır. Ve bu talepler, çok uzak olmayan bir gelecekte rutin olacaktır.

Biyo-izleme, zamanımızda bile hastalıkları her zamankinden daha hızlı tespit etmemize yardımcı oluyor. 2017 yazında Suzanne adlı bir kadının başına gelen buydu. Adet döngüsünde belirgin olmayan değişikliklerin ardından, doktoru çok makul bir şekilde menopoz başlangıcı teşhisi koyunca, elli iki yaşındaki kadın, adetlerini takip etmesine yardımcı olacak bir akıllı telefon uygulaması indirdi. Uygulama üç ay sonra, verilerinin kendi yaşındaki kadınlar için “normların dışında” olabileceği konusunda onu uyaran bir e-posta gönderdi. Suzanne, bu verilerle birlikte doktoruna başvurdu. Hemen kan testleri ve ultrason yaptırmayı için sevk edildi. Test sonuçlarından sonra, çoğunlukla altmış beş yaş üstü menopoz sonrası kadınlarda görülen kötü huylu bir kanser türü olan miks Mullerian tümörü tanısı kondu. Kanserinin vücutta yayılmasını önlemek için radikal histerektomi (rahim alma ameliyatı) yapılması gerekti ancak Suzanne'nin hayatı kurtuldu.²⁸

Kullandığı uygulama, gelecekte karşımıza çıkacak olanlara kıyasla nispeten basitti. Proaktif veri girişi gerektiriyordu ve yalnızca birkaç değeri izliyordu. Yine de hayatını kurtardı. Milyonlarca günlük veriyi otomatik olarak toplayan uygulamaların bize neler sunabileceğini hayal edin. Bu verileri, bir de rutin DNA analizinden öğrendiklerimizle birleştirdiğimizi hayal edin.

O noktada hayal etmeye devam edin. Biyo-izleme, sadece nabzınızın ne zaman yükseldiğini, vitamin seviyelerinizin ne zaman düştüğünü veya kortizolünüzün hangi ara zirve yaptığını değil, vücudunuzun ne zaman saldırıya uğradığını da söyleyecek. Tüm bu bilgi, gezegendeki herkesi kurtarabilir.

EN KÖTÜSÜNE HAZIRLANMAK

1918'de, modern, süper hızlı ve hiper bağlantılı küresel ulaşım ağımızın şekillenmesinden çok önce, bazı tarihçilerin Amerika Birleşik Devletleri'nden yayıldığını iddia ettiği, dünya çapında bir grip salgını, tarihteki diğer salgınlardan çok daha fazla insanın ölümüne sebep oldu.²⁹ Özellikle burun, mide, göz, kulak, deri ve bağırsak gibi mukozalı dokularda aşırı kanama ile kendini gösteren acımasız bir ölümdü.³⁰ İnsanlı uçuşların henüz emekleme döneminde olduğu ve çoğu insanın arabaya bile binmediği bir zamanda, H1N1 dünyamızın en uzak noktalarına gidebilecek yolları buldu. Erişimi zor adalarda ve kutup bölgesi köylerinde insanları öldürdü. Öldürürken ırk veya ulusal sınırlar gözetmedi. Yeni bir Kara Ölüm salgınıymışçasına öldürdü. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama yaşam beklentisi elli beşten kırk yıla düştü. Hastalıkla sonunda başa çıkıldı ama her yaştan 100 milyon insanın hayatı yarıda kesildikten sonra.

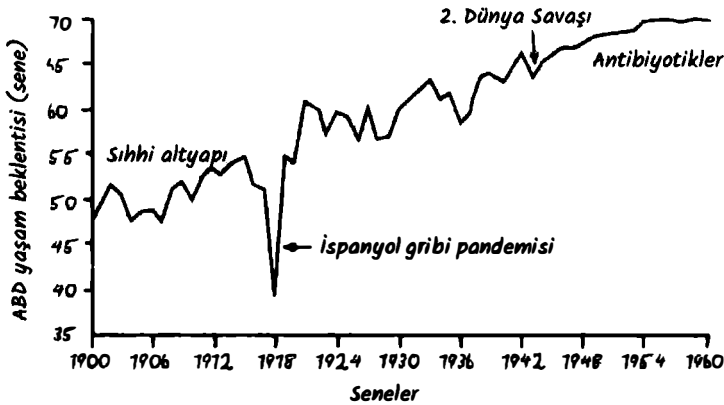
Günümüzde ne kadar çok insan ve hayvanın temas hâlinde olduğu ve gezegenimizin bir asır öncesine kıyasla çok daha fazla birbiri ile bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, bu durum oldukça kolay bir şekilde tekrarlanabilir.

Son yüz yirmi yılda tanık olduğumuz ve gelecekte bizi bekleyen ortalama yaşam beklentisindeki kazanımlar, yaşamlarımıza yönelik en büyük tehdidi, yani bizi avlamak isteyen diğer yaşam biçimlerini tanımlamadığımız sürece devam etmeyecek. Gerçekten de bir pandemi yüz milyonlarca yaşamı çabucak yok edecekse, onlarca yıl fazla yaşamamızın pek de anlamı olmayacak, hatta

ortalama yaşam süresinde elde ettiğimiz tüm kazanımları ortadan kaldıracaktır. Küresel ısınma, başa çıkılması gereken uzun vadeli, kritik bir konu olsa da en azından bizlerin yaşam döngüsünde en büyük tehdidin bir küresel enfeksiyon olduğunu kabul etmeliyiz.

Biyo-izleme devriminin en büyük hediyesi, bunun asla olmamasını sağlamak olabilir. Tabii ki, birey bazında hayati değerlerin ve vücut kimyasallarının gerçek zamanlı izlenmesi, sağlığı optimize etmek ve acil durumları önlemek için inanılmaz fayda sağlar. Fakat toplumsal olarak yapacağımız izleme, küresel bir salgının önüne geçmemize yardımcı olabilir.

Giyilebilir teknolojiler sayesinde, yüz milyondan fazla insanın vücut ısını, nabzını ve biyometrik tepkilerini gerçek zamanlı olarak izlemek için ihtiyaç duyduğumuz teknolojiye zaten sahibiz. Yaygın uygulamaya geçmek için bunun bir ihtiyaç olduğu konusunda ortak karar ve kültürel bilinç gerekli.



1918 GRİP SALGINI SIRASINDA ORTALAMA YAŞAM BEKLENTİSİNDEKİ DEĞİŞİM.

Kaynak: S.L. Knobler, A. Mack, A. Mahmoud, ve S.M. Lemon, ed., Pandemik İnfluenza Tehdidi: Hazır mıyız? Çalıştay Özeti, Tıp Enstitüsü (Washington, DC: National Academies Press, 2005) <https://doi.org/10.17226/11150>, PMID: 20669448

Uzun zamandır ihtiyaç olduğunun farkındayız. Sivrisinek yoluyla bulaşan ölümcül Zika virüsünün ilk belgelendiği Orta Afrika'dan Güney Asya'ya yayılması yaklaşık yirmi yıl, 2013'te Orta Pasifik'teki Fransız Polinezyası'na ulaşması yaklaşık kırk beş yıl aldı. Altmış beş yılda dünyanın sadece küçük bir bölümünü etkiledi. Ancak sadece sonraki dört yıl içinde, virüs orman yangını gibi Güney Amerika'ya, oradan Orta Amerika üzerinden Kuzey Amerika'ya ve Atlantik Okyanusu üzerinden Avrupa'ya yayıldı.

Zika, çoğunlukla sivrisinek sokması yoluyla ama aynı zamanda anneden çocuğa ve cinsel partnerler arasında bulaşma yeteneği nedeniyle en azından yayılma yolu açısından sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla kapı kollarından, yiyeceklerden veya uçaklardaki havalandırma sistemlerinden bulaşmaz.

Ama grip, diğer potansiyel ölümcül virüslerde olduğu gibi bulaşabilir.

23 Mart 2014'te Dünya Sağlık Örgütü, güneydoğu Gine'nin ormanlık kırsal bölgesinde Ebola virüsü hastalığı vakaları bildirdi. Ebola, kısa sürede hızla üç komşu ülkeye yayılarak yaygın paniğe neden oldu. On bir kişinin Ebola tedavisi gördüğü dünyanın en zengin ülkesi bile, bu duruma ortak bir plan olmaksızın yakalandı.

O ekim ayında, Amerikan Havayolları'nın 45 numaralı uçuşu New Jersey'e indiğinde, özel koruyucu giysiler içindeki görevliler, uçaktaki insanların vücut ısını alınlarından ölçmek için kızılötesi ısı dedektörleri ile uçağa bindiler. Sınır Tanımayan Doktorlar için çalışan Kaci Hickox, vali Chris Christie tarafından zoraki karantinaya alındıktan sonra, "karantina durumunda haklar bildirgesi"nin yayınlanmasına yol açan bir davayı kazandı. Bu vaka ve o zamandan beri başka ölümcül virüs atakları kontrol altına alınabildi ancak insanoğlu her zaman bu kadar şanslı olmayabilir.

Bill Gates, 2017'de Münih Güvenlik Konferansı'nda onu dinleyen kalabalığa, "İster doğanın bir rastlantısıyla, ister bir teröristin elinden olsun, epidemiyologlar, havada hızlı hareket eden bir patojenin bir yıldan daha kısa sürede 30 milyondan fazla insanı öldürebileceğini söylüyor", diye konuştu. "Ve aynı doktorlar, önümüzdeki on-on beş senede dünyanın makul bir olasılıkla böyle bir salgın yaşayacağını söylüyorlar",³¹ diye ekledi.

Eğer gerçekleşirse, 30 milyon çok iyimser bir tahmin olabilir.

Ulaşım ağlarımız erişim ve hız bakımından genişlemeye devam ederken ve daha fazla insan dünyamızın daha uzak köşelerine atalarımızın hayal edebileceğinden daha hızlı seyahat edebildiğinden, her türden patojen de insanlarla birlikte bu köşelere taşınıyor. Ancak doğru verilerin doğru ellerde olduğu durumlarda, özellikle de kamusal alanlardaki patojenleri tespit etmek için kitlesel "biyolojik bulut" verilerini, süper hızlı DNA sekanslaması ile birleştirebilirsek daha hızlı hareket edebiliriz. Bunu yaparken acil seyahat kısıtlamaları ve tıbbi kaynaklarla, öldürücü bir patojenin hakkından gelebiliriz. Bu savaşta her dakika önemli olacaktır. Ve eylemsiz geçen her dakika, insan hayatlarıyla ölçülecektir.

Biyo-izleme dünyasına herkes hazır değil. Bu da mantıklı geliyor. Açıkçası, birçokları için atılacak çok uzun bir adım gibi hissedilecek. Belki de çok uzun birkaç adım gibi.

Hormon seviyeleri, biyokimyasal değerler, vücut ısı ve kalp hızı açısından gerçek zamanlı olarak izlenecek yüz milyonlarca insanın, halk sağlığı krizi durumunda erken uyarı sistemi olacağı bir dünyada, birileri toplanan verilere sahip olmak zorunda kalacak. Bu kim olacak? Tek bir hükümet mi? Bir hükümetler koalisyonu mu? Tek tek her biri ve bütün hükümetler mi?

Ya da belki bir bilişim şirketi? Belki bir ilaç üreticisi? Belki bir e-ticaret sitesi? Belki bir sigorta firması? Belki bir eczane? Belki bir gıda takviyesi şirketi? Ya da bir hastane ağı?

Büyük olasılıkla, bu şirketlerin tek bir çatı altında toplanmış kombinasyonu olacak. Birleşmeler şimdiden başladı ve devam edecek. Bu şirketler şu anda küresel gelirin %10'unu aşan ve yıllık %4,1 büyüme gösteren, küresel ekonominin en büyük ve en hızlı büyüyen sektörüne gözlerini dikmiş durumdalar.

Hareketlerinizi izlemesi için kime güvenirsiniz? Kalp atımlarınızı dinlemesi için? Sizi uyurken görmesi ve uyandığınızı bilmesi için? Veriler sayesinde, ne zaman üzgün hissettiğinizi, arabayı çok hızlı kullandığınızı, seks yapma zamanlarınızı veya çok fazla içki içtiğinizi tespit edebilmesi için?

İnsanları endişelenecek bir şey olmadığına ikna etmeye çalışmanın bir anlamı yok. Elbette endişelenecek şeyler var. Kredi kartı verilerinizin çalınmasının kötü olduğunu mu düşünüyorsunuz? Bu hiçbir şey değil. Anında bankayı arayabilir ve yeni bir kredi kartı alabilirsiniz. Ancak tıbbi kayıtlarınız kalıcı ve çok daha kişiseldir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 ile 2018 yılları arasında 110 milyondan fazla tıbbi kayıt çalındı.³² İngiltere'nin Telekom firmalarından biri olan Maintel'in güvenlik müdürü Jean-Frédéric Karcher'a göre, saldırılar çok daha yaygın hâle gelecek.

"Tıbbi bilgiler derin internette kredi kartı bilgilerinden 10 kat daha değerli olabilir. Dolandırıcılar, tıbbi ekipman veya ilaç alabilmek için bu verileri kullanarak sahte kimlikler oluşturabilirler",³³ diyerek bizi uyarıyor.

Teknolojik hizmetler için zaten muazzam miktarda mahremiyetimizi ifşa ediyoruz. Bunu sürekli yapıyoruz. Her banka hesabı açtığımızda veya bir kredi kartı başvurusu yaptığımızda yapıyoruz. İnternet tarayıcılarımızı yeni bir web sayfasına yönlendirdiğimizde bunu çok sık yaparız. Okula kaydolduğumuzda yaparız. Uçağa bindiğimizde yaparız. Ve en sık olarak da cep telefonlarımızı kullandığımızda yaparız. Tüm bunlar herkes için iyi bir değiş tokuş sağlıyor mu? Tabii ki bu kişisel bir tercih meselesi. Ancak çoğu insan, izin vermedikleri zaman, kredi kartlarını kullanmalarının, internette sörf yapmalarının, okula

kaydolmalarının, uçakla seyahat etmelerinin veya telefonlarını kullanmanın kısıtlanabileceğini düşündüğünde, hızlı bir şekilde bu değiş tokuşun kabul edilebilir olduğu sonucuna varıyor.

İnsanlar küresel bir pandemiye durdurmak için mahremiyetlerinden biraz daha fazla ödün verirler mi? Ne yazık ki, muhtemelen vermezler. Ortak yaşam süren varlıkların trajedisi, insanların toplumsal sorunları çözmek için kişisel eylemlerde bulunmada pek iyi olmamasıdır. Devrim yaratacak bir değişimin püf noktası, kişisel çıkarı kamu yararı ile uyumlu hâle getirmenin yollarını bulmakta yatıyor. İnsanların hızlı bulaşan ölümcül virüslerle baş etmemize yardımcı olacak şekilde yaygın biyometrik izlenmeyi kabul etmeleri için onlara kendi başlarına görmekte zorlandıkları bir fayda sunulmalıdır.

Böyle bir dünyaya nasıl hazırlanılacağı, tartışılması gereken bir konudur. Hem de acilen.

Ben zaten bu tartışmanın içindeyim. Biyomarkerlarımı düzenli olarak kontrol ettirmeye başlamadan önce, vücudumdaki sürekli değişen kimyasal sinyallerin, verilerime erişimi olan birine benim hakkımda neler ifşa edebileceği hakkında endişeleniyordum. Tüm veriler, hastane veya HIPAA uyumlu sunucularda tutulur ve veriler, okunamaması için şifrelenir. Ancak her daim verilerin saldırıya uğrama ihtimali vardır. Her zaman bir yolu vardır.

Ancak testlere başladıktan sonra edindiğim bilgiler, taşıdığım endişelerden çok daha değerliydi. Sorgusuz, bu bir kişisel seçim. Şimdi, kontrol panelimdeki değişiklikleri gördükten sonra onsuz yaşamayı hayal bile edemiyorum. Şimdiye kadar GPS olmadan nasıl araba sürmeyi başardığımı merak ettiğim gibi, biyosensör yüzüğüm ve kan biyokimyası raporlarımdan düzenli güncellemeler almadan önce ne yemem ve ne kadar egzersiz yapmam gerektiği konusunda nasıl karar verdiğime şaşırıyorum. Sağlığım ile ilgili verilerin gerçek zamanlı olarak işleneceği gün için gerçekten sabırsızlanıyorum. Ve bu başkalarını da korumaya yardımcı olabilecekse, çok daha iyi.

DAHA HIZLI HAREKET ETMEK

Doktoramı yaparken bir gece işinde çalışıyordum. Saatte yaklaşık sekiz Dolar karşılığında idrar, dışkı, omurilik sıvısı, kan ve kılırlara bulanmış genital akıntı gibi vücut sıvılarını ölümcül bakteriler, virüs ve mantar varlığı açısından test ederdim. Gerçekten göz alıcı bir işti.

Elimde, on dokuzuncu yüzyıl teknolojisinin tüm ekipmanına sahiptim: mikroskoplar, petri kapları ve steril su. 1895'ten 1980'lerin mikrobiyoloji laboratuvarına zaman seyahati yapan bir laboratuvar teknisyeni kendini evinde hissedirdi. Günümüzde birçok mikrobiyoloji laboratuvarı hâlâ aynı şekilde çalışıyor.

Bu şekilde ölüm kalım kararları vermek sinir bozucuydu. Mikrobiyoloji dışında tıbbın diğer tüm dallarında robotik, nanoteknoloji, tarayıcılar ve spektrometreler sayesinde muazzam teknolojik adımlar attık.

Bugünlerde artık hayal kırıklığı hissetmiyorum. Öfkeliyim.

Antibiyotiğe dirençli bakteri türleri yayılmaya devam ediyor ve yeni çalışmalar bakterileri kanser, kalp hastalığı ve Alzheimer'in nedenleri arasında gösteriyor.³⁴

Ancak yakın zamana kadar bu sorunu çözmeye yönelik bir çalışmam yoktu. Lyme hastalığı ile savaşmış olmanın, bu tür şeyler hakkında kişinin duygusal yoğunlaşma yaşamasına etkisi oluyor.

Kızımız Natalie, olay yaşandığında on bir yaşındaydı. Yaşadığımız New England'da, Lyme hastalığına neden olan bakteriyel spiroket *Borrelia burgdorferi* taşıyan bir kene salgını var. Son tahminler, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 300.000 kişinin Lyme hastalığına yakalanabileceğini göstermektedir. Tedavi edilmeden bırakıldığında, *Borrelia* cilt hücrelerinde ve lenf düğümlerinde gizlenerek yüz felcine, kalp problemlerine, sinir ağrısına, hafıza kaybına ve artrite neden olur. Koruyucu bir biyofilm içinde gizlenerek öldürülmeyi son derece zorlaştırır.

Natalie'nin kene ısırığının etrafında kırmızı bir halka olmadı ki bu paraziti kaptığınızın kesin bir işaretidir. Baş ağrısı ve sırt

ağrısı gibi tipik grip belirtilerinden şikâyet ediyordu. Ancak kısa sürede bunun grip olmadığı anlaşıldı. Çok daha kötü bir şeydi.

Başını çeviremiyordu. Görme yeteneğini kaybediyordu. Çok korkmuştu. Eşimle birlikte hem korkmuştuk hem de hayatımızda hiç bu kadar çaresiz hissetmemiştik. Cevapları internette aramaya başladık. Olası hastalıklar arasında lösemi ve viral beyin enfeksiyonları vardı.

Doktorlar, Boston Çocuk Hastanesi'nde onu incelemeye aldı. İlk test Lyme hastalığı ile ilgili bir ışık yaktı ancak ilk testler bazen yanlış pozitif sonuç verebildiği için sigorta şirketi doğrulama bekliyordu. İkinci test başarısız oldu ve daha fazla test sonucuna ihtiyaç yarattığı için tedavi sürecini belirsizliğe soktu.

Laboratuvarım sokağın karşısında olduğundan üzerinde çalışmak için Natalie'nin omurilik sıvısından mikrolitrelik bir örnek talebinde bulundum. Patojenin DNA haritasını çıkarabildim. Hastane reddetti.

O andaki semptomlarının durumuna bakıldığında, %50 yaşama şansı olduğunu sonradan öğrendim. Kızımın hayatı yazı tura atışına kalmıştı. Her saniyenin önemli olduğu bir zamanda, doktorlar laboratuvar sonuçlarını bekliyorlardı.

Bir Lyme hastalığı enfeksiyonu olduğunu doğrulamak üç gün sürdü ve sonunda doktorlar, Natalie'ye antibiyotikleri doğrudan kalbinin yanındaki atardamarlardan verdiler. Yaklaşık bir ay boyunca her gün bu tedaviyi gördü.

Natalie, şimdi iyi durumda ancak vakaya dahil olan herkes, özellikle de Natalie için bulaşıcı hastalıkları teşhis ederken yirmi birinci yüzyıl teknolojilerini kullanmamız gerektiği çok açıktı. Cambridge, Massachusetts ve Kaliforniya, Menlo Park'ta, enfeksiyonun kimliğini ve en iyi öldürme yolunu, yüksek verimli sekanslama tekniğini kullanarak doktorlara hızlı ve net bir şekilde söyleyebilecek testler geliştirmeleri için bulaşıcı hastalık doktorları, mikrobiyologlar, genetikçiler, matematikçiler ve yazılım mühendislerinden oluşan, çok zeki bir grubun bir araya gelmesine yardımcı oldum.

Bu süreçteki ilk adım, kan örneklerinden, tükürükten, dışkıdan veya omurilik sıvısından nükleik asitlerin çıkarılmasıdır. Hastanın DNA'sı, maliyeti artırdığı ve hassasiyeti azalttığı için mumyalardan antik DNA'ları çıkaran biliminsanlarının geliştirdiği yenilikçi yöntemler kullanılarak çıkarılır. Bu durum, bir bilim dalının, diğerine fayda sağladığı sayısız vakalara örnektir. Daha sonra, numuneler agnostik DNA sekanslama teknolojileri aracılığıyla işlenir. Bu teknikte, belirli bir bulaşıcı ajan aranmaz, bunun yerine tüm numunenin genomları okunur. Bu liste daha sonra suş düzeyinde bilinen tüm insan patojenlerinin veri tabanında işlenir. Bilgisayar, hangi istilacıların mevcut olduğu ve en iyi nasıl öldürülebilecekleri hakkında oldukça ayrıntılı bir rapor verir. Testler standart olanlar kadar hassastır ancak suş seviyesinde bilgi sağlarlar ve belirli bir patojeni aramazlar. Diğer bir deyişle, doktorlar bir test isterken neye bakması gerektiğini veya hangi tedavinin en iyi sonucu vereceğini tahmin etmeyecek. Kesin olarak bilecekler.

Birkaç yıl öncesine kadar, bu sadece yavaş işleyen bir süreç olmazdı, mümkün bile değildi. Şimdi günler içinde yapılabiliyor. Yakında saatler ve sonunda dakikalar içinde yapılabilecek.

Ancak bu hastalıklarla baş etmenin başka bir yolu var: Hastalıkları önleyebiliriz.

AŞILAMANIN YENİ ÇAĞI

Geçtiğimiz yüzyıl boyunca aşılardan ortalama yaşam süresi ve sağlıklı yaşam süreleri üzerinde sağladığı son derece olumlu etki konusunda hiçbir kuşku yok. Çiçek hastalığı gibi hastalıkları ortadan kaldırdığımız için dünya genelinde çocuk ölümleri hiç de azımsanmayacak ölçüde düştü. Çocuk felcini yok ettğimiz için dünyadaki sağlıklı çocukların sayısı arttı. Tabii ki sağlıklı yetişkinlerin sayısı da. Yetişkinlerde yorgunluk, kas güçsüzlüğü, anormal omurga eğriliği ve konuşma bozuklukları ile seyreden postpolio sendromu da elli yıl içinde kaybolacak.

Ve tabii ki, özellikle yaşı yaşama kasteden grip ve zatürre gibi, ne kadar çok hastalığa karşı aşılama yapabilirsek önümüzdeki yıllarda yaşam beklentisi o kadar artacaktır.

Aşılamayla sürü bağışıklığı kazanmak, sadece bireysel olarak bizi korumakla kalmaz, gençleri ve yaşlıları, aramızdaki en zayıfları da korur. Çiçek hastalığı, bir zamanlar her yıl dünya çapında, büyük kısmı çok genç ve çok yaşlı olanlardan oluşan binlerce can alırdı. Bunun yanı sıra, yüz binlerce hastaneye yatış ve milyonlarca kaçırılan iş gününden sorumluydu. O günler bitti.

Aşıların yaşam süresini uzatma gücünün en iyi örneği, yaşlı kişilerde başlıca hastalık kaynağı ve solunum yolu enfeksiyonunun en yaygın ölüm nedeni olan *Streptococcus pneumoniae* için üretilen aşıların piyasaya sürülmesinden sonraki yıllarda geldi. *New England Journal of Medicine*'de yayınlanan bir araştırmaya göre, 2000 yılında bebekler için piyasaya sürülen Prevnar aşısından sonra, zatürre nedeniyle hastaneye yatış ve ölümler genel olarak düştü.

Çalışmanın başyazarı Marie Griffin'in açıklamasına göre, "Aşı olmayan ancak bebeklerin aşılanmasından fayda gören yaşlı yetişkinlerde görülen koruyucu etki oldukça dikkat çekiciydi. Dolaylı korumanın veya sürü bağışıklığının son yıllarda görülen en önemli örneklerinden biriydi."³⁵

Başka bir araştırmaya göre, yalnızca ilk üç yılda zatürre kaynaklı ölümler yarı yarıya azaldı ve yalnızca ABD'de 30.000'den fazla vakanın ve 3.000 ölümün önüne geçildi.³⁶

Bunun gibi aşılarla birçok katil ajanı yok edebiliriz.

Yine de birkaç on yıl boyunca, aşıların dünya çapında milyarlarca insanın yaşamını iyileştirme vaadi yavaşladı. Sadece aşılarla olan safsatalara dayalı güvensizliğin artmasıyla değil, aynı zamanda yerleşmiş piyasa güçlerinin çabasıyla. Aşı araştırmalarının altın çağı, yirminci yüzyılın ortalarında boğmaca, çocuk felci, kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve menenjit için olağanüstü etkili aşıların hızlı bir şekilde geliştirildiği zamanlardı.

Ancak yüzyılın ikinci yarısına gelindiğinde, aşı araştırma ve geliştirmesini uzun süredir finanse eden iş modeli fena hâlde bozuldu. Yeni aşılarda test edilme maliyetleri büyük ölçüde halkın güvenlik konusunda endişelerinin artması ve riskten kaçınan düzenleyici kurumlar nedeniyle katlanarak arttı. Aşı dünyasının “kolay meyvesi” çoktan toplanmıştı. Artık basit bir aşının üretilmesi on yıldan fazla sürüyor ve yarım milyar Dolar’dan fazla paraya mal oluyor ve yine de onaylanmama ihtimali var. GSK’nın Lyme hastalığı aşısı gibi iyi sonuç veren ve salgın hastalıkların önlenmesinde kritik öneme sahip bazı aşılarda bile, aşılara karşı gelişen temelsiz tepkiler yüzünden, “yapmaya değmez”³⁷ anlayışı ile piyasadan kaldırıldı.

Aşıları hükümetler değil, şirketler yapar. Dolayısıyla, piyasa şartları elverişli olmadığında, çok ihtiyacımız olan ilaçları bulamayız. Finansman boşlukları bazen hayır kurumları tarafından doldurulur ancak 2000’lerin sonlarında ve 2010’ların başlarında yaşanan küresel durgunluk gibi ekonomik krizler, gelirleri, pazar durumuna göre değişen bağışlardan geldiği için vakıfları bu hayat kurtaran çözümlere yatırım yapmaktan vazgeçirmiş veya alıkoymuştur.³⁸

İyi haber şu ki, aşı ArGe’sinde 2005 ile 2015 yılları arasında üçe katlanan ve şu anda geliştirilmekte olan tüm biyoteknoloji ürünlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturan bir mini Rönesans yaşıyoruz.³⁹

Bunlardan en büyüğü, 2017’de 219 milyon insanı enfekte eden ve 435.000 kişinin hayatına kasteden sıtmadır.⁴⁰ Bill ve Melinda Gates, GlaxoSmithKline ve PATH (Sağlıkta Uygun Teknoloji Programı) sayesinde, sıtma için kısmen etkili Mosquirix adlı bir aşı 2017 senesinde ilk kez uygulandı. Aşı, bu hastalığın bir gün tamamen ortadan kaldırılabilmesiyle ilgili umut veriyor.⁴¹

Ayrıca aşıların insan hücrelerinde, sivrisinek hücrelerinde ve bakterilerde nasıl hızlı bir şekilde üretilebileceğini öğrenerek şu anda kullandığımız, oldukça modası geçmiş bir yöntem olan milyonlarca döllenmiş tavuk yumurtasını enfekte etme yöntemini

terk edip zamandan ve masraftan kaçınabiliriz. Boston merkezli bir araştırma konsorsiyumu,^{*} olağan süreçten birçok yıl ve milyonlarca Dolar tasarruf ederek sadece dört ay içinde ve sadece 1 milyon Dolar'a, Ebola'ya benzer bir hastalık olan Lassa Ateşi için bir aşığı hayvan üzerinde deneneme aşamasına kadar geliştirdi.⁴² Bu oldukça hayret verici bir gelişme.

Araştırmacılar tam da bu anda, hayatın bir parçası olarak kabul ettiğimiz yaygın hastalıklara karşı bizleri bağışık kılacak aşılar geliştirmek için çok uzun sürmüş bir yarışın son deparına kalkıyorlar. Pek çok düşünce lideri, biraz endişeyle de olsa, bazı yıllarda uygulandığı insanların ancak üçte birinde (hiç yoktan iyidir) koruma sağlayan yıllık grip aşılarında olduğu gibi "ya tutarsa" atışları yapmak zorunda kalmayacağımız günlerin uzak olmadığını düşünüyor. (Kendinize veya çocuklarınıza grip aşısı yaptırmıyorsanız, lütfen yaptırın. Öyle bir çağda yaşıyoruz ki küçücük bir çabayla, kendimizi ve çocuklarımızı ölümcül hastalıklardan koruyabilme şansına sahibiz.)

Yaşlanmayla ilgili olmayan ancak her yıl milyonlarca cana malolan hastalıkları hızlı bir şekilde tespit etme, teşhis koyma, tedavi etme ve hatta önleme yeteneği, ortalama yaşam beklentimizi daha da yükseğe çıkarmaya devam edecek ve ortalama yaşam süresi ile maksimum yaşam süresi arasındaki farkın kapanmasına sebep olacaktır.

O zaman bile organlar çalışmayacak ve vücut parçaları yıpranacaktır. Peki, diğer teknolojiler başarısız olduğunda ne yapacağız? Orada da bir devrim yaşanıyor.

ORGAN EZİYETİ

Melbourne'un batısında, Avustralya sahili boyunca uzanan Büyük Okyanus Yolu, dünyanın en güzel otoyollarından biridir. Ama o otoyola ne zaman çıksam, kardeşim Nick'in motosiklet kazası yaptığını haber veren aramayı, korku içinde hatırlarım.

* Uluslararası kimi kuruluşların ya da kimi devletlerin ekonomik ve mali yardımları yürütmek için oluşturdukları ortak organ. (ed.n.)

Kaza sırasında yirmi üç yaşındaydı ve ülkeyi motosikletle geziyordu. Çok deneyimli bir sürücü olmasına rağmen bir yağ birikintisine denk gelip motorundan uçtu ve kaburgalarını kırıp dalağını parçalayan metal bir bariyerin altına yuvarlandı.

Neyse ki kurtuldu ama acil servis doktorları hayatını kurtarmak için kan hücrelerinin üretilmesinde pay sahibi ve bağışıklık sistemimizin önemli bir parçası olan dalağını almak zorunda kaldılar. Hayatının geri kalan kısmında, tehlikeli enfeksiyonlardan birini kapmamaya dikkat etmesi gerekiyor. Kesinlikle daha sık hastalanıyor ve iyileşmesi daha uzun sürüyor gibi görünüyor. Dalağı olmayan insanların, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde zatürreden ölme riski daha yüksektir.

Organlarımızı kaybetmek yaşımıza veya hastalığa bağlı değildir. Hayat bazen bunu bize başka şekillerde yansıtır ve kaybettiğimiz şey sadece dalağımız ise şanslı sayılırız. Kalp, karaciğer, böbrekler veya akciğerler olmadan yaşamak çok daha zordur.

Optik sinirleri ve görme yeteneğini eski hâline getirmek için kullandığımız hücresel yenileme programı, bir gün hasarlı organların yeniden çalıştırılması yeteneği sunabilir. Peki, çalışma yeteneğini tamamen kaybetmiş veya bir tümör nedeniyle alınması gereken organlar için ne yapacağız?

Günümüzde, hasarlı ve hastalıklı organları etkili bir şekilde değiştirmenin tek bir yolu var. Oldukça trajik olsa da gerçek bu. İnsanlar, ihtiyacı olan sevdiklerine bir organ için dua ederken, duanın içinde ölümcül bir araba kazası gizlidir.

ABD Motorlu Araçlar Dairesi'nin insanlara organ bağışçısı olmak isteyip istemediklerini soran kuruluş olması, ironik olsa da diğer taraftan mantıklı: Her yıl yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 35.000'den fazla insan motorlu taşıt kazalarında ölüyor. Doğal olarak, bu ölüm şekli, organ ve doku nakli için en güvenilir kaynaklardan biri hâline geliyor. Organ bağışı yapmak için isminizi sisteme kayıt ettirmediyse, lütfen yapın. 1988 ile

2006 yılları arasında yeni bir organ bekleyenlerin sayısı altı kat arttı. Ben bu cümleyi yazarken ABD organ bekleyenler internet kayıt sayfasında, organ nakli bekleyen 114.271 kişi var. Her on dakikada bir, nakil bekleme listesine yeni biri ekleniyor.⁴³

Nakil için organ bulma şansınızın Batı ülkelerindekinin çok altında kaldığı Japonya'daki hastalar için durum daha da kötü. Sebepler hem kültürel hem de yasal. 1968'de, ölümden sonra beden bölünmemesi gerektiğine dair Budist inancı, Japonya'daki ilk kalp naklinden sonra ülkede duygu yüklü bir tartışmayı körükledi. Tartışma konusu, Profesör Juro Wada tarafından kalp çıkarıldığında, donörün gerçekten "beyin ölümü" yaşayıp yaşamadığıydı. Kalp atışı durana kadar kadavradan organların alınmasını yasaklayan katı bir yasa derhal yürürlüğe girdi. Yasa otuz yıl sonra gevşetildi ancak Japonlar bu konuda bölünmüş durumda ve iyi durumdaki organlara ulaşmak zor.

Kardeşim Nick, ayrıca *keratokonus* adı verilen bir göz hastalığından mustarıptır. Bu hastalık, lensleri kaplayan kornea şeklinin bozulmasına ve kırışmasına sebep olur. Tedavi olmak için biri yirmili, diğeri otuzlu yaşlarında, yabancı iki kişinin kornealarının yerleştirildiği iki ayrı nakil ameliyatı geçirdi. Her iki seferinde de altı ay boyunca gözlerinde "dikenli çalılar" varmış hissi veren kornea dikişlerini çekti ancak görmesi düzeldi. Nick'in dünyayı artık başkalarının gözünden görmesi, aile olarak merhum bağışçılara olan minnettarlığımızın sıklıkla dillendirildiği akşam yemeği sohbetlerimizin eğlenceli bir konusu.

Şimdi, neredeyse her uzmanın araba kazalarını hızla azaltmasını beklediği, teknolojik ve sosyal bir paradigma değişikliği gerektiren, kendi kendine giden sürücüsüz arabalar çağına hızla yaklaşırken önemli bir soruyla yüzleşmemiz gerekiyor: Gerekli organları nereden bulacağız?

Genetikçi Luhan Yang ve Harvard Tıp Fakültesi'nden eski mentoru Profesör George Church, domuzlardaki genleri

düzenlemek için çalışmaya başladıklarında, memeli hücrelerindeki genlerin nasıl düzenleneceğini henüz keşfetmişlerdi. Domuz çiftçilerinin, organ bekleme listesindeki milyonlarca insana organ üretmek üzere özel olarak tasarlanmış hayvanlar yetiştirdiği bir dünya hayal ettiler. Biliminsanları, onlarca yıldır yaygınlaşan “zenotransplantasyon” (bir türden başka bir türe organ veya doku nakli) rüyaları görürken Yang ve meslektaşları, domuzlardan organ bağışına engel olan retroviral genleri, gen düzenleme uygulamaları ile ortadan kaldıracabileceklerini göstererek bu amaca yönelik en büyük adımlardan birini attılar. Zenotransplantasyonun önündeki tek engel bu olmasa da oldukça büyük bir sorun ve Yang otuz ikinci yaş gününden önce bunun üstesinden nasıl gelinebileceğini buldu.

Gelecekte organ bulmamızın tek yolu bu değil. Araştırmacılar, 2000’li yılların başlarında, mürekkep püskürtmeli yazıcıları, canlı hücrelerin üç boyutlu katmanlarını basacak şekilde değiştirebileceklerini keşfettiğinden beri, dünyanın dört bir yanındaki biliminsanları canlı dokuları yazıcıdan basmak için çalışıyorlar. Daha dün biliminsanları, yazıcıda basılmış yumurtalıkları farelere, basılmış damarları maymunlara yerleştirdiler. Diğerleri, kırık kemikleri düzeltmek için iskelet dokusu basmaya çalışıyor. Ve makineden basılmış cilt parçaları, muhtemelen önümüzdeki birkaç yıl içinde greft* olarak kullanılmaya başlayacak. Bundan kısa süre sonra, yazıcıdan basılmış karaciğer ve böbrekler, en sonda da biraz daha karmaşık olan kalp, birkaç sene arayla sahnede yerini alacak.

Yakında insan organ nakli için trajik kaynak hattının bitip bitmediğinin önemi kalmayacak. O kaynak hattı zaten talebi asla karşılayamadı. Gelecekte vücut parçalarına ihtiyacımız olduğunda, muhtemelen böyle bir durum için toplanıp saklanmış kendi

* Vücudun bir bölgesinden başka bir bölgesine damar ve sinir bağıntısı olmadan alınan dokuların nakli. (ed.n.)

kök hücrelerimizi, kandan veya bir ağız çubuğu ile yanaktan alınmış yeniden programlanmış hücreleri kullanarak yazıcıdan yazdıracağız. Ve bu organlar için rekabet olmayacağından organa sahip olmak için bir başkasının başına trajik bir kaza gelmesini beklemeyeceğiz. Tek bekleyeceğimiz, yazıcının işini bitirmesi olacak.

SADECE HAYAL ET

Bunları hayal etmek bile zor mu? Bu anlaşılabilir. Tıbbi bakımın neye benzemesi ve aslında insan hayatının nasıl görünmesi gerektiğine ilişkin beklentilerimizi oluşturmak için uzun zaman harcadık. Pek çok insan için “Bunların gerçekleşeceğine inanmıyorum”, demek ve her şeyi olduğu gibi bırakmak çok daha kolaydır.

Ama hayattan ne beklediğimiz ve yaşlanmanın anlamı ile ilgili fikirlerimizi değiştirme konusunda biraz daha iyiyiz.

Tom Cruise’u düşünün. *Top Gun* filminin oyuncusu, ellili yaşlarının sonlarına girerken şişkin kasları ve çok az kırışmış alnından fışkıran koyu saçları ile hâlâ işinin başındaydı. Yaptığı sadece oyunculuk değildi, uzun zamandır çok daha genç oyuncuların yapmasın alıştığımız rolleri üstleniyordu. Düblör kullanmıyor, kendi tehlikeli sahnelerinin çoğunda hâlâ kendi oynuyordu: ara sokaklarda yüksek hızda motosiklet sürmek, kalkan bir uçağın dışında asılı kalmak, dünyanın en yüksek binasının tepesinden aşağıya sallanmak ya da atmosferin en üst katmanlarından aşağı paraşütle atlamak.

Bugünlerde “Elli yaş yeni otuzumuz” cümlesi dudaklarımızdan ne kadar kolay dökülüyor? Geçmişte yüzlerce yıl önce değil, sadece birkaç on yıl önce elli seneyi aşmış hayattan ne beklediğimizi ne çabuk unuttuk?

Tom Cruise’un uçaklardan atlamasına benzemiyordu. Wilford Brimley’e benziyordu. Brimley, 1980’lerde Cruise’un *The*

Firm filmindeki rol arkadaşlarından biriydi. Cruise otuz dokuz yaşındaydı, Brimley ise elli sekiz; o zamanlar bile gri saçlı, deniz aygırına benzer bıyıkları olan, yaşlı bir adamdı.

Birkaç yıl öncesinde Brimley, uzaylı bir “gençlik pınarına” rastlayan ve kendilerine gençliklerinin görüntüsü olmasa da enerjisi bahşedilen bir grup yaşlı vatandaşın anlatıldığı bir film olan *Cocoon*’da rol almıştı. Etrafta gençler gibi koşturan yaşlıların görüntüsü, müthiş bir komedi etkisi yarattı.

Seksenlerde, o yaştaki birinin bu kadar genç davrandığını düşünmek cüretkârlıktı. Film piyasaya sürüldüğünde Brimley, Cruise’un şu an olduğundan beş ya da altı yaş daha gençti. *New Yorker*’dan Ian Crouch’a göre, kendisinin “Brimley Engeli” adını verdiği şeyi Tom Cruise kolayca aştı.⁴⁴

Engeller aşılr. Ve tekrar tekrar aşıllacaklar. Gelecek nesillerde, altmışlarında ve yetmişlerindeki film yıldızlarını, yüksek hızda motosiklet sürerken, çok yükseklerden atlarken, havada Kung-Fu tekmeleri atarken görmeye alışacağız. Çünkü altmış, yeni kırk olacak. Ve sonra yetmiş, yeni kırk olacak. Ve böyle sürüp gidecek.

Bu ne zaman olur? Zaten oluyor. Bu kelimeleri okuyorsanız, bu devrimden yararlanacağınızı söylemek hayal ürünü değildir; daha genç görünecek, daha genç davranacak, fiziksel ve mental anlamda daha genç olacaksınız. Daha uzun yaşayacaksınız ve hayatınıza eklenen o yıllar daha kaliteli geçecek.

Evet, herhangi bir teknolojinin çıkmaz bir sokağa açılabileceği doğrudur. Ancak hepsinin başarısız olması mümkün değil. Ayır ayrı ele alındığında, ilaç sanayisinde, hassas tıp çalışmalarında, acil bakımda ve halk sağlığındaki bu yeniliklerden herhangi biri, hayatlar kurtaracak ve uzatacak. Hepsini birlikte ele aldığımızda ise onlarca yıllık daha uzun ve daha sağlıklı yaşamlara doğru yola çıkıyoruz.

Her yeni keşif, yeni bir potansiyel sunar. Daha hızlı ve daha hassas sekanslama arayışında harcanan her dakika hayatlar kurtarmaya yardımcı olabilir. Her ne kadar maksimum yaşam süresi konusunda ibreyi fazla hareket ettirmese de bu yenilik çağı, çok daha uzun süreler boyunca sağlıklı kalmamızı sağlayacak.

Çoğu zaman, çoğumuz için değil, hepimiz için.

BÖLÜM 3

GİTTİĞİMİZ YER (GELECEK)

GELECEĞİN NESNELERİ

BİRAZ MATEMATİK YAPALIM.

Ve bunu eski usul yapalım. Önümüzdeki elli yıl içinde ortaya çıkacak bu çok farklı teknolojilerin, birbirinden bağımsız olarak daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşama katkıda bulunacağını varsayalım.

DNA izleme, yakında doktorları hastalıklara karşı, akut hâle gelmeden çok önce uyaracak. Kanseri türlerini yıllar önce tespit edip savaşmaya başlayacağız. Bir enfeksiyon geçiriyorsanız, dakikalar içinde teşhis edilecek. Kalbinizde ritim bozukluğu varsa, araba koltuğunuz size haber verecek. Yanınızda taşıdığınız bir solunum analiz cihazı, yeni gelişmeye başlayan bir bağışıklık hastalığını tespit edecek. Bilgisayarın klavye tuşlarına basış şekliniz, erken Parkinson veya Multipl Skleroz uyarısı verecek. Doktorlar, hastaları ile ilgili çok daha fazla bilgiye sahip olacak ve hastalar kliniğe veya hastaneye gelmeden çok önce bu bilgilere erişimleri olacaktır. Tıbbi hatalar ve yanlış teşhisler son bulacak. Bu yeniliklerden *herhangi biri*, tek başına onlarca yıl daha uzun süren sağlıklı bir yaşamın yolunu açabilir.

Ama gelin tüm bu gelişmelerin bize fazladan sadece on yıl kazandıracağını varsayalım.

İnsanlar yaşlanmanın yaşamın kaçınılmaz bir parçası olmadığını kabul etmeye başladığında, kendilerine daha iyi bakacaklar mı? Ben kesinlikle baktım. Gördüğüm kadarıyla

arkadaşlarımla ve aile bireylerimin çoğu da bakıyor. Hepimiz, epigenomlarımızdaki gürültüyü azaltan ve bizi canlı ve sağlıklı tutan biyokimyasal sistemleri gözetim altında tutan biyomedikal ve teknolojik müdahaleleri deneyimlemek ve ilk uygulayıcıları olmak için öne çıkmış uygulayıcılarız. Bunun yanı sıra, hepimizde daha az kalori tüketmeye, hayvansal amino asitleri azaltmaya, daha fazla egzersiz yapmaya ve alışılmış ortam sıcaklıklarının dışına çıkarak kahverengi yağ gelişimini tetiklemeye yönelik belirgin bir eğilim fark ettim.

Bunlar, sosyoekonomik durumlarından bağımsız olarak çoğu insan için geçerli çözümlerdir ve yaşam üzerindeki olumlu etkileri son derece sıkı araştırılmıştır. Sağlıklı beslenen ve aktif yaşayan insanlar için fazladan on sağlıklı yıl, son derece mantıklı bir beklentidir. Ama gelin, biz bunun yarısını keselim. Beş yıl diyelim.

Etti mi size on beş yıl?

Hayatta kalma devremizi destekleyen ve uzun yaşam genlerimizi çalıştıran moleküller, hayvan çalışmalarında %10-40 arasında daha sağlıklı yıllar yaşanabileceğini gösterdi. Ama hadi biz %10 ile devam edelim. Bu da bize, sekiz yıl daha kazandırır.

Toplamda yirmi üç ilave yılı bulduk.

Öğrencimin farelerde deneyimlediği gibi, ya sindirdiğimiz moleküller aracılığıyla ya da vücudumuzu genetik değişime uğratarak, epigenomumuzu sıfırlayabilme yeteneğini ne kadar zamanda kazanabileceğiz? Yaşlanan hücreleri ilaç veya doğrudan aşı ile yok etmemize ne kadar var? Organ parçalarını değiştirmemize, tüm organları genetiği değiştirilmiş çiftlik hayvanlarında geliştirmeye veya üç boyutlu yazıcıda basmamıza kaç yıl var? Belki yirmi veya otuz yıl. Bu yeniliklerden biri veya tümü, çoğumuzun sürekli uzayan, normal yaşam süresi içinde gelecek. Ve bu olduğunda, ömrümüze kaç yıl daha katacak? Ucu açık tahminler yüzyılları işaret edebilir ama biz sadece on yıl diyelim.

Bu da otuz üç yıl eder.

Şu anda, gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresi seksen yıldan biraz fazladır. Buna otuz üç ekleyin.

Basit bir matematik işlemi sonucu bulduğumuz bu 113 yıl, gelecekteki yaşam beklentisinin temkinli bir tahminidir. Tüm bu gelişmelerin yaşama katkı sağlamayabileceği ve herkesin iyi beslenip egzersiz yapmayacağı doğru olsa da nüfusun yarısından çoğunun bu rakamı aşacağını unutmayın. Ancak, ne kadar uzun yaşarsak bugün öngöremediğimiz radikal tıbbi gelişmelerden yararlanma şansımız o kadar yüksek olacaktır. Ve bugüne kadar geliştirdiğimiz ilerlemeleri de hesaba katınız.

Bu nedenle, bir *Uzay Yolu* dünyasına doğru gittikçe daha hızlı ilerlerken hayatta kalmayı başardığınız her ay için yaşayacak fazladan bir hafta kazanırsınız. Bundan kırk yıl sonra bu kazanım iki hafta olabilir. Bundan seksen yıl sonra, ilave üç hafta daha. Ve yüzyılın sonunda işler iyice ilginç hâle gelebilir, yaşadığınız her ay için dört hafta ilave yaşam kazanırsınız.

Tam da bu nedenle, gezegenimizdeki en uzun yaşayan Jean Calment'ın, tarihin en yaşlı on insanı listesinden eninde sonunda düşeceğini söyleyebiliyorum. Yirmi-otuz sene sonra ise en yaşlı ilk yüz listesinde kendisine yer bulamayacak. Daha da ileri bir gelecekte ilk bir milyonda bile yer bulamayacak. 110 yıldan fazla yaşamış insanların tüm bu teknolojilere erişimi olduğunu hayal edin, 120'ye ya da 130'a ulaşabilirler mi? Belki.

Diğer biliminsanları, kamuoyunda bu kadar iyimser konuşmamam konusunda beni sık sık uyarıyorlar. Geçenlerde iyi niyetli bir meslektaşım, "Güzel görünmüyor," dedi.

"Neden?" diye sordum.

"Çünkü toplum bu rakamlara hazır değil."

Katılmıyorum.

On yıl önce, hastalara yardım edecek ilaçlardan bahsetmem bile, meslektaşlarım tarafından dışlanmama sebep olurdu. Koştuğum bir biliminsanı, araştırmacı olarak görevimizin "Sadece, farelerin ömrünü uzatan moleküllerin varlığını göstermek

olduğunu ve kamuoyunun bunu kendiliğinden ileri götüreceğini”, söyledi. Ne yazık ki, bunun doğru olduğunu düşünmüyorum.

Bunu açıkça dillendirmeseler bile, günümüzde meslektaşlarımdan çoğu konu hakkında benim kadar iyimser. Bahse girerim yaklaşık üçte biri, metformin veya NAD güçlendirici alıyordur. Hatta birkaçı aralıklı olarak düşük dozlarda rapamisin alıyor. Özellikle uzun yaşam çalışmaları ile ilgili uluslararası konferanslar, artık her birkaç haftada bir, şarlatanlarla değil dünyanın en saygın üniversitelerinden ve araştırma merkezlerinden tanınmış biliminsanlarıyla yapılıyor. Bu toplantılarda, ortalama insan ömrünü on yıl, hatta daha fazla artırmanın dünyamızı nasıl değiştireceğine dair sohbetler duymak artık alışılmadık bir şey değil. Unutmayın, tartışma bunun *olup olamayacağı* ile ilgili değil; *gerçekleştğinde* ne yapmamız gerektiğiyle ilgili.

Aynı şey, bugünlerde zamanımın çoğunu birlikte geçirdiğim siyasi, iş dünyası ve dini liderler arasında da geçerli. Üstelik yalnızca yeni teknolojiler ile ilgili değil, bunun etkileri hakkında. Yasama organları, devlet başkanları, CEO’lar ve düşünce liderlerinden oluşan bu kişiler, yavaş ama çok emin adımlarla yaşlanma alanında yapılan işin dünyayı değiştiren potansiyelini fark etmeye başlıyor ve hazır olmak istiyorlar.

Bütün bu insanlar yanılıyor olabilir. Ben yanılıyor olabilirim. Ama sonucu görecektir kadar uzun süre buralarda olmayı umuyorum.

Yanılıyorsam, bunun nedeni tahminlerimde çok temkinli davranmam olabilir. Nükleer güç üniteli süpürgeler ve uçan arabalar gibi pek çok yanlış tahmin örneği varken, insanların bir şeylerin geldiğini *görmemesi* çok ama çok yaygındır. Bundan dolayı hepimiz suçluyuz. Tahminlerimizi hep doğrusal yapıyoruz. Daha çok insan, daha çok at, daha çok at gübresi. Daha fazla araba, daha fazla hava kirliliği, her zaman daha fazla iklim değişikliği. Ancak işler böyle yürümüyor.

Teknolojiler üssel olarak artmaya başladığında, uzmanlar bile faka basabilir. Işık hızını ölçtüğü için Nobel kazanan Amerikalı fizikçi Albert Michelson, 1894'te Chicago Üniversitesi'nde yaptığı bir konuşmada, fizikte ek ondalık basamaklar dışında keşfedilecek çok az şey olduğunu açıklamıştı.¹ 1931'de öldüğünde, kuantum mekaniği en hareketli zamanlarını yaşıyordu. Bill Gates, 1995 tarihli *Önümüzdeki Yol* adlı kitabında internetten hiç bahsetmemiş ancak büyük ölçüde revize ettiği kitabın yaklaşık bir yıl sonraki baskısında, internetin "ne kadar önemli olduğunu ve ne kadar çabuk öne çıktığını hafife aldığını" alçakgönüllülükle kabul etmişti.²

Wired dergisinin kurucu editörü ve geleceği tahmin etmede pek çok kişiden daha iyi bir sicile sahip olan Kevin Kelley'nin altın bir kuralı var: "Onlarla savaşmayı denemek yerine onları benimseyin. Onlardan kaçmaya çalışmak veya yasaklamak yerine onlarla çalışın."³

Çoğu zaman, bilginin çoğalmaya meyilli ve teknolojilerin sinerjik olduğunu kabul etmekte başarısız oluyoruz. İnsanoğlu, bizim düşündüğümüzden çok daha yenilikçi. Son iki yüzyılda birçok nesil, buhar motorları, metal gemiler, atsız arabalar, gökdelenler, uçaklar, kişisel bilgisayarlar, internet, düz ekran TV'ler, mobil cihazlar ve genleri ile oynanmış bebekler gibi yeni ve tuhaf teknolojilerin aniden ortaya çıkmasına tanık oldu. Önce şaşkına döndük, sonra gelişmeleri kanıksadık. İnsan beyninin evrimleştiği dönemde ömür boyunca değişebilecek tek şey mevsimlerdi. Milyonlarca insan aniden karşımıza çıkacak karmaşık icatlar üzerinde çalıştığında neler ortaya çıkabileceğini tahmin etmek oldukça zor.

Değişimin hızı konusunda ister haklı ister haksız olayım, bir savaş veya salgın olmadıkça, ömrümüz uzamaya devam edecek. Ve dünyanın her yerinden ne kadar çok kanaat önderi ile konuşursam, çalışmalarımızın etkilerini o kadar iyi anlıyorum. Ve evet, bu insanlardan bazıları araştırmamın ilk kapsamının çok ötesinde şeyleri düşünmeme ve planlamama sebep oldular.

Ama beni daha da fazla düşünmeye iten insanlar, Harvard'da ve diğer üniversitelerde ders verdiğim genç insanlar ve neredeyse her gün e-posta ve sosyal medya aracılığıyla yazıştığım daha da genç insanlar. Beni çalışmalarımın, gelecekteki işgücünü, küresel sağlık düzenini ve ahlaki evrenimizin yapısını nasıl etkileyeceği hakkında düşünmeye yönlendiriyorlar. Bu da, önemli ölçüde uzamış sağlıklı yaşam sürelerinin ve ömürlerin söz konusu olduğu bir dünyayla karşılaştığımızda mülkiyet, eşitlik ve toplumsal etik konularında olması gereken değişiklikleri daha iyi anlamamı sağlıyor.

Sağlık ile ilgili devrim bugün olduğu gibi doğrusal bir şekilde sürerse, bugün Japonya'da doğan çocukların yarısı 107 yaşını geçecek.⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nde bu sayı 104. Benim haricimde birçok araştırmacı bu tahminlerin aşırı cömert olduğuna inanıyor. Bence düşüncelerini kısıtlıyorlar. Uzun zamandır söylediğim şey, en umut verici ilaç ve tedavilerden birkaçı bile gerçekleşse, bugün sağlıklı bir şekilde yaşamda olanların, kaliteli bir yüz yaşa ulaşmasının mantıksız bir beklenti olmadığıdır. Kaliteli bir 100 yaştan kastım ise bugünün sağlıklı ellili yaşlarının seviyesidir. 120 yıl, bilinen potansiyelimizdir ancak bunun abartılmış bir değer olduğunu düşünmemiz için hiçbir neden yok. Ve kayıtlara geçsin diye söylüyorum, dünyanın ilk 150 yıl yaşayacak insanı ile birlikte yaşıyor olabiliriz. Hücresel yeniden programlama, beklediğimiz potansiyeline ulaşırsa, bu yüzyılın sonuna kadar 150 yaş ulaşamayacak bir hedef değildir.

Bunu yazdığım şu anda, gezegenimizde 120 yaşın üzerinde yaşayan hiç kimse, en azından yaşı doğrulanabilen biri yok. Yani, bu konuda haklı olup olmadığımı anlayabilmek için en az birkaç on yıl gerekecek. Diğer yandan, bu eşiği geçecek kişiyi görmek için yüz elli sene de bekleyebiliriz.

Ama gelecek yüzyıldan bahsedecek olursak? Ya da bir sonraki yüzyıldan? Bir gün yüz elli yaşın standart bir yaşam süresi olacağını beklemek hiç de abartılı değil. Ve Yaşlanmanın Bilgi

Teorisi sağlamsa, üst bir sınır olmayabilir. Bir olasılık, epigenomu kalıcı olarak *sıfırlayabiliriz*.

Bu, anlaşılabilir bir şekilde, birçok insan için ürkütücüdür. İnsan olmanın ne anlama geldiğiyle ilgili bildiğimiz hemen her şeyi altüst etmenin eşiğindeyiz. Bu nedenle, birçok insan bunların sadece *yapılamayacağını* değil, *yapılmaması* gerektiğini söylüyor. Bunun kesinlikle kıyamete yol açacağını düşünüyorlar.

Hayatımın çalışmalarını eleştirenler isimsiz, yüzü olmayan sosyal medya trolleri değil. Bazen saygı duyulan meslektaşlarım, bazense yakın kişisel arkadaşlarım.

Ve bazen onlar kendi ailemden.

On altı yaşında siyaset ve sosyal adalet alanında kariyer yapmayı düşünen en büyük çocuğumuz Alex, geleceği benim iyimserliğim ile yorumlama konusunda hep güçlük çekti. Özellikle gençken, ahlaki evren hakkında farkındalık geliştirmenin zorluğu bir tarafa, adaletin hâkim olduğu bir dünya bulmak çok zor.⁵

Sonuçta Alex, hızla ve feci biçimde ısınan bir dünyada, yirmi yılın büyük bir bölümünde savaş hâlinde olan bir ülkede ve en sevilen geleneklerinden biri olan Boston Maratonu'na katılan insanların terörist saldırısına uğradığı bir şehirde büyüdü. Ve pek çok genç gibi Alex de, Suriye'den Güney Sudan'a kadar pek çok insani kriz haberinin telefonlarımızın ekranından kaybolmadığı, birbirine ultra-bağlı bir evrende büyüdü.

Bu yüzden anlıyorum. Ya da en azından anlamaya çalışıyorum. Ancak yakın zaman önce bir gece, Alex'in gelecek ile ilgili hep koruduğum iyimserliği paylaşmadığını öğrenmek, bende derin bir hayal kırıklığı yarattı. Elbette güçlü bir ahlaki pusula sahip olduğu için onunla gurur duyuyorum ancak Alex'te oluşan dünyaya dair karamsar görüşün, hayatımın işini görme biçimine önemli bir gölge düşürdüğünü fark etmek üzücüydü.

Alex o akşam bana, "Senin neslin de tıpkı sizden önce gelenler gibi, bu gezegene verilen zarar konusunda hiçbir şey yapmadı", dedi. "Ve şimdi insanların daha uzun yaşamasına yardım

etmek mi istiyorsun? Böylece dünyaya daha da fazla zarar verebilsinler diye?”

O gece tedirgin bir şekilde yatağa yattım. İlk çocuğumun beni kınaması nedeniyle değil, dürüst olmam gerekirse, bununla biraz gurur duyduğumu kabul ediyorum. Çocuklarımız ilk önce babaları üzerinde pratik yapmazlarsa, küresel ataerkilliği asla yok edemeyeceğiz. Hayır, beni o gece ve daha pek çok gece uyutmayan şey, cevaplayamadığım sorulardı.

Çoğu insan, daha uzun insan yaşamlarının yakın olduğunun farkına vardığında, böyle bir geçişin, aynı anda önemli sosyal, politik ve ekonomik değişimlere sebep olacağını çabucak kabul eder. Ve haklılar, yıkım olmadan evrim olmaz. Öyleyse, ya benim geleceğe bakış şeklim, yol aldığımız gelecek değilse? Ya milyarlarca insana daha uzun ve sağlıklı yaşamlar vermek, türümüzün bu gezegene ve birbirine daha fazla zarar vermesine yol açarsa? Daha uzun ömür kaçınılmazdır. Bundan eminim. Ya kaçınılmaz olan, kendimizi yok etmemize yol açarsa?

Ya çabalarım, dünyayı daha kötü bir yer yaparsa?

Bazıları çok akıllı ve bilgili olan pek çok insan, durumun böyle olduğunu düşünüyor. Buna rağmen ortak geleceğimiz konusunda ben hâlâ iyimserim. Karşımda saf tutanlara katılmıyorum. Ama bu onları dinlemediğim anlamına gelmesin. Dinliyorum. Ve hepimiz dinlemeliyiz. Bu nedenle, bu bölümde onların endişelerinden bazılarının, aslında birçok durumda benim de paylaştığım endişelerinden bahsedeceğim. Aynı anda geleceğimiz hakkında farklı bir düşünme tarzı sunacağım.

Siz konuyu oradan alıp devam edebilirsiniz.

YÜZ YILLIK UYARI

Homo sapiens sayısı, tarihimizin ilk birkaç yüz bin yılında yavaş yavaş arttı. Bu süreçte, en azından bir kez neredeyse neslimiz tükeniyordu. Geç Arkaik ve Paleolitik dönemlerine ait oldukça fazla sayıda genç iskelet varken, kırk yaş üstü bireylerin iskelet

kalıntıları sadece bir avuçtur. Bu da, o çağlarda, bireylerin orta yaş krizi olarak adlandırdığımız yaşlara gelmelerinin nadir görüldüğünü düşündürmektedir.⁶ Genç kızların anne ve genç erkeklerin savaşçı olduğu zamanlardı. Nesiller hızla değişti. Aralarında en hızlı, en zeki, en güçlü ve en dirençli olanlar hayatta kaldı. Milyonlarca acı içinde geçen yaşam ve zamansız ölüm pahasına, hızlı bir şekilde evrilerek, iki ayağı üzerinde dikilen ve analitik becerileri üstün bir tür hâline geldik.

Atalarımız, biyolojinin izin verdiği hızda çiftleşti. Bu hız, ölüm oranından sadece biraz daha fazla olsa da yeterliydi. İnsanoğlu dayandı ve dünyanın dört bir yanına dağıldı. Kristof Kolomb'un Yeni Dünya'yı keşfettiği zamana kadar 500 milyon birey seviyesine ulaştık. Ancak bu sayının iki katına çıkması sadece 300 yıl sürdü. Ve her yeni insan katılımıyla gezegenimiz daha kalabalık hâle geldi. Dünyanın kaldırabileceği sınıra süratle ulaştık, hatta belki de geçtik.

Hangi sayı, çok fazlayı ifade ediyor? Altmış beş farklı bilimsel açıklamayı inceleyen bir rapor, gezegenimizin en yaygın tahmini "taşıma kapasitesi"nin 8 milyar olduğu sonucuna vardı.⁷ Bu rakam, *tam da şu anda* dünyadaki mevcut insan sayısı. Ve aklı başında hiç kimsenin olmasını asla istemeyeceği, tarihe geçecek kadar ölümcül boyutlarda bir nükleer felaket veya küresel salgın olmaması hâlinde, dünya nüfusunun zirve yapacağı rakam bu değil.

Pew Araştırma Merkezi'nin, dünyanın en kalabalık biliminsanları derneğinin üyelerine yaptığı ankette, anketi cevaplayanların %82'si, dünyada hızla artan insan nüfusu için yeterli yiyecek ve kaynak bulunmadığını söyledi.⁸ Bu görüşe sahip olanlar arasında Avustralyalı ünlü biliminsanı Frank Fenner de vardı. Fenner, Çiçek Hastalığını Yok Etme Küresel Komisyonu Başkanı olarak dünyanın en ölümcül hastalıklarından biri olan çiçek hastalığına son verilmesine yardımcı oldu. Aslında, 1980'de Dünya Sağlık Örgütü'nün yönetim organına hastalığın ortadan

kaldırıldığını duyurma onuru kendisinini. Milyonlarca insanın, hastalığa yakalananların neredeyse üçte birini öldüren bir virüsten korunmasına yardımcı olan Fenner, insanların kurtulmak için işbirliği yapabilecekleri yollar konusunda gösterdiği iyimserlikte haklı çıktı.

Kendisine sessiz bir emeklilik planlamıştı.⁹ Ama zihni çalışmayı bırakamadı. Büyük sorunları belirleyip çözmeye çalışmaktan kendini alamadı. Fenner, hayatının sonraki yirmi yılını, çiçek hastalığını durdurmak için bir araya gelen dünya sağlık liderleri tarafından neredeyse görmezden gelinen, insanlığa yönelik diğer tehditler hakkında yazarak geçirdi.

Son erken uyarısını 2010'daki ölümünden sadece birkaç ay önce bir Avustralya gazetesine yaptı. Gazeteye, insan nüfusu patlamasının ve "dizginsiz tüketimin" türümüzün kaderini belirlediğini söyledi. Önümüzdeki yüz yıl içinde insanoglunun dünyadan kaybolacağını söyledi. "Dünyada hâlihazırda çok fazla insan olduğunu," ekledi.¹⁰

Bu şarkıyı tabii ki daha önce de duymuştuk. On dokuzuncu yüzyılın başında, küresel insan nüfusu bir milyarı aşarken, İngiliz biliminsanı Thomas Malthus, gıda üretimindeki gelişmelerin, kaçınılmaz olarak nüfus artışına yol açacağı ama artan sayıda yoksul insanı daha fazla açlık ve hastalık tehlikesi ile karşı karşıya getireceği konusunda uyarıda bulundu. Gelişmiş dünyanın bakış açısından, tarımsal gelişmelerin dünyayı felaketin bir adım önünde tuttuğu, bu sayede bir Malthus felaketinden büyük ölçüde kaçınılmış olduğu görülüyor. Yine de küresel anlamda, Malthus'un uyarıları kehanet gibiydi. Malthus'un zamanında gezegende yaşayanla yaklaşık aynı sayıda insan, bugün ne yazık ki açlık sınırında.¹¹

1968'de, küresel nüfus 3,5 milyara yaklaşmışken, Stanford Üniversitesi profesörü Paul Ehrlich ve Stanford Koruma Biyolojisi Merkezi yardımcı yöneticisi eşi Anne Ehrlich, *The Population Bomb* adlı çoksatan kitaplarında Malthus'un öngörüsünü yinelediler. Ben gençken, bu kitabın babamın kitaplığında

genç bir çocuğun dikkatini çekecek, oldukça belirgin bir yeri vardı. Kitabın kapağı rahatsız ediciydi: Yanan fitiliyle bir bombanın içinde oturan tumbul, gülümseyen bir bebek. Bununla ilgili kâbuslar görürdüm.

Kapağın içindekiler daha kötüydü. Kitapta Ehrlich, Yeni Delhi’de bir taksi yolculuğu sırasında yaşadığı, yaklaşımakta olan dehşetlere “uyanışını” anlatıyordu. “İnsan dolu sokaklar, yaşayan bir canlı gibiydi”, diye yazdı. “Yemek yiyenler, yıkananlar, uyuyan insanlar. Ziyaret eden, tartışan ve çılgılık atan insanlar. Ellerini taksi penceresinden içeri sokup yalvaran insanlar. Sokaklara dışkılayan ve işeyen insanlar. Otobüslere asılan insanlar. Hayvanları süren insanlar. İnsanlar, insanlar, insanlar, insanlar.”¹²

Ehrlich, gelen her yeni yılda küresel gıda üretiminin “nüfus artışının biraz daha gerisinde kaldığını ve insanların yataklarına biraz daha aç yattıklarını” yazdı. “Bu eğilimin geçici veya yerel olarak tersine döndüğü zamanlar olsa da durumun artık mantıksal sonucuna varması kaçınılmaz görünüyor, kitlesel açlığa.”¹³ *The Population Bomb*’un ilk yayınlanmasından bu yana geçen on yıllar içinde milyonlarca insanın açlıktan öldüğü bir gerçek. Ancak kesinlikle Ehrlich’lerin tahmin ettiği seviyelerde değil ve tipik olarak gıda üretimi eksikliğinden değil. Açlığın sebebi, daha çok siyasi krizlerin ve askeri çatışmaların bir sonucu. Diğer yandan, bir çocuk aç yattığında, bunun ne sebeple olduğunun pek önemi yoktur.

Tahminlerinin en kötüsü gerçekleşmemiş olsa da, Malthus ve Ehrlich’lerin gıda üretimi ile nüfus ilişkisine bu kadar dikkatle odaklanmaları, aslında daha büyük ve daha uzun vadeli bir riski gözden kaçırmalarını getirmiş olabilir. Yüz milyonlarca yaşamı tehdit edebilecek kitlesel açlığı değil. Ama hepimizin ölmesine sebep olabilecek bir küresel isyanı.

2016 yılının kasım ayında, merhum fizikçi Stephen Hawking, insanlığın “kırılgan gezegenimizde” 1.000 yıldan daha az bir süresi kaldığını tahmin etti. Birkaç ay düşündükten sonra

tahminini %90 aşağıya çekerek revize etti. Fenner'in uyarılarını tekrarlayan Hawking, insanlığın yaşayacak yeni bir yer bulmak için yüz yılı olduğuna inanıyordu. "Dünyada yerimiz ve zamanımız tükeniyor", dedi. Pek de işimize yaramayacak bazı gerçeklerden bahsedersek, güneş sistemimize en yakın Dünya benzeri gezegen 4,2 ışık yılı uzaklıktadır. Işık hızında bir seyahat veya solucan deliği geçiş teknolojisinde olabilecek bazı büyük gelişmeler haricinde, oraya varmamız on bin yılımızı alır.

Sorun sadece nüfus değil, tüketimdir. Ve sadece tüketim de değil, israftır. Girdisi gıdadır, çıktısı atık maddedir. Girdisi fosil yakıtlar, çıktısı karbon emisyonlarıdır. Girdisi petrokimyasallardır, çıktısı plastiktir. Amerikalılar ortalama olarak, hayatta kalmak için ihtiyaç duydukları yiyecek miktarının üç katından fazlasını ve ihtiyaçlarından yaklaşık 250 katı fazla su tüketiyor.¹⁴ Ortalama bir Amerikalı her gün yaklaşık yedi kilo çöp üretiyor, bunun sadece üçte biri geri dönüştürülüyor veya kompostlanıyor.¹⁵ Arabalar, uçaklar, büyük evler ve aşırı güç kullanan çamaşır kurutma makineleri gibi şeyler nedeniyle,¹⁶ ortalama bir Amerikalının yıllık karbondioksit emisyonu, küresel ortalamanın tam beş katı. Amerikan manastırlarında dünyevi hayattan uzak yaşayan keşişlerinki bile küresel ortalamanın iki katıdır.¹⁷

Sorun sadece Amerikalıların bu kadar çok tüketmesi ve israf etmesi değil, yüz milyonlarca başka insanın da aynı oranda, hatta bazı durumlarda daha da fazla tüketmesi ve israf etmesidir.¹⁸ Milyarlarca insan da aynı yönde ilerliyor. Kâr amacı gütmeyen Küresel Ayak İzi Ağı'nın tahminine göre, dünyadaki herkes bir yıl boyunca Amerikalılar gibi tüketirse, dünyanın kullanılmış olanı yeniden üretmesi ve boşa harcananları öğütmesi dört yılını alacaktır.¹⁹ Bunun sonucu sürdürülemez olmaktır. Kullanır, kullanır, kullanır ve doğal dünyamıza çok az değer katarız.

Sayıları gittikçe artan biliminsanlarının yüz yıllık uyarıları, korkunç bir çevresel gerçeklik etrafında şekillendi. "Çok katı ve

gerçekçi olmayan iddialı az tüketme stratejileri”²⁰ bile, muhtemelen insanlığın felaketi için “kırılma noktası”²¹ olarak görülen, iki santigrat dereceyi aşan küresel sıcaklık değişikliklerini önleyemeyecek. Aslında, Fenner’ın dediği gibi, gerçekten “çok geç” kalmış olabiliriz.

Henüz o iki derecelik kırılma noktasında olmasak da sonuçlar yine de oldukça sarsıcı. İnsan kaynaklı iklim değişikliği tüm dünyada besin ağlarını yok ediyor ve bazı tahminlere göre her altı türden biri yok olma riski altında. Küresel ısınmanın sebep olduğu sıcaklık artışları, kabaca Kaliforniya büyüklüğünde ve gezegenimizin en zengin ekosistemi olan Büyük Set Resifi de dahil olmak üzere, okyanuslarımızdaki “mercan yaşamını pişirdi.”²² Avustralya’nın bu doğa harikasının %90’ından fazlası mercan ağartmasından mustarip, yani hayatta kalmak için ihtiyaç duyduğu alglerden mahrum kalıyor. 2018’de Avustralya hükümeti, biliminsanlarının yıllardır söylediklerini kabul eden bir rapor yayınladı; resif, “çöküş” doğru ilerliyor.²³ Ve aynı yıl, Avustralyalı araştırmacılar, küresel ısınmanın ilk memeli kurbanının, yaşadığı ada ekosistemi kaba deniz suyuyla yok olduğunda, *Bramble Cay melomys* adlı uzun kuyruklu, keseli bir fare türü olduğunu söyledi.

Bu noktada, Ulusal Okyanus ve Atmosfer Derneği’nin ve diğerlerinin uyardığı gibi, deniz seviyelerinde artışa sebep olacak Antarktika ve Grönland’daki erime, önümüzdeki yıllarda New York, Miami, Philadelphia, Houston, Fort Lauderdale, Galveston, Boston, Rio de Janeiro, Amsterdam, Mumbai, Osaka, Guangzhou ve Şanghay gibi şehirleri tehdit edecek kıyı sellerini daha da kötüleştirecek. Bir milyardan fazla insan, yükselen deniz seviyesinden etkilenebilecek bölgelerde yaşıyor.²⁴ Bu arada, giderek daha şiddetli kasırgalar, seller ve kuraklıklarla karşı karşıya kalıyoruz. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl 150.000 kişinin iklim değişikliğinin direkt bir sonucu olarak öldüğünü tahmin ediyor. Bu rakamın önümüzdeki yıllarda en az iki katına çıkması bekleniyor.²⁵

Tüm bu korkunç uyarılar, insanların ortalama yetmiş beş veya seksen yıl yaşadığı bir dünyaya dayanıyor. Dolayısıyla, çevremizin geleceği ile ilgili en kötümser iddialar bile aslında sorunun boyutunu tam olarak yansıtamıyor. Daha uzun yaşam süresinin daha fazla insana eşit olmadığı ve bunun da daha fazla kalabalığa, çevresel bozulmaya, daha fazla tüketime ve daha fazla israfa yol açmadığı bir model yoktur. Daha uzun yaşadıkça ki atalarımızdan çok daha uzun yaşayacağımıza hiç şüphe yok, bu çevresel krizler şiddetlenecek.

Ve bu, dertlerimizin sadece bir kısmı olabilir.

YÜZ YILLIK POLİTİKACI

Dünyamızı daha nazik, daha hoşgörülü, daha kapsayıcı ve daha adil bir yer yapan tutarlı bir itici güç varsa bu, insanoğlunun yüzündeki varlığının süreli olmasıdır. Sosyal, yasal ve bilimsel devrimler, ekonomist Paul Samuelson'ın sıklıkla dillendirdiği gibi, "bir cenazeden diğerine" ilerler.

Kuantum fizikçisi Max Planck da bu deyimın doğruluğunun farkındaydı.

Planck, 1947'deki ölümünden kısa süre önce şöyle yazmıştı: "Yeni bir bilimsel gerçek, karşıtlarını ikna ederek ve onların ışığı görmelerini sağlayarak değil, daha çok karşıtları er ya da geç öldüğü ve ona aşına olan yeni bir nesil yetiştigi için zafere ulaşır."²⁶

Hayatım boyunca, Avrupa'da Berlin Duvarı'nın yıkılmasından Amerika Birleşik Devletleri'nde LGBTQ haklarının yükselişine ve Avustralya'da ve Yeni Zelanda'da ulusal silah yasalarının güçlendirilmesine kadar birkaç farklı türden devrime tanık olduğum için bu bilgece sözlere kefil olabilirim. İnsanlar birçok şey hakkında fikirlerini değiştirebilirler. Merhamet ve sağduyu ulusları harekete geçirebilir. Ve evet, pazarlanan fikirler medeni haklar, hayvan hakları, hastalara ve özel ihtiyaçları olanlara karşı davranış biçimimiz ve saygın bir ölümü hak etme gibi konularda, kesinlikle oy tercihimizi şekillendirmede etkili oluyor.

Ancak, demokratik bir dünyada yeni değerlerin yeşermesine en çok izin veren şey, eski görüşlere kararlı bir şekilde bağlı kalanların zamanla yıpranarak ölümlerine doğru yol almalarıdır.

Ölümden ölüme, dünya açığa çıkması gereken fikirleri yayar, geride bırakılması gereken fikirleri ardında bırakır. Bu sebeple, her doğumda, dünyaya her şeyi daha iyiye dönüştürme fırsatı sunulur. Ne yazık ki, her zaman doğru olanı yapamayız. Doğru yapılan bile, genellikle yavaş ve düzensiz ilerleme sağlar. Kendi nesillerinin yirmi dakikalık süresinde, bakteriler yeni bir zorlukla baş edebilmek için hızla gelişir. Yirmi yıllık insan nesli süresi içinde, kültür ve fikirlerin gelişmesi onlarca yıl alabilir. Hatta bazen gerileme görülebilir.

Son yıllarda milliyetçilik, öfkeli radikal grupların etki alanı olmaktan çıkıp dünyadaki güçlü siyasi hareketlerin arkasındaki güç olmaya dönüştü. Tüm bu hareketleri açıklayabilecek tek bir faktör yok ama ekonomist Harun Önder demografik bir gözlemde bulundu: Milliyetçi söylemler yaşlılarda daha fazla taraftar bulma eğilimindedir.²⁷ Bundan yola çıkarak, muhtemelen küreselleşme karşıtı dalganın bir süre daha bizimle olacağını söyleyebiliriz. Birleşmiş Milletler'in 2015'te bildirdiğine göre, "Dünyadaki hemen her ülke, nüfuslarındaki yaşlıların sayısında ve oranında artış yaşıyor." Avrupa ve Kuzey Amerika, hâlâ dünyadaki nüfusa oranla yaşlı sayısı bakımından en yüksek paya sahiptir. Rapora göre, 2030 yılına kadar altmış yaşın üstündekiler bu iki kıtadaki nüfusun dörtte birinden fazlasını oluşturacak ve bu oran önümüzdeki on yıllar boyunca artmaya devam edecek. Ve bir kez daha, bunlar yaşam sürelerinin uzaması ile ilgili beklentilerin gülünç derecede düşük tutulduğu tahminlere dayanmaktadır.²⁸

Genelde, yaşlı seçmenler yaşlı politikacıları destekliyor. Şu anda olduğu gibi, politikacılar yetmişli ve seksenli yaşlarda politikayı bırakmaya kararlı bir şekilde karşı çıkıyorlar. 2018'de yenisinden seçilmek için yarışan ABD senatörlerinin yarısından fazlası

altmış beş yaş ve üzerindedir. Demokrat lider Nancy Pelosi o yıl yetmiş sekiz yaşındaydı. İki güçlü senatör, Dianne Feinstein ve Chuck Grassley seksen beş yaşındaydı. Birleşik Devletler'deki Kongre üyeleri, ortalama olarak kendi seçmenlerinden yirmi yaş büyük.

2003 yılında vefat ettiğinde Strom Thurmond yüz yaşındaydı ve ABD senatörü olarak 48 yıl hizmet vermişti. Thurmond'un Kongre'deki asırlık varlığı, kesinlikle bir kusur değil, liderlerimizin geçmişe takılıp kalmadıkları sürece deneyim ve bilgeliğe sahip olmalarını istiyoruz. İşin komik yanı, ayrımcılığı desteklemesi ve temel oy hakları da dahil olmak üzere sivil haklara karşı çıkma konusundaki uzun siciline rağmen bir şekilde koltuğunda tutunmayı başardı. Doksan dokuz yaşındayken, oyunu Irak'a karşı silahlı güç kullanma lehinde kullandı. İlaçları fiyat anlamında daha ulaşılabilir hâle getirecek yasalara ve nefret suçları yasasının kapsadığı kategoriler listesine cinsel yönelim, toplumsal cinsiyet ve engelliliği ekleyen bir yasa tasarisına karşı çıktı.²⁹

"Hararetli bir aile değerleri savunucusu" olan politikacının, kendisi yirmi iki yaşındayken, evlerinde hizmetçi olarak çalışan genç bir Afro-Amerikalıdan bir kızı olduğu, ölümünden sonra ortaya çıktı. Bu durum, Güney Carolina yasalarına göre neredeyse kesinlikle bir tecavüz eylemiydi. Çocuktan haberi olmasına rağmen onu hiçbir zaman kamuoyu önünde tanımadı.³⁰ Thurmond emekli olarak sadece altı ay yaşadı. O zamanlar oy kullanamayacak kadar genç olanlar, hayatlarının geri kalanında onun politik tercihlerinin sonuçlarıyla yaşamak zorunda kalacaklar.

"Büyüdükleri çağın" koşulları çerçevesinde, yaşlı insanların derin olmayan bağınazlığına tahammül etme eğilimindeyiz ama belki de bununla uzun süre yaşamak zorunda kalmayacağımızı bildiğimiz için. Yine de altmışlarındaki insanların, önlerindeki yirmi-otuz yıl yerine altmış veya yetmiş yıl daha oy kullanacakları bir dünya düşünün. Thurmond gibi bir adamın Kongre'de yarım asır değil, *bütün* bir yüzyıl boyunca görev yaptığını hayal

edin. Ya da siyasi tercihiniz üzerinden değerlendirmek daha kolay gelecekse, nefret ettiğiniz bir politikacının, tarihteki herhangi bir liderden daha uzun süre gücü elinde tuttuğunu hayal edin. Şimdi de, demokrasi ile cebelleşen ülkelerdeki despotların iktidara ne kadar süre tutunacağını ve bu güçle neler yapabileceklerini bir düşünün.

Bu, siyasi olarak dünyamızda ne anlama gelecek? İyilik, hoşgörü, kapsayıcılık ve adaleti savunan kararlı itici güç birdenbire ortadan kalkarsa, dünyamız neye benzeyecek?

Ve potansiyel sorunlar burada da sonlanmayacak.

SOSYAL GÜVENCESİZLİK

1930'larda dünya çapındaki Büyük Buhran'ın yol açtığı travmadan çok az kişi kurtuldu. En büyük etki, özellikle hayatlarının son çeyreğini yaşayanlar tarafından hissedildi. Borsa çöküşleri ve banka iflasları, milyonlarca yaşlı Amerikalının birikimlerinin erimesine, bir anda yok olmasına sebep oldu. İşini kaybeden o kadar çok kişi vardı ki işçi arayan az sayıdaki işveren yaşlı işçileri işe almak konusunda isteksizdi. Yoksulluk çok fazlaydı. Yaşlıların yaklaşık yarısının yoksul olduğu tahmin ediliyor.³¹

Bu insanlar kiliselerde yardımcı papazlık yapıyor, içinde yaşadıkları toplulukların önderliğini yapıyor ya da öğretmen, çiftçi veya fabrika işçisi olarak çalışıyorlardı. Büyükkannelerdi, büyükbabalar ve onların çaresizliğini görmek bir ulusu derinden sarstı. Bunlar, 1935'te Amerika Birleşik Devletleri'ni o zamana kadar bir sosyal sigorta programı başlatmış olan diğer yirmi ülkeye katılmaya sevk etti.

Sosyal Güvenlik ahlaki bir anlam ifade ediyordu. Ve matematiksel olarak da anlamlıydı. O zamanlarda, yirmi birinci yaş gününe ulaşan erkeklerin ancak yarısından biraz fazlası, altmış beş yaşına ulaşp emeklilikten doğan ek geliri hak edebilecekti. Zamanın ortalaması, altmış beş yaşına gelenlerin on üç yıl daha yaşayabildiğini gösteriyor.³² Bu kısa emekliliği desteklemek için sisteme ödeme yapan çok sayıda genç işçi vardı, o sırada

Amerikalıların sadece %7'si altmış beş yaşın üstündeydi. İkinci Dünya Savaşı'nın ardından ekonomi yeniden canlanmaya başladığında, sigortadan ödeme alan her kişi başına sisteme ödeme yapan kırk bir işçi vardı. Bu veriler, sistemin ilk kullanıcılarından olan Vermont'tan Ida May Fuller adlı bir hukuk sekreteri emeklilik çeklerini almaya başladığında sistemi destekleyen rakamlar. Fuller, Sosyal Güvenlik kapsamında üç yıl çalışmış ve sisteme 24,75 Dolar ödemişti. 1975'te yüz yaşında öldüğünde, sistemden toplam 22.888,92 Dolar ödeme almıştı. O noktada, sosyal sigorta sistemi sayesinde yaşlılar arasındaki yoksulluk oranı %15'e düştü ve o zamandan beri düşmeye devam etti.³³

Günümüzde, yirmi bir yaşında olan Amerikalıların yaklaşık dörtte üçü altmış beş yaşını görüyor. ABD sosyal sigorta güvenlik ağını düzenleyen yasalarda yapılan değişiklikler, birçok kişinin erken emekli olmasına ve altmış beş yaşından önce emekli maaşı almaya başlamasına olanak sağladı. Yıllar içinde yeni avantajlar eklendi. Ve tabii ki insanlar da daha uzun yaşıyor; altmış beş yaşına gelen insanlar, yaklaşık yirmi sene daha yaşıyorlar.³⁴ Ve hemen her sosyal sigorta sistemi kötümserinin söyleyebileceği gibi, çalışanların emeklilere oranı olan 3:1. Bu ne yazık ki sürdürülemez bir orandır.

Bu, Sosyal Güvenlik'in kesin olarak batacağı anlamına gelmez. Önümüzdeki onlarca yıl boyunca sistemin devamlılığını sağlayabilecek makul düzenlemeler var. Ancak, şimdiye kadar şüphelenmiş olabileceğiniz gibi, en yaygın olarak önerilen düzenlemelerin tümü, önümüzdeki yıllarda yaşam süresindeki artışın mütevazı oranlarda kalacağı varsayımına dayanıyor. Bir tür sosyal sigorta sistemine sahip yüz yetmiş ülkenin yanı sıra, Amerika Birleşik Devletleri'nde de çok az politikacı, altmış beş yaş sınırının, gelecekte hayatın ortasına denk geleceğinin farkında.

Bu gerçek göz önünde bulundurulduğunda, ezici çoğunluğu olmasa bile, pek çok politikacının kafalarını kuma gömmeyi seçeceklerine emin olabiliriz. Lyndon B. Johnson'ın 1964 ABD

başkanlık yarışında Barry Goldwater'a karşı kazandığı ezici zafer, büyük ölçüde Goldwater'ın sosyal güvenlik sistemine yönelik düşmanlığına bağlanabilir. Ama 1980'lere gelindiğinde, her iki uçtaki politikacılar, Sosyal Güvenlik'i Amerikan siyasetinin "üçüncü yolu" olarak adlandırmaya başladılar: "Dokunursan, ölürsün."³⁵ O zamanlar Amerikalıların %15'i emeklilik parası alıyordu. Bugün yaklaşık %20'si.³⁶ Bugün altmış beş yaşın üzerindeki insanlar, oy kullanan nüfusun %20'sini oluşturuyor ve bu grup 2060'a kadar %60 büyüyecek.³⁷ Ayrıca sandık başına gidecek altmış beş yaş üstü grubun, 18-29 yaş aralığında olup oy kullanabilecek grubun oy kullanma oranının ortalama iki katı olacağına dikkatinizi çekmek isterim.³⁸

AARP'nin (Amerikan Emekli İnsanlar Derneği) sosyal güvenlik sistemine ne kadar küçük olursa olsun müdahale edilmesine karşı olan direnişine dair çok haklı bir açıklaması var. Birkaç yıl daha emekliliği beklemek, düşük fiziksel yükü olan mesleklerde veya sevdikleri bir işte çalışanlar için o kadar da kötü görünmeyebilir fakat kırk beş yılını ağır sanayi işçiliği yaparak, bir montaj hattında çalışarak veya aşırı yorucu et paketleme tesislerinde geçirenlere ne demeli? Onlara daha uzun süre çalışmaları gerektiğini söylemek ne kadar doğru? Yaşamı uzatan ilaçların ve sağlıklı yaşam uygulamalarının, bu insanların daha iyi hissetmesine ve daha uzun süre sağlıklı kalmalarına yardımcı olma olasılığı çok yüksek olsa da bu saptama, hayatlarının çoğunu zorlu koşullar altında çalışarak geçirmiş insanları tekrar madenlere, odacı dolabına veya petrol sahalarına göndermeyi haklı kılmaz.

Bu işle ilgili basit cevaplar yok. Ancak geçmişi bir başlangıç olarak kabul edersek, ki insan davranışlarıyla ilgili hep öyledir, politikacılar bu yavaş ilerleyen felaketi, hızla ilerleyen bir felaket hâline gelene kadar seyredecekler. Sonra oturup biraz daha seyredecekler. Pek çok ülkede ve özellikle Batı Avrupada, sosyal güvenlik programları yararlananlar için nispeten cömerttir ve siyasi olarak hem sol hem de sağ kanat tarafından benzer

şekilde benimsenmiştir. Bu programlar, bütçe açıkları ve yaşlanan işçilere verilen vaatlerin yerine getirilememesi nedeniyle, son yıllarda epey bir gerginlik yarattı³⁹ ve hangi hakların en kutsal olduğu ile ilgili kavgalara yol açtı. Eğitimin sağlık hizmetlerine karşı, sağlık hizmetlerinin emekli maaşlarına karşı ve emekli maaşlarının engellilik tazminatına karşı öncelikleri tartışıldı. Bu sistemler daha da gerileceğinden, kavgalar da artacaktır. Ve bu gerilim, yakında emekli havuzunun, bu sistemlerin tasarlandığı 1900'lerin ortalarında doğanlar tarafından doldurulacağı gerçeğine çözüm bulacak devrimci reformlar olmadan kaçınılmazdır.

Birkaç ayda bir, biyoloji, tıp veya savunma alanındaki en son gelişmeler ile ilgili güncelleme almak isteyen politikacılardan telefon alıyorum. Neredeyse her seferinde, insanlar gittikçe uzayan bir ömür yaşadıklarında ekonomiye ne olacağını tartışıyoruz. İnsanların emeklilikten sonra kırk yıl veya daha fazla yaşayacakları bir dünyaya uygun hiçbir ekonomik model yok. Yüzlü yaşlarına kadar oldukça sağlıklı bir şekilde yaşayan kalabalık insan gruplarının, çalışma modelleri, emeklilik düzenlemeleri, harcama alışkanlıkları, sağlık hizmetleri ihtiyaçları, tasarrufları ve yatırımları hakkında tam anlamıyla hiçbir veriye sahip değiliz.

Dünyaca ünlü ekonomistler olan, Londra Üniversitesi'nden Andrew Scott ve Oxford Üniversitesi'nden Martin Ellison ile birlikte, geleceğin neye benzeyeceğini öngörececek bir model geliştiriyoruz. Hepsi olumlu olmayan, pek çok değişken var. İnsanlar çalışmaya devam edecek mi? Otomasyonun yükselişi ile işgücü piyasasının zaten altüst olduğu bir dünyada, hangi meslekleri ifa edebilecekler? Yarım asırdan fazlasını emekli olarak mı geçirecekler? Bazı ekonomistler, bir ülkede vatandaşlar yaşlandıkça, insanlar emeklilikte daha az harcama yaptıkları için ekonomik büyümenin kısmen yavaşladığına inanıyor. Peki, insanlar çok uzun ömürlerinin yarısını çalışma hayatının dışında, yalnızca geçinebilecek kadar harcayarak geçirirlerse ne olur?

Daha fazla tasarruf mu ederler? Daha fazla yatırım mı yaparlar? Emekli olduktan hemen sonra sıkılıp yeni bir kariyere mi başlarlar? İşyerinden uzun zamanlı izinler alıp onlarca yıl sonra paraları bittiğinde işe geri mi dönerler? Çok daha sağlıklı oldukları için sağlık harcamaları azalır mı? Çok daha uzun yaşadıkları için sağlık hizmetlerine daha mı fazla para harcarlar? Genç yaşlarda eğitimlerine daha mı fazla zaman ve para yatırırlar?

Şu anda bu sorulardan herhangi birinin cevabını bildiğini iddia eden biri yalancıdır. Bu soruların önemli olmadığını söyleyen kişi ise aptaldır. Ne olacağı konusunda hiçbir fikrimiz yok. Dünya tarihinin ekonomik açıdan en istikrarsızlaştırıcı olaylarından birine körlemesine uçuyoruz.

Ve yine de en kötüsü bu değil.

ARAMIZDAKİ UÇURUM GİTTİKÇE BÜYÜYOR

1970'lerde ABD'nin üst orta sınıfının bir üyesi olsaydınız, sadece daha varlıklı bir hayatın tadını çıkarmakla kalmaz, aynı zamanda daha uzun bir hayat yaşardınız. Ekonominin üst yarısında yer alanlar, alt yarıdakilerden ortalama 1,2 yıl daha uzun yaşıyorlardı.

2000'lerin başlarında, fark ciddi bir şekilde artmıştı. Gelir yelpazesinin üst yarısındakiler, yaklaşık altı yıllık fazladan ömür sürüyordu. Ve 2018'de Amerikalıların en zengin %10'luk bölümü, en fakir %10'luk nüfustan on üç yıl daha uzun yaşıyordu.⁴⁰

Bu eşitsizliğin etkisi küçümsenemez. Sadece daha uzun yaşayarak zenginler daha da zenginleşiyor. Ve tabii ki zenginleşerek daha uzun yaşıyorlar. Fazladan yıllar, sadece aile şirketlerine başkanlık etmek için daha fazla zaman sağlamaz, aile yatırımlarının katlanarak çoğalması için daha fazla zaman verir.

Servet sadece şirketlere yatırım yapmak için kullanılmaz. Dünyanın önde gelen doktorlarına (ABD'de tüm zenginlerin kullanmayı tercih ettikleri hepi topu beş doktor var), beslenme uzmanlarına, kişisel eğitmenlere, yoga hocalarına ve kök hücre

enjeksiyonu, hormon tedavisi ve uzun yaşam ilaçları gibi en son tıbbi tedavilere erişim sağlar. Bu da, zenginlerin daha sağlıklı kalması ve daha uzun yaşaması anlamına gelir ki böylece uzun yaşamları boyunca servetlerine servet katarlar. Servet birikimi, bu sarmala girecek kadar şanslı aileler için verimli bir döngü olmuştur.

Ve zenginler sadece sağlıklarına yatırım yapmakla kalmazlar, aynı zamanda siyasete de yatırım yaparlar. Bu yatırımlar, Birleşik Devletler vergi kanununda yapılan bir dizi revizyonun, zenginlerden alınacak vergilerde ciddi bir düşüş ile sonuçlanmasının önemli nedenlerinden biridir.

Çoğu ülke, nesiller boyunca servet birikimini sınırlamanın bir yolu olarak, öldüklerinde insanlardan ciddi veraset vergisi alır. Ancak başlangıçta Birleşik Devletler’de veraset vergilerinin, kuşaktan kuşağa geçen serveti sınırlamak için değil, savaş hazırlanmak veya savaş finanse etmek üzere tasarlandığı az bilinen gerçeklerden biridir.⁴¹ 1797’de, olası bir Fransız işgalini savuşturmak amacıyla inşa edilecek donanmayı finanse etmek için Birleşik Devletler federal vergisi yürürlüğe girdi. 1862’de, ABD İç Savaşı’nı finanse etmek için bir veraset vergisi kondu. Günümüz veraset vergilerine benzeyen 1916 veraset vergisi, Birinci Dünya Savaşı’nın finanse edilmesine yardımcı oldu.

Yakın dönemde savaşların finansman yükü artık toplumun diğer kesimleri üzerine yıkıldı. Günümüzde, vergi yasalarındaki açıklar sayesinde, çok akıllıca “ölüm vergisi” olarak adlandırılmış vergiyi ödeyen zengin Amerikalı ailelerin yüzdesi beş kat azaldı. Bu da zenginlere en “düşük maliyet ile zengin olme” imkânını sundu.⁴²

Bütün bunlar, günümüzde zengin çocuklarının son derece iyi durumda olduğu anlamına geliyor. Vergi kanununda zenginlere yönelik bir revizyon olmadıkça, hem miras alacakları para miktarında hem de diğerlerinden ne kadar uzun yaşayacakları konusunda daha iyi olmaya devam edecekler.

Yaşlanmanın henüz hiçbir ulus tarafından bir hastalık olarak kabul edilmediğini unutmayın. Sigorta şirketleri, insanlığa ve ulusun tabanına fayda sağlayacak olsa bile, kanun düzenleyiciler tarafından tanınmayan hastalıkları tedavi edecek ilaçları ödemez. Böyle bir tanımlama olmaksızın, hâlihazırda diyabet gibi belirli bir hastalıktan mustarip değilseniz, metformin gibi birinci sınıf uzun yaşam ilaçlarını, kişisel tercih ve lüks olarak kabul edildiği için cepten ödemek zorunda kalacaksınız. Yaşlanma tıbbi bir sorun olarak kabul edilmedikçe, başlangıçta sadece zenginler bu gelişmelerden yararlanabilecektir. Aynı durum, gerçek kişiselleştirilmiş sağlık bakımını mümkün kılan, en gelişmiş biyo-izleme, DNA sekanslama ve epigenom analizleri için de geçerli olacaktır. Sonunda kaçınılmaz olarak fiyatlar düşecektir ancak hükümetler acilen harekete geçmezlerse dünyanın geri kalanı ile çok zenginler arasındaki büyük eşitsizlik katlanarak artacaktır.

Ortaçağdan beri deneyimlediğimiz hiçbir şeye benzemeyen, sahip olanlar ve olmayanlarla dolu bir dünya hayal edin: Hayatta belli bir konumda doğanların, istisnai bir servetten başka hiçbir şeye ihtiyaç duymadan, diğerlerinden otuz yıl daha uzun yaşayabildiği bir dünyayı. Ve diğerlerinin bu şansa sahip olmadığı, söz konusu servetlerle satın alınabilen ve sağlıklı yaşam sürelerini, daha verimli bir iş hayatını ve daha uzun süre yatırımlardan yararlanmayı sağlayacak tedavilerin olduğu bir dünyayı.

Başlangıçta insan üremesine yardımcı olmayı amaçlayan teknolojilerin, “önyargıya açık durumları” ortadan kaldırmak için sadece bedelini ödeyebilenler tarafından kullanıldığı bir toplumu hicveden 1997 yapımı *Gattaca* filminin öngördüğü bir dünyaya doğru ilk adımları çoktan attık. Önümüzdeki onlarca yılda, gen düzenlemelerinin küresel olarak artan uygulanabilirliğini ve ülkeler tarafından onaylanmasını izleyeceğiz. Bu da, ebeveynlere çocuklarının hastalık yatkınlığını sınırlama, fiziksel özelliklerini seçme ve hatta entelektüel ve atletik yeteneklerini

seçebilme olasılığı sunacak. Bir doktorun *Gattaca*'daki iki müstakbel ebeveyne söylediği gibi, çocuklarına "mümkün olan en iyi başlangıcı" vermek isteyenler bu seçimleri yapabilecekler ve uzun yaşam genleri tanımlandığında, aynı çocuklara "mümkün olan en iyi son" da verilebilecek. Genetik olarak geliştirilmiş insanların sahip olacağı avantajlar, bu insanların uzun yaşam ilaçlarına, organ değişimlerine ve henüz hayal bile edemediğimiz tedavilere ekonomik yönden erişim olanakları sayesinde ikiye katlanacaktır.

Doğrusu, eşitliği sağlamak adına harekete geçmediğimiz sürece, ultra zenginlerin evcil hayvanları için fakir insanların çocuklarından daha uzun yaşamlar sağlayabileceği bir dünyaya, uçurumun kenarına doğru yol alıyoruz.

Bu, zengin ve fakirlerin sadece farklı ekonomik deneyimlerle değil, aynı zamanda insan yaşamının tanımlandığı şekillerde de ayrıldığı bir dünya olacaktır; zenginlerin gelişmesine izin verilen ve fakirlerin geride bırakıldığı bir dünya.

Yine de...

İnsan ömrünü uzatmanın dünyamızın en berbat sorunlarından bazılarını şiddetlendirmesi ve aslında önümüzdeki onlarca yıl boyunca bize yeni sorunlar çıkarması olasılığına rağmen bu devrimin dünyayı daha iyiye doğru değiştireceği konusunda iyimserliğimi koruyorum.

Ne de olsa daha önce da buralardan geçmiştik.

YOLA KOYULMAK İÇİN

Geleceği anlamak için geçmişe gitmek çoğu zaman yardımcı olur. Yani girmek üzere olduğumuz çaresiz dünyayı daha iyi anlamak istiyorsak gidebileceğimiz en iyi yer, çaresiz başka bir zamandır.

Londra Kalesi'nden Trafalgar Meydanı'na, Buckingham Sarayı'ndan Big Ben'e kadar ikonik simge yapılarla dolu bir şehirde, pek çok insanın ve hatta birçok Londralının Cannon Caddesi

demiryolu köprüsünü dikkate almamış olması hiç de şaşırtıcı değildir.

Köprüyle ilgili bir şarkı yok, en azından bildiğim kadarıyla. Hikâyelerini demiryolunun paslı rayları üzerine kurmuş hiçbir yazar tanımıyorum. Londra ile ilgili şehir manzarası resimlerinde görüldüğünde, neredeyse her zaman tesadüfi bir karakterdir.

Kabul etmek gerekirse, göz zevkini bozan bir köprüdür. Yeşile boyanmış çelik ve betondan yapılmış, çevresindekilerle uyumsuz ve tamamen fayda amaçlı yapılmış bir yapı. Ve Southwark Köprüsü'nün çok daha çekici, lambalarla kaplı kaldırımlarından doğu yönüne, Thames Nehri'ne doğru bakacak olursanız, tam önünüzde olmasına rağmen bu köprüyü görmediğiniz için kesinlikle suçlanmazdınız çünkü sağ tarafınızda çok daha fazla dikkatinizi çekecek mimar Renzo Piano'nun ünlü Shard binası ve hemen ötesinde, nehir üzerinde uzanan daha da ünlü Londra Köprüsü yer almaktadır.

1866 yılında, Cannon Caddesi Demiryolu Köprüsü ulaşım açıldığında Londra'da yaklaşık üç milyon insan yaşıyordu. Takip eden yıllarda daha fazla insan geldi. Genellikle şehir dışından kayıklarla Ellis Adası'nın eşdeğeri olan Cannon Caddesi Tren İstasyonu'na gelip, oradan trene binip mütevazı köprüyü kullanarak şehrin diğer taraflarına dağıldılar. Böylece şehir daha da kalabalıklaştı. Dünyanın başka yerlerinden gelen kalabalık kitleleri ve zaten aşırı kalabalık olan şehirde doğan daha pek çoğunu bir kenara bırakın, Londra'ya göç eden daha fazla insanı kaldıramayacağının çok aşikâr olduğu yıllarda, yeni gelen kalabalığa dışardan bakan birinin neler düşündüğünü hayal bile edemiyorum.

Amerika ve Avustralya'daki kolonilere göç bile, şehrin nüfus patlamasına bir çözüm sağlamadı. 1800'e gelindiğinde, Londra'da yaklaşık bir milyon insan yaşıyordu ve 1860'larda bu sayı üçe katlanınca, Britanya İmparatorluğu'nun başkentinde korkunç sonuçlara sebep oldu.

Özellikle Londra'nın merkezi cehennem gibi bir yerdi. Sokaklardaki çamur ve at gübresi ayak bileğine yükseliyordu. Sokaklar gazete, cam kırıkları, puro izmaritleri ve çürüyen yiyeceklerle doluydu. Liman ve fabrika işçileri, çamaşırhane çalışanları ve aileleri, toprak zemini olan küçük barakalara tıklmıştı. Hava yazları yoğun kurumla, kışları ise isle kaplanmış sis tabakası ile ağırlaşmıştı. Londralılar, aldıkları her nefeste ciğerlerini mutajenik,* asit kaplı kükürt, odun, metal, toz ve toprak parçacıklarıyla dolduruyorlardı.

İnsan atıklarını Londra'nın merkezindeki daha zengin mahallelerden uzaklaştırmayı amaçlayan bir kanalizasyon sistemi, atıkları Isle of Dogs'u geçerek doğuya, fakir mahallelere doğru akan, insanların nehir suyunu yıkanmak ve içmek için kullandığı Thames Nehri'ne yolladı.^{43, 44}

Bu kirli koşullarda, koleranın müthiş bir hızla yayılabilmesi pek de şaşırtıcı olmadı. Kolera, 1831, 1848 ve 1853'te üç büyük salgında 30.000'den fazla can aldı ve ara yıllarda daha küçük salgınlar sırasında binlerce kişi daha kaybedildi.

Bugün bilinen adıyla Son Felaket, kirlenmiş bir kuyunun binden fazla insana su sağladığı West End'deki Soho sakinlerine odaklanmıştı. Günümüzde Broad Street pompası, barlar, restoranlar ve giyim mağazalarıyla çevrili Broadwick Caddesi'nde korunuyor. Granit tabanı, genellikle bir şeyden şüphelenmeyen turistler tarafından oturma yeri olarak kullanılıyor. Yakında bir binanın duvarında asılı bir plaketin dışında, bu bölgede yaşanan acılar ile ilgili hiçbir ipucu yok.

7 - 14 Temmuz 1866'da, yani kolera salgınının ilk haftasında, ishal, bulantı, kusma ve su kaybı nedeniyle yirmi kişi öldü. İkinci dalga başladığında, doktorlar başka bir salgınla karşı karşıya olduklarını henüz fark etmişlerdi. 21 Temmuz'a kadar üç yüzden

* Biyolojide canlı organizmaların DNA veya RNA gibi hücresel bilgi ve yönetim zincirlerinin moleküler yapısını değiştirerek söz konusu organizmanın doğal olarak beklenen seviyenin çok üzerinde mutasyona uğramasına sebep olan fiziksel veya kimyasal etmenlerdir. (ed.n.)

fazla kişi daha öldü. Ondan sonra işler daha da kötüye gitti. 21 Temmuz ile 6 Ağustos tarihleri arasında her gün yüzden fazla insan öldü ve ölü sayısı kasım ayına kadar artmaya devam etti.

Bu, Sarah Neal adlı, eskiden hizmetçilik yapmış bir kadının salgının merkez üssünün sadece on kilometre güneyinde, 21 Eylül 1866'da dördüncü çocuğunu dünyaya getirdiği cehennemi manzaraydı. Kocasını Joseph Wells ile birlikte oğullarına "Bertie" adını verdiler. Ama çocuk, ömrünün sonuna kadar adı Herbert George'un sadece baş harflerini kullanmayı seçti.

Umutsuzluğun ve sefaletin ortasında, nüfus patlamasının ağırlığı altında ezilen bir şehirde, umutsuzluğun kalbinde ütöpik fütürizmin babası H.G. Wells doğdu.

Wells, şimdilerde en çok, distopik bir bilimkurgu olan *Zaman Makinesi* ile bilinir ancak *The Shape of Things to Come* gibi hikâyelerde, cesur bir şekilde genetik mühendisliği, lazeri, uçakları, sesli kitapları ve televizyonları anlattığı bir "gelecek hikâyesi" öngördü.⁴⁵ Ayrıca, biliminsanlarının ve mühendislerin bizi savaştan savaşa koşturulmayan, şiddetten, yoksulluktan, açlıktan ve hastalıklardan uzak bir dünyaya götüreceklerini söyledi.⁴⁶ Bu, birçok yönden, *Uzay Yolu*'nun yaratıcısı Gene Roddenberry'nin gelecekteki dünya vizyonunun bir resmiydi; "en uç noktaların" keşfi için ütöpik bir üs olan Dünya.⁴⁷

Böylesine sefalet dolu bir dünyadan, bu tür rüyaların bile mümkün olabileceği bir dünyaya nasıl dönüştük?

Görünüşe göre hastalık aslında tedaviydi.

Son Felaket ile Londra'yı lanetleyen ve H.G. Wells'in doğumuyla dünyayı kutsayan 1866'da tamamlanan Cannon Köprüsü, dönün Londra'sının bugünün Londra'sına dönüşmesinin, nüfusun ve ilerlemenin nasıl özünde bu kadar birbirine bağlı olduğunun şahididir. Ve tüm bunları düşündüğünüzde, gerçekten de ütöpik rüyalar gerçek oldu. Londra'nın on dokuzuncu yüzyıldaki nüfus

* H.G. Wells, *Zaman Makinesi*, çev. Volkan Gürses, İthaki Yayınları, İstanbul, 2014, 8. Baskı.

patlaması, şehri en korkunç zorluklarla yüzleşmeye zorladı. Başka bir seçenek yoktu. Seçenekler netti: Uyum sağla ya da yok ol.⁴⁸

Böylece on dokuzuncu yüzyılın sonları, dünyanın ilk sıhhi tesisata sahip toplu konut projelerinin, toprak zeminli gecekonduların yerini aldığı yıllar oldu. 1900 tarihli İşçi Sınıfları Barınma Yasası'nın kabulü üzerine, Londralılar elektrik enerjisine de erişme hakkı elde etti. Aynı dönemde, beş ile on iki yaş arasındaki çocuklar için zorunlu eğitim de dahil olmak üzere, kamu eğitim kurumlarının sayısında ve kalitesinde muazzam bir artış görüldü. Bu okullar, mükemmel olmasa da giderek artan bir şekilde çocukları, Londra sokaklarının tehlikeli ve sömürücü koşullarından uzaklaştırdı.

Bununla birlikte, halkın teşvik ettiği bu reformların belki de en önemlisi halk sağlığı alanından geldi. 1854'te başlayan bir süreçte Doktor John Snow, miazma teorisine yani koleranın "kötü havadan" kaynaklandığına dair köklü bir tıbbi görüşe karşı isyan bayrağını açtı. Halkla görüşen ve değişik metodolojiler kullanan Snow, Broad Street Pompası'nın kolunu yerinden söktü. Salgın çabucak sona erdi. Hükümet yetkilileri, fekal-oral bulaş yolu* düşünilemeyecek kadar korkunç olduğundan pompanın kolunu değiştirmekte hızlı davrandılar. Sonunda, olaylı 1866 yılında, Snow'un en büyük rakibi olan William Farr, başka bir kolera salgınını araştırdığı sırada Snow'un haklı olduğunu anladı. Bu halk sağlığı çatışmasının nihai sonuçları, dünyanın en büyük imparatorluğunun başkentine daha iyi su dağıtım ve kanalizasyon sistemlerinin yapılmasıydı.

İnsanlık tarihindeki en büyük küresel sağlık başarılarından biri olan bu yenilikler kısa sürede tüm dünyada kopyalandı. Temiz su ve çalışan arıtma sistemleri, diğer bütün yaşam tarzı değişiklikleri veya tıbbi müdahalelerden yüksek oranda, dünya

* İnsanların dışkı bulaşmış şeyleri bir şekilde yutmaları ile meydana gelen bulaşıcı hastalıkların, meydana geliş nedenini tarif eden yol. (ed.n.)

çapında daha uzun ve daha sağlıklı yaşama yol açtı. Ve tüm bunların başladığı yer olan Londra, Örnek No 1. İngiltere’de ortalama yaşam süresi, şehirdeki aşırı kalabalığa doğrudan yanıt olarak yapılan yenilikler sayesinde son yüz elli yılda iki kattan fazla arttı. Halbuki on dokuzuncu yüzyılın başlarında Parlamento üyeliği yapan William Cobbett, şehre şişkin, irin dolu bir yağ kisti anlamına gelen “Büyük Ur” lakabını takmıştı.

Bu arada miazma teorisinden mikrop teorisine geçiş, Louis Pasteur’ün fermentasyon, pastörizasyon ve aşılama konularında atılımlarına zemin hazırlayarak diğer tüm hastalıklarla nasıl mücadele edileceğine dair fikirleri temelden değiştirdi. Değişim dalgacıkları çok çeşitli ve etkileri, hiç abartısız yüz milyonlarca insanın hayatında hissedilebilir. Tarihimizin bu döneminden çıkan gelişmeler olmasaydı, milyarlarca insan bugün hayatta olmazdı. Siz burada olabilirdiniz. Ben burada olabilirdim. Ama ikimizin de burada olma şansı çok düşük olurdu. Sonuçta, sorunun Londra nüfusu olmadığı ortaya çıktı.

Önemli olan, şehirde *kaç kişinin yaşadığı değil, nasıl yaşadıkları*ydı.

Sayısı hâlâ artmaya devam eden dokuz milyon sakiniyle Londra, bugün 1866’da olduğundan üç kat daha fazla insanı barındırıyor ancak çok daha az ölüm, hastalık ve umutsuzluk var.

Nitekim, 1860’ların Londralılarına bugünün Londra’sını anlatabilseydiniz, şehirlerinin yirmi birinci yüzyıl suretinin, en iyimser ütöpik rüyalarını bile aştığını kabul etmeyecek tek bir ruh bile bulmakta zorlanacağınızı düşünüyorum.

Beni yanlış anlamayın. İnsanların iki kat daha uzun yaşanan bir dünya hakkında ifade edecekleri sonsuz ve haklı endişeler, eski Londra hikâyeleri ile telafi edilemez. Şehir kesinlikle mükemmel değil. Şehirde tek yatak odalı bir daireyi kiralamaya çalışan herkes bu konuda beni destekleyecektir.

Ancak bugün, şehrin gelişimini çok net bir şekilde kalabalık nüfusuna borçlu olduğunu görüyoruz. Öyle ki Londra bugün

İngiltere'nin başkenti ve müzelere, restoranlara, kulüplere ve kültür yapılarına ev sahipliği yapan en kalabalık şehri. Birkaç Premier Lig futbol kulübüne, dünyanın en prestijli tenis turnuvasına ve dünyanın en iyi kriket takımlarından ikisine ev sahipliği yapıyor. Dünyanın en büyük borsalarından birine, hızla gelişen bir teknoloji sektörüne ve dünyanın en büyük ve en güçlü hukuk firmalarına ev sahipliği yapıyor. Düzinelerce yükseköğrenim kurumuna ve yüz binlerce üniversite öğrencisine ev sahipliği yapıyor.

Ve dünyanın tartışmasız en saygın ulusal bilim derneği olan Kraliyet Bilimler Akademisi'ne ev sahipliği yapmaktadır.

1600'lerde Aydınlanma Çağı esnasında kurulan ve geçmişte botanikçi Sir Joseph Banks'in yanı sıra Sir Isaac Newton ve Thomas Henry Huxley gibi efsanevi beyinler tarafından yönetilen topluluğun armasında yer alan cüretkâr sloganı, yaşamda örnek alınabilecek asil bir mesaj içermektedir: *Nullius in Verba*. Latince bu söz, "Kimsenin sözüne bağlı olmadan" anlamına gelir.

Buraya kadarki bölümde, pek çok büyük biliminsanının hemfikir olduğu bir olgu sundum. Mevcut ve son derece muhafazakâr nüfus öngörülerinde, önümüzdeki onlarca yıl boyunca sadece birkaç sene uzayacak ortalama yaşam süresi ile bile yaşadığımız gezegenin taşıma kapasitesini çoktan geçmiş durumdayız. Bir tür olarak daha uzun yaşamayı seçtiğimiz için bu sorunu daha da kötüleştiriyoruz. Ve evet, sağlıklı yaşadığımız sürelerde ve ömür sürelerinde gördüğümüz ilerlemeler, toplumsal olarak hâlihazırda karşılaştığımız bazı sorunları büyük ölçüde kötüleştirebilir.

Ancak geleceğimize bakmanın başka bir yolu var, uzamış yaşamın ve artan nüfusun kaçınılmaz olduğu ancak dünyamıza zarar vermediği bir gelecek. Bu gelecekte, karşımıza çıkacak değişimler kurtuluşumuzdur.

Ama bu konuda lütfen sadece benim sözümü referans almayın.

SINIRLARI OLMAYAN BİR TÜR

Hollandalı amatör biliminsanı Antonie van Leeuwenhoek, hatıra geldiği takdirde mikrobiyolojinin babası olarak anılır. Ancak Leeuwenhoek, dünyayı çok önemli şekillerde etkileyebilecek olanlar da dahil her türden büyük soruyla uğraştı. 1679'da Kraliyet Bilimler Akademisi'ne, gözle görülmeyen mikroskobik dünyanın zenginliğini aktarmaya çalışırken dünya üzerinde hayatta kalabilecek insan sayısını, "ama çok kabaca" nitelemesini ekleyerek hesaplama çabasına girişti.⁴⁹ O zamanlar bir milyon civarında olan Hollanda'nın nüfusunu, dünyanın büyüklüğü ve toplam kara yüzeyi ile ilgili çok yuvarlak tahminleri kullanarak gezegenin yaklaşık 13,4 milyar insanı taşıyabileceği sonucuna vardı.

Bugün "peçete arkası" matematiği olarak adlandırabileceğimiz bir hesaplama biçimini kullanan biri için kötü bir tahmin değildi. Her ne kadar yüksek bir tahmin olsa da aynı soruyu çok daha fazla veriyle cevaplamaya çalışan birçok çağdaş biliminsanın tahminlerinin temelini oluşturmuştur.

Küresel taşıma kapasitesini altmış beş bilimsel tahmin üzerinden detaylandıran Birleşmiş Milletler Çevre Programı raporu, çoğunluğu oluşturan otuz üç çalışmanın maksimum sürdürülebilir insan nüfusunu 8 milyar veya daha az kişi olarak tespit ettiğini bildirdi. Bu tahminlere göre, gezegenimizin taşıyabileceği maksimum insan sayısına ya ulaştık ya da çok yakında ulaşacağız.⁵⁰

Ancak neredeyse eşit sayıya denk gelen başka otuz iki tahmin, taşıma kapasitesinin 8 milyarı aştığı sonucuna vardı. Bu tahminlerden on sekizi, taşıma kapasitesinin en az 16 milyar olduğunu iddia etti ve birkaçı, gezegenimizin 100 milyardan fazla insanı kaldırma potansiyeline sahip olduğunu öne sürdü.

Açıkça, bazılarının tahminleri yanlış olmalı.

Fark edebileceğiniz gibi, bu tahminler büyük ölçüde nüfusun kısıtlayıcı sınırlarının tanımlanma farklılıklara bağlıdır. Bazı araştırmacılar yalnızca en temel faktörleri dikkate alır; Leeuwenhoek'inkine benzer yöntemlerle, kilometrekare başına

maksimum nüfusu belirten bir sayı belirlerler, bunu Dünya üzerindeki yaklaşık 65 milyon kilometrekare yaşanabilir arazi ile çarparlar ve işte size hesap.

Daha ciddi tahminler, yiyecek ve su gibi temel kısıtlayıcı faktörleri içermektedir. Manila, Mumbai veya Montroque gibi son derece yoğun şehirlerde olduğu gibi on binlerce insanı bir kilometrekareye sığdırıp sığdırmayacağımız, eğer bu insanlar açlıktan veya susuzluktan ölecekse önemini yitiriyor.

Dünyanın taşıma kapasitesinin ayrıntılı tahminleri, kısıtlayıcı faktörlerin etkileşimini ve insanoğlunun çevre üzerindeki kötü etkilerini içerir. Eğer devam eden nüfus artışı, iklim değişikliğinin şimdi bile vahim olan sonuçlarını ağırlaştırır ve varlığımızı borçlu olduğumuz biyolojik çeşitliliğin daha fazla yok olmasına sebep olursa, yeterli toprağa ve yeterli suya sahip olmanın da önemi kalmayacak.

Ancak yöntem ve sonuçta ortaya çıkan sayı ne olursa olsun, bir taşıma kapasitesi üretmeye çalışma eylemi, aslında kesin bir üst sınır olduğunu kabul eder. Nitekim Harvard'daki çalışma arkadaşım, Pulitzer Ödüllü biyolog Edward O. Wilson, *The Future of Life* kitabında şöyle yazmıştı: "İnsanoğlunun yapıp yapmayacağı şeylerden bağımsız olarak, Dünya'nın bizim türümüzü destekleyebileceği kapasitenin sınırına yaklaşıyoruz."⁵¹ Bu tespit, Dünya nüfusunun 6,3 milyar kadar olduğu 2002 senesinde yapılmıştı. Takip eden on beş yılda nüfusa 1,5 milyar kişi daha eklendi.

Biliminsanları genellikle herhangi bir şeyin "aşikâr olması" gerektiği fikrini reddettikleri için kendileriyle gurur duyarlar. İşimizi aşikârlık değil, kanıt yönlendirir. Dolayısıyla en azından, herhangi bilimsel bir fikrin hak ettiği gibi, bir kapasite sınırının olduğuna dair kesin hüküm tartışılmayı hak ediyor.

Küresel taşıma kapasitesi modellerinden çok azının insan yaratıcılığını hesaba kattığı göz önüne alınmalıdır. Daha önce tartıştığımız gibi, gelen şeyleri *görmemek*, geldiklerini görmekten

daha kolaydır, bu yüzden geleceğe dair tahminlerde bulunurken olayların bugünkü hâlimden yola çıkma eğilimindeyiz. Bu oldukça talihsiz bir durum ve benim görüşüme göre bilimsel olarak yanlış çünkü denklemdeki en önemli faktörü ortadan kaldırıyor.

Gelecekle ilgili olumlu görüşler, hiçbir zaman olumsuz olanlar kadar popülerite kazanmaz. Maryland Üniversitesi'nden çevrebilimci Erle C. Ellis, iyi niyetli ancak kusurlu tahminleri reddederken ve gezegenin kaldırabileceği insan sayısının bilimsel olarak öngörülebilir bir sınırı olmadığını savunurken oldukça eleştiri aldı. Tabii ki biliminsanları yerleşik fikirlere meydan okuduğunda olan şey budur. Ancak Ellis, iddiasının arkasında durarak, *The New York Times* için yazdığı bir makalede, küresel bir taşıma kapasitesinin tanımlanabileceği düşüncesini "saçma" olarak nitelendirdi.⁵²

Ellis, "İnsanoğlunun gezegenimizin doğal çevre sınırları içinde yaşaması gerektiği fikri, tarihimizin tüm gerçeklerini ve en çok da geleceği reddediyor," diye yazdı. "Gezegenimizin insan taşıma kapasitesi, çevresel sınırlardan çok, sosyal sistemlerimizin ve teknolojilerimizin becerilerinden kaynaklanmaktadır."⁵³

Ellis, "doğal" sınır diye bir şey varsa, bu sınırın muhtemelen avcı-toplayıcı atalarımızın toplumun devamlılığını ve büyümesini sağlamak için gittikçe karmaşılaşan teknolojilere güvenmeye başladığı onlarca bin sene önce geçilmiş olduğunu iddia etti. Sınırın aşıldığı bu noktadan sonra türümüz, yalnızca doğanın lütfu ve doğaya teknolojik olarak uyum sağlama yeteneğimizin işbirliği sayesinde büyümüştür.

"İnsanoğlu yaşam alanı yaratıcısıdır," diye devam etti Ellis. "Kendimizi ayakta tutmak için ekosistemleri dönüştürüyoruz. Bu, bizim uzun zamandır yaptığımız bir şey."

Bu şekilde düşündüğümüzde, yaşamımızın devamlılığını sağlayan uyarlamalardan çok azı "doğal"dır. Ne tarım ne de

elektrik doğaldır. Su dağıtım sistemleri, okullar, hastaneler, yollar ve giysiler doğal değildir. Sembolik ve gerçek tüm bu köprüleri aşılamak çok zaman geçti.

Geçenlerde Boston'dan Tokyo'ya giden bir uçakta yanımda oturan bir adama kendimi tanıttım ve işlerimiz hakkında sohbet daldık. Ona, insan hayatını uzatmak üzerine çalıştığımı söylediğimde dudağını büktü.

"Bundan pek emin değilim," dedi. "Kulağa doğal gelmiyor."

Bakması için etrafı işaret ettim. "Yatar koltuklardayız, gece vakti saatte 600 mil hızla Kuzey Kutbu'nun yedi mil yukarısında uçuyoruz, basınçlı hava soluyoruz, cin tonik içiyoruz, partnerlerimize mesaj atıyoruz ve istediğimiz filmleri izliyoruz," dedim. "Bunların *herhangi biri* doğal mı?"

Doğal dünyadan kopmak için bir uçakta olmanıza gerek yok. Etrafınıza bakın. Şu anki durumunuz "doğal" mı?

Thomas Hobbes'un 1651'de yazdığı gibi insanları "sanatın, edebiyatın ve toplumun olmadığı ve en kötüsü, sürekli bir korkunun ve şiddete bağlı ölüm tehlikesinin hüküm sürdüğü" bir dünyanın beklediği zamanı aramızda bırakalı çok oldu.

Eğer doğal olan buysa, o zaman doğal bir yaşam sürdürmekle ilgilenmiyorum ve sizin de bunu istemediğinize bahse girerim.

Öyleyse doğal olan nedir? Bizi içinde korku, tehlike ve şiddet olmayan, daha iyi hayatlar yaşamaya zorlayan dürtülerin doğal olduğu konusunda hemfikir olabiliriz. Muhteşem hayatta kalma devremiz ve yarattığı uzun yaşam genlerimiz gibi, bu gezegende hayatta kalmamızı sağlayan uyarlamaların çoğu, doğal seleksiyonun ürünleridir. Bu uyarlamalar, milyarlarca yıldır zor zamanlarda yavaşlamayı beceremeyenleri devre dışı bırakmış ancak diğer taraftan, geçmiş 500.000 yılda ilave beceri geliştiren daha fazlasını ise hep kollamıştır. Şempanzeler karınca yuvalarını yoklamak için ağaç dalı kullandığında veya kuşlar, deniz kabuklularının üzerine taş bıraktığında ya da Japonya'da maymunlar sıcak volkanik havuzlarda yıkandığında, işte bunlar tamamen doğaldır.

İnsanlar, öğrenilmiş beceriler edinme ve aktarma konusunda başarılı bir türdür. Geçtiğimiz iki yüzyıl içinde, öğrenmede ilerlememizi hızlandıran, bilimsel yöntem diye anılan bir süreç icat ettik. Konuya böyle yaklaştığımızda, hem kültür hem de teknoloji “doğal”dır. Daha fazla insanı doyurmamıza, hastalıkları azaltmamıza ve evet, sağlıklı yaşam süremizi uzatmamıza izin veren yenilikler doğaldır. Arabalar ve uçaklar, dizüstü bilgisayarlar ve cep telefonları, evlerimizi paylaşan köpekler ve kediler, üzerinde uyuduğumuz yataklar doğaldır. Hastalık zamanlarında birbirimize göz kulak olduğumuz hastaneler doğaldır. Tüm bunlar, Hobbes’un yüzyıllar önce “yalnız, fakir, iğrenç, vahşi ve kısa” olduğunu söylediği yaşam tarzında sürdürülebilir olan sayıyı uzun zaman önce aşan yaratıklar için doğaldır.

Benim için doğal olmayan tek şey, yapabileceğimiz ve yapamayacağımız şeyler hakkında mutlak sınırlamalar olduğunu kabul etmektir. Keza, insan tarihi boyunca her zaman algısal sınırları zorladık. Aslında biyoloji bizi buna zorluyor.

Uzamış yaşam, bu sürecin yalnızca bir uzantısıdır. Ve evet, bu durum birtakım sonuçları, zorlukları ve riskleri de beraberinde getiriyor ve bunlardan biri artan nüfus. Ancak olasılık, kaçınılmazlık değildir çünkü tür olarak, insanoğlu yenilikçi yanıt geliştirmeye *doğal* olarak yatkındır. Öyleyse soru, dünyamızın doğal ve doğal olmayan nimetlerinin 8 milyar, 16 milyar veya 20 milyar insanı taşıyıp taşıyamayacağı değil. Bu oldukça tartışmalı bir konu. Soru, insanların çok hızlı nüfus artışı karşısında sorunla başa çıkabilecek teknolojileri geliştirmeye devam edip edemeyeceği ve tüm canlılara daha iyi bir gezegen sunup sunamayacağıdır.

O hâlde, yapabilir miyiz?

Kesinlikle. Ve geçtiğimiz yüzyıl bunun kanıtı.

YÜCE İNSANLAR

Türümüzün neredeyse yeryüzünden silindiği 74.000 sene öncesinden 1900'lü senelerin başına kadar, dünyanın yaşanılabilir her köşesine yayılırken insan nüfusu her yıl ancak %1'in kesirleri oranında arttı ve bu süreçte en azından iki farklı insan türü veya alttürüyle çiftleşti. Ancak 1930'dan sonra sıhhi temizlik ve anne-bebek ölüm oranlarındaki azalma sayesinde nüfusumuz her yıl %1, 1970'ten sonra ise küresel aşılama ve gıda üretimindeki gelişmelere bağlı olarak %2 arttı.

Yüzde iki çok yüksek bir oran gibi görünmeyebilir ancak bu sayılar çok hızlı birbirine eklendi. Nüfusumuzun bir milyardan iki milyara çıkması yüz yirmi yıldan fazla zaman aldı ancak 1927'de bu rakama ulaştıktan sonra, nüfusa yeni bir milyar insan eklemek otuz üç sene, sonraki milyar insanı eklemek ise sadece on dört sene sürdü.

Yirmi birinci yüzyılın ilk 20 senesinin sonunda 7,7 milyardan fazla insanın dünyada yaşamasının arkasında bu denklem yatıyor. Bundan sonra da her yıl ilave olarak kilometrekare başına bir insanı eklememiz gerekecek.⁵⁴ Geriye dönük olarak son on bin yıldaki nüfus grafiğini çıkardığınızda, dünyada çok ender rastlanan bir yaratıktan baskın tür hâline geçiş, aniden yükselen dikey bir çıkma olarak görünür.

Bununla birlikte, son yıllarda, insan nüfusu artış hızı istikrarlı bir şekilde düşüyor. Temel olarak bunun sebebi, daha iyi ekonomik ve sosyal haklar kazanan kadınların temel insan hakları çerçevesinde daha az çocuk sahibi olmayı seçmeleridir. 1960'ların sonlarına kadar, gezegendeki her kadının sahip olduğu çocuk sayısı ortalama beşten fazlaydı. O zamandan beri, ortalama çocuk sayısı ile birlikte, nüfusumuzun artış hızı da düştü.

Yıllık nüfus artış oranı, son birkaç on yılda hızla azaldı. 1970'te %2 civarında olan artış hızı, günümüzde yaklaşık %1'e düştü. Bazı araştırmacılar, 2100 itibarıyla, artış oranının binde bire kadar düşebileceğine inanıyor. Bu olurken, Birleşmiş

Milletler nüfus uzmanları, toplam küresel nüfus rakamlarının dengeye kavuşacağını, 2100 yılına kadar yaklaşık 11 milyara ulaşacağını, önce artışın duracağını, sonra da nüfusun azalmaya başlayacağını tahmin ediyorlar.⁵⁵

Bu tahminler, açıkladığımız gibi, çoğu insanın ortalama olarak daha uzun yaşamaya devam edeceğini ancak yine de seksenlerinde öleceğini varsayar. Şimdilerde bildiğimiz üzere, durum böyle gelişmeyecek. Deneyimlerime göre, çoğu insan ölümün nüfus artışı üzerindeki etkisini aşırı ölçüde abartma eğilimindedir. Elbette ölüm, insan nüfusunu kontrol altında tutuyor ama çok da değil.

Bill Gates, 2018 tarihli “Hayat Kurtarmak Aşırı Nüfusa Yol Açar mı?”⁵⁶ videosunda, insan sağlığını geliştirmenin harcanan paraya değdiğine ve aşırı nüfus artışına sebep olmayacağına dair ikna edici argümanlarda bulunuyor. Kısa cevap şu: Açmaz.

Şayet dünyadaki tüm ölümleri durdurabilseydik, gezegenimize her gün yaklaşık 150.000 kişi eklenirdi. Bu, yılda 55 milyon kişiye denk gelir. Bu çok gibi gelse de nüfusa oranı %1’den daha az olacaktır. Bu hızla, her on sekiz yılda bir saflarımıza bir milyar insan ekleriz. Bu oran, son birkaç milyar insanın dünyaya geldiği zaman aralığındaki orandan hâlâ oldukça düşük ve küresel olarak küçülen aile nüfusu ile telafi edilebilir.

Bu, artış olsa da birçok insanın yaşlanmayı yavaşlatma fikriyle ilk karşılaştıklarında endişelendiği üssel bir büyüme türü değildir.

Hatırlayın, bu hesaplamalar, ölümlerin *hepsini*, şu anda engellersek karşılaşacağımız şeylerdir. Her ne kadar uzamış canlılık beklentileri konusunda iyimser olsam da *o kadar* da değilim. Çok iyimser olan saygın bir biliminsanı da tanımıyorum. Bugün yaşayan çoğu insan için yüz yaşına kadar yaşamak makul bir beklentidir. Yüz yirminci yaşımız, gelişmekte olan teknolojiler meyvelerini verirse, birçok insanın ulaşabileceği, bilinen potansiyelimizdir. Epigenetik yeniden programlama beklentileri

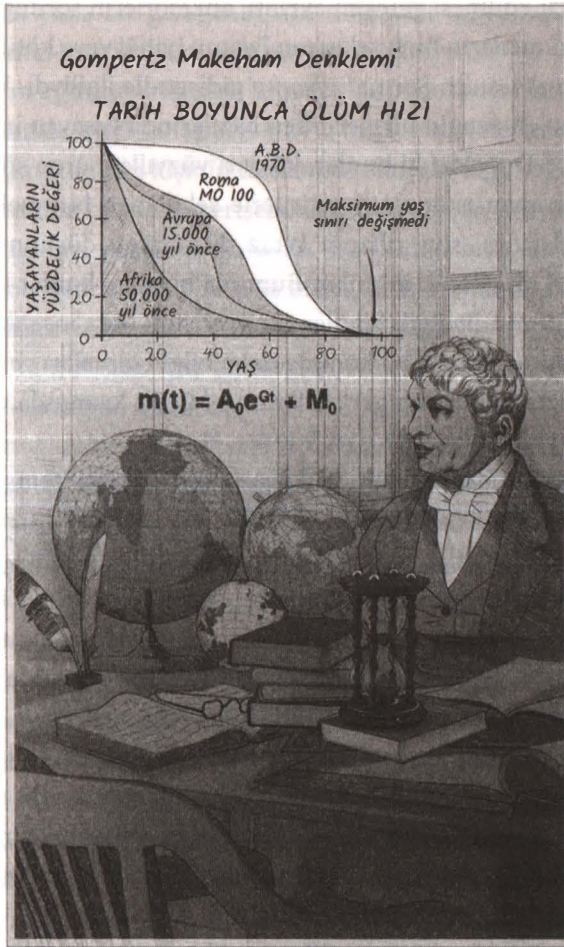
karşılar veya birisi hücreleri tekrar genç olmaya ikna etmenin başka bir yolunu bulursa, şu anda bu gezegende yaşayan biri için yüz elli yıl yaşamak mümkün olabilir. Ve nihayetinde, biyolojik bir üst sınır yok. Belli bir yaşta ölmemiz gerektiğini söyleyen bir kanun olmadığı gibi.

Bu kilometre taşlarını birer birer geçeceğiz ama zaman alacak. Her ne kadar önümüzdeki onlarca yılda ölümü yenme konusunda hızla ilerlese de ölüm çok uzun bir süre hayatımızın bir parçası olarak kalacak.

Ancak bu değişiklik, onlarca yıldır devam eden doğum oranlarındaki düşüş göz önüne alınarak değerlendirilmeli. Genel anlamda, nüfusumuz artmaya devam etse de bu daha yavaş olacak ve geçen yüzyılda yaşadığımız patlayıcı artışla tekrar karşılaşmayacağız. Karşı karşıya kalacağımız ılımlı nüfus artışından korkmak yerine, bunu memnuniyetle karşılamalıyız. Geçtiğimiz yüzyılda yaşadıklarımızı unutmayalım; türümüz üssel nüfus artışının ortasında sadece hayatta kalmadı, daha da gelişti.

Evet, *gelişti*. Gezegenimizde sebep olduğumuz yıkımı, birbirimize verdiğimiz zararı kimse görmezden gelemmez. Dikkatimizi doğru bir şekilde bu başarısızlıklara odaklamalıyız. Yaptığımız hatalardan öğrenmenin tek yolu bu. Ancak, sürekli olumsuz etkilere odaklanmak, bugün ve gelecekte dünyamızın durumu hakkında düşünme şeklimizi etkilemektedir. Buna kanıt olarak, küresel anket şirketi YouGov, dokuz gelişmiş ülkedeki insanlara, “Her şey dikkate alındığında, siz dünyanın iyiye mi yoksa kötüye mi gittiğini düşünüyorsunuz ya da olduğu yerde durduğuna mı?” sorusunu sorduğunda insanların sadece %18’i işlerin daha iyiye doğru gittiğine inandığını belirtti.

Acele etmeyin. Bu %18, ankette yer alan gelişmiş ülkelerden en iyimseri olan Avustralya’daki insanların seçimiydi. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki insanların sadece %6’sı dünyamızın daha iyi bir geleceğe yelken açtığına inanıyordu.



ÖLÜM HIZI YASASI. Kendi kendini yetiştirmiş bir matematik dehası olan Benjamin Gompertz, Yahudi olduğu için 19. yüzyıl Londra'sında üniversiteye alınmadı. Buna rağmen 1819'da Kraliyet Bilimler Akademisi'ne seçildi. Kayınbiraderi Sir Moses Montefiore, Nathan Rothschild ile ortaklaşa Alliance Assurance şirketini kurdu. 1824'te Gompertz burada sigorta uzmanı olarak çalışmaya başladı. Ölüm oranında yaşa bağlı üssel artışı ortaya koyan, gayet düzenli oluşturduğu denklem, ölüm hızı grafiklerinin yerine geçti. Her ne kadar bu "yasa" sigorta şirketleri için hayati önem arz etse de yaşlanmanın hayatın bir gerçeği olduğu anlamına gelmez.

Dikkat edilmesi gereken ayrıntı, anketörlerin sorduğu sorunun katılımcıların bireysel yaşamlarının iyiliği veya kötülüğü ile ilgisi olmamasıdır. Soru, *dünyanın gidişatı* ile ilgiliydi. Ve soru, dünyanın en zengin ülkelerinden bazılarında yaşayan insanlara soruldu.⁵⁷ Doğaldır ki bunlar, kökleri yüzyıllar süren sömürgeciliğe dayanan ekonomik getirilerle şekillenen bireysel yaşam standartlarının, son yıllarda biraz düştüğünü düşünmek için nedenleri olabilecek insanlar. Bununla birlikte, bunlar aynı zamanda, dünya ile ilgili bilgilere açık erişimi olan insanlardır ve bu nedenle, açıkçası, bu konuda daha bilgili olmaları gerekirdi.

Sonuçta, dünyanın geri kalanının büyük kısmında, gelecek hiç de bu kadar kasvetli görülüyor. Hem de hiç.

Küresel nüfusumuzun yaklaşık beşte birini temsil eden Çin'de, bir İngiliz araştırma şirketi olan Ipsos MORI tarafından 2014 yılında yapılan ankete katılanların yaklaşık %80'i, gençlerin hayatlarının kendilerininkinden daha iyi olacağına inanıyordu. Aynı anket, yaşam standartlarının yükselişte olduğu Brezilya, Rusya, Hindistan ve Türkiye'de de benzer şekilde yüksek iyimser eğilimler tespit etti.⁵⁸ Tabii ki bu iyimserlik, aynı zamanda artan tüketim alışkanlıklarına bağlıdır. Ama diğer taraftan, doğum oranlarının düşürülmesi, yoksulluk seviyesinin azalması, temiz su ve elektriğe daha fazla erişim, yiyecek ve barınağa daha istikrarlı erişim ve sağlık hizmetlerine kolay ulaşılabilirlik, bu iyimserliğin yapıtaşlarındandır.

Görünüşe göre kötümserlik genellikle istisnai bir ayrıcalığın göstergesi. Küresel olarak bakıldığında, dünyanın giderek daha kötü bir yer hâline geldiğini iddia etmek gittikçe zorlaşıyor. Kısaca, daha kötü bir yer hâline gelmiyor.

İnsanlık tarihindeki en hızlı nüfus artışlarının görüldüğü, geçtiğimiz iki yüzyılda, hükümdarlar, aileleri ve onların valileri dışında neredeyse herkesin yoksulluk içinde yaşadığı küresel bir topluluktan, aşırı yoksulluk oranının %10'un altına düştüğü ve hızla düşmeye devam ettiği bir topluma dönüştük. Bu arada,

birkaç on yılda bir gezegenimizin nüfusuna milyarlarca insanı eklediğimiz bir yüzyılda, aynı zamanda dünyanın her yerinden insanların eğitime erişimini artırdık. 1800'de %12 olan küresel okuryazarlık, 1900 senesinde %21'e, bugün ise %85'lere yükseldi. Günümüzde, beş kişinin dördünün okuyabildiği, çoğunluğun dünyanın tüm bilgilerine erişebildiği bir dünyada yaşıyoruz.

Geçtiğimiz yüzyılda nüfusun bu kadar hızlı artmasının önemli bir nedeni, 1900'de %36 olan çocuk ölümlerinin 2000'de %8'in altına düşmesidir.⁵⁹ Vicdanı olan kimse, tüm çocukların üçte birinin, beşinci yaş gününden önce öleceği bir dünyanın daha iyi olacağına inanmaz.

İnsanoğlunun gelişimi, nüfus patlamalarına rağmen mi oldu? Yoksa nüfus artışı yüzünden mi oldu? Sanırım ikincisi ama aslında pek de önemi yok. İkisi aynı anda oldu. Modern zamanlarda şimdiye kadar, nüfus seviyelerinin insan sefalet seviyeleri ile ilgisi olduğuna ya da sebebi olduğuna dair bir kanıt yok. Tam tersine, bugün dünyamız aslında her zamankinden daha kalabalık olmasına rağmen daha fazla insan için de daha iyi bir yer.

Harvard psikoloğu Steven Pinker, *Enlightenment Now: The Case for Reason, Science, Humanism and Progress* adlı kitabında bunu şu şekilde ifade ediyor: "Çoğu insan hayatın ölümden daha iyi olduğu konusunda hemfikir. Yani sıra, sağlık, hastalıktan daha iyi. Beslenme, açlıktan iyi. Bolluk, yoksulluktan daha iyi. Barış, savaştan iyi. Güvende olmak, tehlikede olmaktan daha iyi. Özgürlük, tiranlıktan daha iyi. Eşit haklar, bəğnazlık ve ayrımcılıktan daha iyi. Ve okuryazarlık, cehaletten daha iyi."⁶⁰ Gezegennemizde çok daha az insanın, çok daha kısa yaşadığı yüz yıl öncesine kıyasla bugün, tüm bu konularda daha büyük bolluğa sahibiz.

Yani, daha kalabalık bir gezegende yaşama olasılığını düşündüğümde, küresel nüfusun daha büyük bir kısmının, her zamankinden daha iyi yaşadığı bir gezegen hayal etmek çok daha kolaylaştı. Bilim, beni bu şekilde hayal kurmaya zorluyor.

Ama neden? Neden daha çok sayıda insan varken ve çoğu daha uzun yaşarken aynı zamanda daha iyi yaşıyoruz?

Bunu etkileyen çok fazla faktörün arasında çağlar boyu biriktirdiğimiz insani sermaye ağıнын faydaları da var. Ama bunu tek kelimeyle açıklamam gerekirse, bu kelime şu olurdu: “Yaşlılar”.

UZUN YARIŞ

2014’ün haziran ayında, San Diego, Kaliforniya’da güzel bir gündü. Binlerce koşucu, maratona başlamak için sıraya girdi. Aralarında, çoğu insanın yetmişlerinde olduğunu düşüneceği bir kadın vardı. Sadece yaşı bile, ağırlıklı olarak yirmili, otuzlu ve kırklı yaşlarında olan koşucu kalabalığı arasında onu diğerlerinden ayırıyordu.

Aslında, Harriette Thompson yetmişlerinde değildi. Doksan bir yaşındaydı. O gün doksanlı yaşlar kadın kategorisinde resmi ABD maraton rekorunu kırdı, yaklaşık iki saat farkla.

Ertesi yıl aynı yarışı tekrar koştuğunda sadece biraz daha yaşaştı ancak aynı zamanda, bir maratону tamamladığı bilinen en yaşlı kadın olarak yeni bir rekor kırdı. Yukarıdan kırmızı, beyaz ve mavi konfetiler yağarken “Koş Harriette” tezahüratıyla bitiş çizgisini geçti.⁶¹

Koşarak Lösemi ve Lenfoma Derneği için 100.000 Dolar’dan fazla para toplayan Thompson, enerjisi ve kocaman yüreği ile son derece özel bir insandı. Ancak yaptığı şeyin fiziksel anlamda özel olması önemli değil. Gelecekte, kronolojik olarak kendinden çok daha genç bir kalabalığın arasında doksanlı yaşlarında bir maratoncuyu başlangıç çizgisinde gördüklerinde kimse şaşkınlıktan bir daha bakmak zorunda kalmayacak. Gerçekte, bu kıdemli koşucuların yaşlarını tahmin etmek zor olacak.

Hayatın diğer alanlarında da durum böyle olacaktır. Doksan yaşındaki öğretmenlerin, babam gibi yeni bir kariyer için eğitim alan yetmiş yaşındaki öğrencilerin önünde ders anlatacağı sınıflarımız olacak. Ninelerin ve büyükbabaların, üçüncü nesilden

torunlarıyla en zorlu oyunları oynayacağı evlerimiz olacak. Ve yaşlı işçilere saygı duyulacağı ve işverenler tarafından gözetileceği işletmelerimiz de. Tecrübeye dayalı işyerlerinde bunun gerçekleştiğini zaten görebilirsiniz.

Ve zamanı geldi.

Geleneksel kültürlerde yaşlı insanlara bilgelik kaynağı olarak saygı gösterilirdi. Bunun öncelikli nedeni, dijital iletişimden çok önce, metinlerin yazıya aktarılamadığı dönemlerde, yaşlıların bizim *tek* bilgi kaynağımız olmasıdır. On beşinci yüzyıl kuyumcusu Johannes Gutenberg, Matbaa Devrimi'ne yol açan baskı makinesini geliştirdiğinde, bu durum hızla ve belirgin şekilde değişmeye başladı. On dokuzuncu ve yirminci yüzyıllarda gerçekleşen eğitim devrimi, bilginin erişilebilirliğinin artması sayesinde yükselen okuryazarlık oranlarına yol açtı ve bu nedenle yaşlılar artık uzun süreli bilginin tek kaynağı olmaktan çıktı. Yaşlılar, iyi işleyen bir toplum için temel bir kıymet olarak kabul edilmesi gerekirken birçok kültürde yük olarak görülmeye başlandı.

Nobel Ödüllü Seamus Heaney, yaşlı ebeveynlerle olan karmaşık ilişkimizi "The Follower" şiirinde anlatır. Şiir, yelken gibi omuzları olan babası hakkındaydı ve çocukken babasının peşinde "tökezleyip düştüğü" zamanları anlatıyordu. Şiirin sonu şöyledir: "Ama bugün / Sürekli tökezleyen babam / Arkamda ve öyle kalacak."

Heaney'nin trajik şiiri, *Life* dergisinin 1959 tarihli bir sayısında "Yaşlılık: Kişisel Bir Kriz, Birleşik Devletler Sorunu" başlıklı makalede ifade edilen duyguları yansıtır.⁶²

Makalenin yazarı, "Sorun hiç bu kadar büyük veya çözüm bu kadar yetersiz olmamıştı," diye yazdı. "1900'den beri, daha iyi bir tıbbi bakımla, ortalama yaşam süresi yirmi yıl arttı. Bugün, 1900'dekinden beş kat daha fazla yaşlı var... Yaşlılık sorunu neredeyse bir gecede ortaya çıkıyor; bir erkek emekli olduğunda, bir kadın dul kaldığında."

Old King's Highway'deki bir Cape Cod kitapçısında bu dergiye rastladığımda, ilk olarak cinsiyet eşitliğinin 1959'dan beri iyi yönde ne kadar ilerlediğine hayret ettim. Fakat daha sonra, yaşlı insanlarla ilgili yaklaşan tufana karşı endişelerimizin çok da değişmediğini görünce beynimden vurulmuşa döndüm. Onlarla ne yapacağız? Hastanelerimizi ne kadar meşgul edecekler? Ya çalışmaya devam etmek isterlerse?

Bu değişimin birçok insanın yaşlılara bakışındaki etkisi, özellikle yaş ayrımcılığının yaygın olduğu işgücünde ağır hissedildi. İnsan kaynakları yöneticileri, nadiren önyargılarını gizleme zahmetine girerler. Yaşlı çalışanları çok hastalanan, yavaş çalışan ve yeni teknolojileri kullanmakta beceriksiz görürler.

Bunların hiçbirisi doğru değil kesinlikle. Özellikle yönetici ve lider pozisyonundakiler için.

Tabii ki eskiden teknolojiyi yakalamak kolay değildi. Ancak eğitilmiş yaşlılar artık teknolojiyi 65 yaşın altındakiler kadar sık kullanıyor. Unutmayın, bunlar aya roket gönderen, ses hızını aşan yolcu jetini ve kişisel bilgisayarı icat eden nesiller.

Wharton İnsan Kaynakları Merkezi direktörü Peter Cappelli, genellikle yaşlı çalışanları niteleyen klişeleri araştırmaya başladıktan sonra, "Yaşlandıkça, insanın iş performansı her açıdan daha iyi hâle geliyor", kanısına varmış. "Resmin daha karmaşık olabileceğini düşündüm ama değil. Yaşlı çalışanların üstün performansı ile işyerinde onlara karşı güdülen ayrımcılığı karşılaştırdığımda hiçbir mantık göremiyorum."⁶³

2012 ile 2017 arasında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en büyük şirketlerin yeni CEO'larının ortalama yaşı 45'ten 50'ye yükseldi. Evet, yaşlıların fiziksel olarak 20 yaşında oldukları gibi çalışamayacakları doğru ancak yönetim ve liderlik söz konusu olduğunda durum tam tersi. Bazı liderlik örneklerini ele alalım: Apple'ın CEO'su Tim Cook şu anda 58 yaşında, Microsoft'un kurucu ortağı Bill Gates 63 yaşında, yakın zamanda PepsiCo CEO'luğundan ayrılan ve şimdi Amazon'un yönetim kurulunda yer alan Indra Noori 63 yaşında ve yatırım firması Berkshire

Hathaway'in CEO'su Warren Buffett 87 yaşında. Bu insanların hiçbiri, teknofobik diyebileceğiniz türden değiller.

İşverenlerin gerçek olmayan klişeler yüzünden kendilerini kaliteli çalışanlardan mahrum bırakması yeterince kötü. Ancak bunu ulusal ve uluslararası ölçekte yapıyor ve milyonlarca insanı iş hayatlarının en iyi yıllarında kenara atıyoruz. Ve bunu, hepsi şu anda doğru olmayan ve yakın gelecekte daha da azı doğru olacak eski fikirler yüzünden yapıyoruz. Amerika Birleşik Devletleri'nde kırk yaşın üzerindeki bireyler, 1967'de çıkan, İstihdamda Yaş Ayrımcılığı Yasası (ADEA) sayesinde, yaşa dayalı istihdam ayrımcılığına karşı yasal olarak korunmaktadır. Ancak Avrupa'da pek çok çalışan, yaptıkları işte gittikçe gelişen profesörler de dahil olmak üzere, 60'lı yaşlarının ortalarında emekli olmaya zorlanıyor. Bunların en iyileri, yenilikçi çalışmalarını devam ettirmek için ABD'ye taşıyorlar.

Bu Avrupa'nın kaybı, ABD'nin kazancı.

Kamyon filosunu büyütme için yüz binlerce dolar harcamaya hazırlanan büyük bir şirketin lojistik direktörü olsaydınız, 150.000 kilometre dayanıklılığı olan bir model mi seçerdiniz? Yoksa iki misli dayanıklılık süresi olan bir model mi? Diğer tüm özellikleri eşit olduğunda, elbette daha uzun ömürlü kamyonları seçersiniz; bu kesinlikle doğru yatırımdır.

İnsanlar hakkında bu şekilde düşünme eğiliminde değiliz. Kulağa çok soğuk geliyor. Ne de olsa insanlar montaj hatlarında üretilen ürünler değildir. Ama insanlar *yatırım objeleridir*. Dünyadaki her toplum, sağladığı eğitim öğretim olanaklarıyla, yaşam süresi boyunca karşılığında vergi alacağı vatandaşlarının her birine yatırım yapar. Bu yatırımlar hâlihazırda ülkelere muazzam bir kâr payı sağlıyor. Bir ülkenin eğitime harcadığı her Dolar, o ülkenin GSMH'sini ortalama 20 dolar kadar artırır.⁶⁴ Ve bu katkı, yaşa bağlı hastalık ve ölümün bizi daha da fazla üretkenlikten mahrum bıraktığı bir çağdaki oran. İnsanların hayatlarının en verimli çalışma yıllarını uzattığımızda, yatırımın geridönüşünün ne olacağını bir düşünün.

Şu anda, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da eli-yetmiş dört yaş aralığındaki insanların yaklaşık yarısı hareket kabiliyeti bozukluğundan mustarıptır. Yaklaşık üçte birinde hipertansiyon var. On kişiden birinden fazlası kalp hastalığı veya şeker hastalığı ile mücadele ediyor. Yirmi kişiden birinden fazlası kanser veya akciğer hastalığına yakalanıyor.⁶⁵ Bunların çoğu, bu hastalıkların birkaçıyla aynı anda mücadele ediyor. Bu durumda bile, bu insanların çoğu zihinsel görevlerde, kelime dağarcığında ve liderlikte gençlerden çok daha iyi performans gösterirler.

Sağlıklı yaşam sürelerini uzattığımızda, bu yatırımı katlanarak artırıyoruz. İnsanlar işgücünde ne kadar uzun süre kalırsa, yatırımın geridönüşü o kadar yüksek olur. Bu, insanların çalışmaya devam etmesi gerektiği anlamına gelmez. Benim bakış açımdan, toplumun size yaptığı yatırımı geri ödediğinizde ve kendi ayaklarınız üzerinde durabiliyorsanız, yapmak istediklerinizi, dilediğiniz süre boyunca yapmamanız için pek nedeniniz yok. Fakat insan sağlıklı yaşam süresi gittikçe artan bir tür olarak evrimleşmeye devam ettikçe, kimlerin işgücü "içinde" değerlendirileceğine dair eski fikirler hızla değişecek.

Pek çok insan, kimse emekli olmazsa genç işçilerin işyerlerinde "yer bulamayacaklarından" endişeleniyor. Ben endişelenmiyorum. Ülkelerin ekonomisi, yeteri kadar iş olmadığı için değil, yenilik yapmadıkları ve beşeri sermayelerini kullanmadıkları için durgunlaşıyor. Bu, emeklilik yaşı daha düşük olan ülkelerin neden daha düşük GSMH'ye sahip olduğunu açıklıyor. Hollanda, İsveç, İngiltere ve Norveç'te emeklilik yaşı 66-68 iken Moldova, Macaristan, Letonya, Rusya ve Ukrayna'da emeklilik yaşı 60-62.⁶⁶ Kesinlikle genç insanlara karşı değilim. Her gün birçoğunu eğitiyorum, yeni şeyler öğretiyorum. Aynı zamanda bilim ve teknolojinin gittikçe daha karmaşık hâle geldiğini ve genç insanların senelerin deneyiminin getirdiği bilgelikten çok derin bir şekilde yararlanacaklarını da biliyorum.

Eski dergilere göz attığınızda, önceki nesilleri nelerin korktuğunu görmek kolaydır. Korku, her zaman aynıdır. Çok fazla insan var ama bunlara yetecek kaynak yok. Çok fazla insana yeterli iş yok.

Life dergisinin 1963 senesine ait başka bir sayısında, otomasyonun “erkekleri işlerinden ettiğini, yüz binlercesinin işten çıkarıldığını ve çok daha fazlasının da gelecekte çıkarılacağını” yazan bir makale var.⁶⁷

Daha sonra, konuyla ilgili o zamanda yeni yapılmış bir çalışmadan alıntı yapıyor: “Önümüzdeki yirmi yıl içinde, en az ‘aklını kullanabilen’ orta düzey insanların seviyesinde, özgün düşünme becerisine sahip makineler üretilecek.”

Felaket tellalı niteliğindeki makale şu sonuca varıyor: “İnsanları hızla kullanım dışı bırakırken aynı süreçte ironik bir şekilde insan üretimini de her zamankinden fazla hızlandırdık.”

Bu korkular, mevcut durumda büyük bir gedik açan diğer bir konuda bile hiçbir zaman gerçekleşmedi. 1950’de ABD’deki kadınların işgücüne katılım oranı yaklaşık %33’tü. Ancak yeni yüzyılın başında bu oran neredeyse iki katına çıktı. O yıllarda, on milyonlarca kadın çalışmaya başladı; ancak bu durum, on milyonlarca erkeğin işini kaybetmesine neden olmadı.

İşgücü piyasası, sınırlı sayıda parçadan oluşan bir pizza değildir. Hepimize yetecek bir dilim var. Aslında, erkekli kadınlı yaşlı insanların işgücüne daha fazla katılımı, sosyal sigorta programlarımızın zaman içinde iflas edeceğine dair endişelere panzehir olabilir. Sosyal güvenliği sağlam tutmanın yolu, insanları daha uzun süre çalışmaya *zorlamak* değil, bunu yapmalarına *izin* vermektir. Ve onlarca yıl uzamış ömürle gelecek maaş, saygınlık ve avantaj paketi, işinde bulunduğu amacı daha uzun sürdürebilme fırsatı ile birleşince, çoğu kişi çalışmayı seçecektir.

Hâlihazırda bile, birçok Amerikalı geleneksel emeklilik çağının ötesinde, en azından yarı zamanlı olarak ve çoğu zaman mecbur olduklarından değil, tercih ettikleri için çalışmayı

planlıyor.⁶⁸ “Altın yıllar” olarak nitelendirilen süreçte bir işte çalışmanın, kendini yorgun veya şaşkın hissetmek, kötü muamele görmek veya doktora gitmek için sürekli izin almak anlamına gelmediğini keşfeden insan sayısı arttıkça, çalışmak isteyeceklerin artması kaçınılmazdır. Yaşa bağlı ayrımcılık, özellikle “yaşını göstermeyen” yaşlılar aramıza dahil oldukça, azalacaktır.

Tüm bu insanlara anlamlı, verimli işler sağlamanın nasıl mümkün olacağını merak eden bir politikacıysanız, yaşadığım Boston şehrini düşünün. 1724’te ilk Amerikan üniversitesini ve 1790’da ilk Amerikan patent ofisini açtığından beri bu şehir telefon, tıraş bıçağı, radar, mikrodalga fırın, internet, Facebook, DNA sekanslama ve genom düzenleme gibi icatlara ev sahipliği yapmıştır. Boston yalnızca 2016 yılında 1.869 yeni girişim ve Massachusetts eyaleti 7.000’den fazla patent üretti ki bu sayı, kişi başına hesaplandığında Kaliforniya’nın yaklaşık iki katıdır.⁶⁹ Boston’ın, ABD’de ve küresel çapta ne kadar servet ve kaç iş yarattığını bilmek imkânsız olsa da tek başına robotik endüstrisi 2016 senesinde, 122 yeni girişimde 4.700’den fazla çalışana iş alanı açtı ve eyalet için 1,6 milyar Dolar’dan fazla gelir elde etti.⁷⁰

Her yaştan üretken insanlar, hatta daha az vasıflı işçiler için istihdam yaratmanın en iyi yolu, çok yetenekli olanları işe alan şirketleri cezbetmek ve yaratmaktır. Vatandaşlarınızın kendini geliştireceği ve diğerlerinin kıskanacağı bir ülke yaratmak istiyorsanız, tasarruf etmek ve gençlere yer açmak için emeklilik yaşını veya yaşlılara verdiğiniz sağlık desteğini düşürmeyin. Tıbbi kapsamı genişletin, nüfusunuzu sağlıklı ve üretken tutun, eğitim ve yeniliğin önündeki tüm engelleri ortadan kaldırın.

Boston’da yaşadığım ve sevdiğim şeyler üzerinde çalıştığım için ne kadar şanslı olduğumu fark etmek için elimden geleni yapıyorum. Fiziksel ve zihinsel olarak uygun hissettiğim sürece, asla emekli olmak istemiyorum. Kendimi seksen yaşında hayal ettiğimde, elli yaşında olduğumdan çok farklı hissetmeyecek bir insan görüyorum (ve eğer yeniden programlama çalışırsa, uma-

rım görünümüm de çok farklı olmayacak). Bugünlerde yaptığım gibi, haftanın çoğu sabahında Harvard'daki laboratuvarıma yürüyerek gittiğimi, milyarlarca insanın hayatını daha iyi hâle getirecek keşifler yapmaya çalışan kalabalık bir grup araştırmacının enerjisi ve iyimserliğiyle bombardımana tutulduğumu hayal ediyorum. Altmış veya yetmiş yıllık deneyimimi, diğer biliminsanlarına liderlik etme ve onlara rehberlik yapma görevi için kullanma fikrini kesinlikle *seviyorum*.

Doğru ki insanlar seksen, doksan veya yüz yıl çalışmayı seçtiklerinde, ekonomimizin çalışma şekli temelden değişecek. Trilyonlarca Dolar, çalışamayacak kadar zayıf oldukları dönemlerde paralarının biteceğinden korkan insanlar tarafından, güvence olsun diye sanal ve gerçek finansal yapılarda saklanıyor. Çalışmak istenmesi veya gerekmesi hâlinde, herhangi bir yaşta çalışabilme seçeneği, birkaç yıl öncesine kadar bahsi bile geçmeyen bir özgürlük sunacaktır. Böyle bir ortamda, birinin birikimini hayallerini gerçekleştirmek, yenilikçi bir şey yapmak, yeni bir iş kurmak veya yeni bir eğitim macerası için harcaması o kadar büyük bir risk içermeyecektir. Uzun ve mutlu bir geleceğe yapılan bir yatırım olacaktır.

Ve büyük oranda karşılığına değecek bir yatırımdır.

ORDUYU SERBEST BIRAKMAK

Dana Goldman, tüm itirazcılardan haber almıştı.

Güney Kaliforniya Üniversitesi ekonomisti, çoğu insandan çok daha detaylı bir şekilde, sağlık hizmetleri maliyetlerinin son birkaç on yılda, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde değil, tüm dünyada önemli ölçüde arttığının farkına varmıştı. Bu maliyetlerin, insan ömrünün uzaması nedeniyle daha fazla hastanın, daha uzun süreler hasta kalması sonucunda arttığını biliyordu. Ve ortak refahı sağlayan Birleşik Devletler sosyal güvenlik sistemi gibi programların gelecekteki ödeme gücü ile ilgili bitmeyen kâbusların tamamen farkındaydı. Milyarlarca

insanın daha da yaşlanma ihtimali, kesin bir ekonomik felaketin habercisi gibi görünüyordu.

Ancak birkaç yıl önce Goldman, yaşamları uzatmakla *sağlıklı* yaşam sürelerini uzatmak arasında bir fark olduğunu anlamaya başlamıştı. Mevcut hâliyle, yaşlanma çifte bir ekonomik darbe teşkil ediyor. Hastalanan yetişkinler, bir taraftan para kazanmayı ve topluma katkıda bulunmayı bırakırken, hayatta kalmak için çok daha masraflı olmaya başlıyorlar.

Peki, ya yaşlı insanlar daha uzun süre çalışabilirse? Ya daha az sağlık kaynağı kullanırlarsa? Ya gönüllülük, akıl hocalığı ve diğer hizmet biçimleriyle topluma hizmete devam edebilirlerse? Bu ilave sağlıklı yılların değeri, ekonomik darboğazı azaltır mıydı?

Ve böylece Goldman sayılarla oynamaya başladı.

Her iyi ekonomistin yapacağı gibi, gecikmiş yaşlanmanın faydalarına ilişkin tahmininde hem titiz hem de gerçekçi olmaya çalıştı. O ve meslektaşları dört farklı senaryo geliştirdi. Senaryolardan biri, mevcut koşullar altında harcamaları ve tasarrufları basitçe öngörürken iki değişik senaryo mütevazı iyileştirmelerin belli hastalıkları geciktirmedeki etkisini öngörüyor, bir diğer senaryo ise yaşlanmayı geciktirmenin ve böylece yaşlanmanın *tüm* belirtilerini azaltmanın ekonomik faydalarını değerlendiriyordu. Araştırmacılar her senaryo için elli simülasyon (benzetim) yaptı ve sonuçların ortalamasını aldı.

Goldman verileri gözden geçirdiğinde bir şeyin net olarak farkına vardı: Herhangi bir hastalığın veya birkaçının yükünü azaltmak pek bir şey değiştirmeyecekti. Ekibi bu verileri, *Perspectives in Medicine* dergisinde, “Bir hastalığa karşı ilerleme kaydetmek, bir başkasının eninde sonunda onun yerini dolduracağı anlamına geliyor”, diye raporladı. “Ancak kanıtlar, yaşlanma geciktirilirse, tüm ölümcül ve çaptan düşürücü hastalık risklerinin aynı anda azalacağını gösteriyor.”⁷¹

Kayıtlara geçsin diye söylüyorum, yaşlanmayı yavaşlatıp tersine çevirdiğimizde toplam hastalık yüküne olacağını iddia ettiğim

şey tam da bu. Sonuç, bildiğimiz şekliyle sağlık sisteminin seviye atlaması olacaktır. Üretilmesi kuruşlara mal olacak haplarla, bir zamanlar yüz binlerce dolara mal olan tedavileri gereksiz hâle getirebiliriz. İnsanlar, “yerinde yaşlanma sağlamaktan” başka bir şey yapmayan merkezlerde büyük faturalarla karşılaşmak yerine, hayatlarının son günlerini aileleriyle birlikte evde geçirebilirler. Bir zamanlar ölümün eşiğindeki insanları, birkaç hafta daha fazla yaşatabilmek için trilyonlarca dolar harcadığımız fikri, lanetli bir anı hâline gelecek.

Hastalıklara tek tek açtığımız uzun savaşı bitirmenin “barış getirisi” çok büyük olacak.⁷² Goldman, elli yıllık süreçte, geciktirilmiş yaşlanmanın potansiyel ekonomik faydalarının yalnızca Amerika Birleşik Devletleri’nde 7 trilyon doları aşacağını öngörüyor. Ve bu öngörü, bir hastalığı veya sakatlığı olmayan yaşlı insanların oranlarında mütevazı iyileşmelere dayanan *ihtiyatlı* bir tahmindir. Ekonomik boyutu ne olursa olsun, Goldman’ın ekibi faydaların “çok çabuk gerçekleşeceğini ve gelecek tüm nesillere katkı sağlayacağını” yazmıştı çünkü yaşlanmayı nasıl tedavi edeceğinizi bir kez öğrendiğinizde, bu bilgi hiçbir zaman yok olmayacak.

Kazandığımızın yalnızca küçük bir kısmını araştırmaya yeniden yatırırsak keşfin yeni altın çağına gireriz. Bu keşiflerin etkisi, çok sayıda parlak araştırmacıdan oluşan bir bilim ordusunu devreye soktuğumuzda katlanarak artacaktır. Bu bilim ordusu, sadece insan yaşamını uzatma çabamızı sürdürmek için değil, aynı zamanda yükselen bulaşıcı hastalıklar, küresel ısınma, temiz enerjiye geçiş, kaliteli eğitime erişim, gıdaya erişim ve türlerin yok olmasını engellemek gibi zorlandığımız birçok konuda çözüm üretmek için çalışacaktır. Bunlar, her yıl trilyonlarca dolar harcayarak yaşa bağlı hastalıklarla tek tek mücadele ettiğimiz bir dünyada başarılı olamadığımız zorluklardır.

Şu anda bile, entelektüel sermayemizin çoğunu “sorun çıktığı anda çözüm bulunur” gibi bir tıp anlayışına harcarken dünya

çapında milyonlarca araştırmacının olduğu binlerce laboratuvar var. Kulağa çok gibi gelse de araştırmacılar küresel nüfusun sadece binde birini oluşturuyor.⁷³ Hastanelerde ve kliniklerde hastalıkları tedavi etmek için ayrılmış fiziksel ve entelektüel sermayenin küçük bir kısmını bile serbest bırakabilseydik bilim ne kadar daha hızlı gelişirdi?

Hamile kalma yaşı ve ebeveynlik için daha uzun bir zaman aralığı sağlanabilirse bu ordu, milyarlarca ilave kadınla büyüyebilir. Laboratuvarımdaki hayvan çalışmaları, kadın doğurganlık süresinin yaklaşık on yıl uzatılabileceğini gösteriyor. Bu heyecan verici bir olasılık çünkü Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların %43'ü çocuğunu yetiştirme yükü nedeniyle kariyerlerinden bir süre uzaklaşıyor. Çoğu bir daha işe geri dönmüyor. Bir kadının ömrü ve doğurganlığı uzadıkça, ara vermenin sonuçları nispeten azalacaktır. Bu yüzyılın sonunda, özellikle kadınların kariyer ve çocuk doğurma arasında seçim yapmak zorunda kaldıkları yaşadığımız dünyaya garipseyerek bakacağız.

Bunun üzerine, "emekli olmak için doğru zaman" denerek dayatılan fikirler, insanların fiziksel ve entelektüel kapasitelerini ellerinden alan hastalıklar ve yaş ayrımcılığı nedeniyle bir kenara itilmiş kadın ve erkeklerin birleşik entelektüel gücünü, bu ordunun saflarına ekleyin. Yetmişli ve seksenli yaşlarındaki pek çok insan, her zaman yapmayı istedikleri bir şeyi yapmak, her zamankinden daha fazla para kazanmak ya da sadece gönüllü olarak topluluklara hizmet etmek ve babam gibi torunlarının yetişmesine yardımcı olmak için işgücüne yeniden girecek. Pahalı tıbbi bakımı önleyerek tasarruf edilen parayla, yetmiş yaşın üzerindeki kişilerin okula geri dönmeleri ve bir sebeple başlamadıkları kariyerlerine başlamaları için birkaç yıllığına yeniden eğitim bursu sağlanabilir.

İşgücünde yer alacak yetmişli yaşlardaki aktif çalışanlarla, paylaşılacak deneyimleri, güvenilir kurumsal bilgileri ve ortaya çıkacak akıllı liderliği hayal edin. Günümüzde aşılamaz

görünen sorunlar, uzamış yaşamın sunduğu muazzam ekonomik ve entelektüel kaynaklarla karşılandığında çok farklı görünecektir.

Bu ancak kendimizin en iyi hâlini dünyaya adayabiliyorsak gerçekleşebilir.

BUNLARIN EN BÜYÜĞÜ

1970'lerin başlarında iki psikolog, "İyi Samiriyeli" meselini test etmeye karar verdiler.

Hatırlanacağı gibi İncil'de yer alan hikâye, ihtiyacı olanlara yardım etmenin ahlaki yükümlülüğü etrafında dönüyor. Psikologlar, meseli bilen insanların, sıkıntıda gördükleri birine yardım etmek için durma ihtimallerinin, bilmeyenlere nazaran daha yüksek olacağını düşündüler. Bu amaçla, acı çekiyormuş gibi davranan bir aktör tuttular. Acıdan iki büküm olmuş ve öksüren genç aktörü, Princeton Papaz Okulu'nun ek binasının yan tarafındaki bir sokağa yerleştirdiler.

Psikologlar ayrıca ek binada bir konferansa katılacak kırk ilahiyat öğrencisi ayarlamışlardı. İlk olarak, öğrencilerden kampüsteki başka bir binaya uğramaları istendi. Oraya vardıklarında, bazı papaz adaylarına ek binaya gitmek için acele etmelerine gerek olmadığı söylendi, bir başka aday grubuna hemen çıkarlarsa ek binaya ancak yetişebilecekleri söylendi ve son gruba, ek binaya yetişebilmek için acele etmeleri gerektiği söylendi.

"Acele etmeleri" söylenen gruptakilerin sadece %10'u adama yardım etmek için durdu. Tanrı aşkına, bunlar ilahiyat öğrencileriydi ve muhtaç bir kardeşlerini görmezden geldiler. Papaz adaylarından biri, yetişmesi gereken yere ulaşmak için sıkıntı içindeki adamın üzerinden geçti.

Ancak "acele etmesi gerekmeyen" gruptakilerin %60'tan fazlası yardım etmek için durdu. Bu deneyde, kişilerin merhametli bir seçim yapmalarıyla, kişisel ahlak veya dini eğitimin hiçbir

ilgisinin olmadığı ancak acil durum hissinin bu seçimde öncelikli olduğu ortaya çıktı.⁷⁴

Elbette bu yeni bir fikir değil. İsa Mesih'in, İyi Samiriyeli hikâyesini ilk kez anlattığı günlerde, çağdaşı filozof Seneca, Antik Roma'da takipçilerine durup gülleri koklamaları için sesleniyordu. "Geçmiş unutanlar, bugünü ihmal edenler ve gelecekte korkanlar için hayat çok kısa ve kaygı dolu", diye yazmıştı.⁷⁵

Hayatı takdir etmeyen insanlar için zaman "çok ucuz... aslında hiçbir değeri yok" diye yakınıyordu Seneca. "Bu insanlar zamanın ne kadar değerli olduğunu bilmiyorlar."

Bu durum, uzamış yaşamın toplumsal anlamda hesaba katılan en düşük avantajı görünürken, aslında en büyük avantajımız olabilir. Belki de saatin tik taklarından o kadar korkmadığımız zaman yavaşlayacağız, nefes alacağız, sabırlı Samiriyeliler olacağız.

Burada, "belki" kelimesini vurgulamak isterim. Bunun bilimsel veriden çok bir varsayım olduğunu en önce benim söylemem gerekir. Ancak bu küçük örneklemler Princeton deneyi, insanların daha fazla zamana sahip olduklarında çok daha insancıl olduklarını gösteren birçok başka araştırmayı hem takip etti hem de öncülüğünü yaptı. Tüm bu çalışmalar, insanların sırf birkaç dakikaları veya belki de birkaç saatleri daha olduğunda nasıl davrandıklarını değerlendiriyor.

Peki, birkaç yılımız daha olsaydı ne olurdu? Ya birkaç on yılımız olsaydı? Ya da birkaç yüzyılımız daha olsaydı?

Belki iki ya da üç yüz yılımız olsa bile farklı bir şey yapmazdık. Sonuçta, evrenin büyük şemasında, üç yüz yıl pek bir şey ifade etmiyor. İlk elli yıl göz açıp kapayıncaya kadar geçti ve sanırım bin yıl, fazladan sadece yirmi göz kırpmaya da kısa gelirdi.

Ve sonuç şuna geliyor: Bu fazladan yıllar bize sunulduğunda, onları nasıl geçirmek isteriz? Nihayetinde distopik bir kıyamete yol açan tehlikeli yolu mu izleyeceğiz? En çılgın ütöpik hayallerimizi aşan bir dünya yaratmak için bir araya mı geleceğiz?

Şu anda vereceğimiz kararlar, bu geleceklerden hangisini yaratacağımızı belirleyecek. Bu çok önemli. İklim değişikliği, bel büken ekonomik krizler ve gelecekteki sosyal karmaşaların neden olacağı küresel bir krizi önlemek için yapabileceğimiz en etkili şey, muhtemelen hastalıkları ve sakatlıkları önlemektir. Bunu doğru bir şekilde yapmalıyız.

Çünkü türümüzün tarihi boyunca sonucu bu kadar önemli olacak bir seçim yapılmadı.

GELECEĞE GİDEN YOL

1908'DE, WRIGHT KARDEŞLERİN UÇMAYA BAŞLAMA-SINDAN SADECE BEŞ YIL SONRA, H.G. Wells, Almanya'nın İngiltere, Fransa ve ABD'ye karşı bir hava savaşı başlattığı *A War in The Air* adlı kitabını yayımladı.

Wells'in önsezisi güçlü biri olduğunu söylemek, çok eksik bir ifade olur.

Uluslararası Hukuk Enstitüsü, 1914'te uçan makinelerden bomba atılmasını yasaklamaya çalıştı.¹ Ama çabası çok geç ve yetersizdi. Dev Alman "Gotha" uçakları 1917'de İngiltere'yi bombalamaya başladı. O yıl, Londra'nın yüz seksen mil batısında, yirminci yüzyılın önde gelen bilimkurgu yazarlarından olacak Arthur adında bir bebek doğdu. Arthur C. Clarke, daha da ünlendikçe, geleceği tahmin etmeyi "cesaret kırıcı, tehlikeli bir iş" olarak görmeye başladı. Bu saptaması doğru olabilir, ancak Clarke uyduları, ev bilgisayarlarını, e-postayı, interneti, Google'ı, canlı yayın yapan televizyonu, Skype'ı ve akıllı saatleri öngörecektir kadar bu işte iyiydi.

Clarke'ın biliminsanları hakkında bazı yerleşmiş düşünceleri vardı: Otuzlu yaşlarındaki bir fizikçi işe yaramayacak kadar yaşlıydı. Diğer bilimsel disiplinlerde, kırk yaşındaki biri muhtemelen "yaşlanmadan ileri gelen çöküş" yaşamıştır. Ve elli yaşın üzerindeki biliminsanları "yönetim kurulu toplantılarına katılmaktan başka bir işe yaramaz ve her ne pahasına olursa olsun laboratuvarından uzak tutulmalıdır!"

Clarke hayatının sonlarına doğru bir dizi röportaj verdi. Çoğu, polio sonrası sendromu nedeniyle konuşma zorluğu çektiği zamanlarda kaydedilmiş ve editlenmeleri gerekmişti. Bir röportajında, tükenmiş biliminsanlarına yapabilecekleri bir iş daha bulduğundan bahsetti: “Seçkin ama yaşlı bir biliminsanı bir şeyin mümkün olduğunu söylediğinde, neredeyse kesinlikle haklıdır. Bir şeyin imkânsız olduğunu söylediğinde, yüksek olasılıkla yanılıyordur.”²

Şu anda elli yaşında bir biliminsanıyım. Bazı insanlar beni seçkin olarak nitelendirebilirler. Ve öğrencilerim kesinlikle beni laboratuvarı istemiyorlar. Bu yüzden tahminlerim konusunda kendimden çok emin olduğumu söyleyemem ama öyle görünüyor ki yeterince donanımlıyım.

Zaman zaman ABD Kongresi ve benzer kurumların üyeleri tarafından, teknolojik gelişmeler ve bunların iyi ya da kötü amaçlarla kullanımı konusundaki tahminlerimle ilgili sorular alıyorum. Birkaç yıl önce, biyolojik bilimlerde ulusal güvenliği ilgilendirebilecek en önemli beş ilerleme ile ilgili fikirlerimi aktardım. Neler söylediğimi burada açıklayamasam da çoğu insanın bunu bir bilimkurgu senaryosu olarak kabul edeceğini düşünüyorum. Kabul etmeliyim ki 2030’dan önce gerçekleşebileceklerini düşünmüştüm ama iki tanesi altı ay içinde bilimsel gerçek oldu.

125 yaş eşiğinin ilk ne zaman geçileceğini tam olarak bilmiyorum ancak ilklere her zaman yapıldığı gibi o kişi kesinlikle aykırı olarak kabul edilecektir. Sadece birkaç yıl içinde ona bir başkası katılacak. Sonra düzinelercesi. Sonra yüzlercesi. O zaman artık bir haber değerleri kalmayacak. Daha da uzun yaşam süreleri gittikçe daha belirgin şekilde normalimiz hâline gelecek. Sonra, yirmi ikinci yüzyılın bir yerinde, dünya ilk yüz elli yaşını kutlayanla tanışacak. Bunun çok uzak bir ihtimal olduğunu düşünüyorsanız, bugün doğan tüm Amerikalı çocukların yarısının 2120 yeni yıl gecesini kutlamalarının bazı biliminsanları tarafından öngörüldüğünü düşünün. Ayrıcalıklı bir azınlığın değil, yarısının.³

Tüm bunların imkânsız olduğunu düşünenler bilimden habersizlerdir. Ya da inkâr ediyorlar. Her iki durumda da neredeyse kesinlikle yanılıyorlar. Ve her şey çok hızlı ilerlediğinden, bunların çoğu yanıldıklarını anlayacak kadar yaşayabilecekler.

Hiçbir biyolojik yasa yaşlanmamız gerektiğini söylemiyor, hiçbir bilimsel bulgu ölüm yaşı ortalamasının seksen olması gerektiğini söylemez. Seksende ölmemizi gerektiren bir tanrı buyruğu da yoktur. Nitekim Yaratılış 35:28'de, İshak'ın "yüz seksen" yaşına kadar yaşadığı iddia edilmektedir.⁴

Tarif ettiğim teknolojiler sayesinde daha uzun, daha sağlıklı insan ömrü kaçınılmazdır. İzleyeceğimiz temel yol oldukça belirgin olsa da bunu nasıl ve ne zaman başaracağımız biraz daha az kesin. AMPK aktivatörlerinin, TOR inhibitörlerinin ve sirtuin aktivatörlerinin etkinliğinin kanıtı derin ve geniştir. Metformin, NAD güçlendiriciler, rapaloglar ve senolitikler ile ilgili zaten bildiklerimizin yanı sıra, dünyanın dört bir yanındaki parlak araştırmacılar tüm hastalıkların anası olan yaşlanmayı tedavi etmek için küresel mücadeleye katılıyor. Ve hemen her gün daha da etkili başka bir molekül veya gen tedavisinin keşfedilme olasılığı artıyor.

Tüm bunlar, senolitikler ve hücrel yeniden programlama gibi hayatlarımızı daha da uzatmak ve sağlığımızı güçlendirmek için yolda olan diğer yeniliklerin üzerine geliyor. Bunlara, bedenlerimizi çalışır durumda tutmak, hastalıkları önlemek ve yolun ilerleyen kısımlarında sorun yaratabilecek tehditlerin önüne geçmemizi sağlayacak gerçek kişiselleştirilmiş bakımın gücünü ekleyin. Uzun yaşam genlerimizi, daha sağlıklı yıllar kazandıracak şekilde devreye sokmak için şu anda bile atabileceğimiz çok kolay adımlardan bahsetmiyorum bile.

Belirgin derecede uzamış yaşamların değişmez bir parçası olacağı, geleceğin dünyasının neye benzemesini isterdiniz?

Zenginlerin fakirlerden çok daha uzun yaşayacağı ve bunu yaparken her geçen yıl daha da zenginleşeceği bir gelecek hakkında

rahat mısınız? Güç dizginlerinin sizden onlarca yıl önce doğmuş birkaç kişinin elinde olduğu geleceğin dünyası düşüncesine dayanabilir misiniz? Sürekli artan nüfusun, son kalmış kaynaklar için açgözlülükle savaştığı bir dünyada yaşamak ister misiniz?

Eğer öyleyse, yapacak bir şeyiniz yok. Aslında insan yaşamını uzatsak da uzatmasak da mevcut durum bizi oraya götürecektir. Arkanıza yaslanıp rahatlayabilir ve dünyanın yanışını izleyebilirsiniz.

Yine de olası başka bir gelecek daha var. Uzamış gençliğin daha yaygın bir evrensel refahı, sürdürülebilirliği ve daha ahlaklı bir topluma giden yolu aydınlattığı bir gelecek. Bu, muazzam kaynakların, hastalıklarla tek tek savaşmaya dayanan bir tıbbi-endüstriyel anlayıştan kurtarıldığı ve bu sayede diğer zorlukların üstesinden gelmek için yaratılacak muazzam fırsatlar barındıran bir gelecek. Gezegende uzun süredir yaşamış insanların bilgi ve becerilerine saygı duyulduğu bir gelecek. Küresel Samiriyeliliğin geleceği.

Aynı zamanda gerçekleşmesi için savaşmamız gereken bir gelecek çünkü gerçekleşeceği ile ilgili hiçbir garanti yok.

Oraya varmak için yapmamız gereken işler var.

YAŞLANMA İLE MÜCADELE ACİL KAMUSAL YATIRIM GEREKTİRİYOR

Seri bir girişimci ve bir yenilikçilik hayranıyım. İnsanların bana ve zorlu sorunları çözmek için bir araya getirdiğim ekiplere yaptıkları yatırımlar için minnettarım.

Bununla birlikte, serbest pazar koşullarının sağlık hizmetleri söz konusu olduğunda sihirli bir şekilde iyi bilim veya adil sonuçlar üretmediğini de kabul ediyorum. Herhangi bir araştırma yolculuğunda, sınırsız bilimsel keşifleri teşvik eden koşulları, erken faz keşiflere yatırım imkânlarını ve yeni keşfedilen bilginin mümkün olan en çok insana ulaşmasını sağlayan ortak sahiplenmeyi mümkün kılan kamu ve özel finansman dengesi, hayati önem taşır.

Bu denge, son yıllarda daha da istikrarsız hâle geldi. 2017'den başlayarak ve II. Dünya Savaşı'ndan bu yana ilk kez, federal hükümet artık ABD'deki temel bilimsel araştırmalar için en büyük finansman kaynağı değil.

Bilim için federal finansman, 1880'lerde, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) selefi olan Donanma Hastane Hizmetleri'nin, ABD'ye gelen gemilerdeki yolcuların, kolera gibi bulaşıcı hastalıklara karşı muayene edilmesi, belirtilerin tespit edilmesi amacıyla kongre tarafından görevlendirmesi ile başladı.⁵ 1901'de, yeni bir bina için sağlanan 35.000 Dolarlık rutin bir tamamlayıcı ödenek yasası, NIH'nin kurucu mevzuatı hâline geldi. Kongre, paranın iyi bir şekilde kullanılacağına ikna olmadığından, yıllık finansmanların tamamıyla kongrenin takdirine bağlı olmasını ve öyle kalmasını sağladı. Umarım Kongre, ülke çapındaki biliminsanlarına yüzlerce uygun hibe sağlayan NIH'in bütçesinin, paranın iyi bir yere harcanması olduğuna dair kanaatini değiştirmeyecek. Çünkü NIH tarafından finanse edilen araştırmalar olmasaydı, bugün kullandığımız ilaçların ve tıbbi teknolojilerin çoğu asla keşfedilemezdi. Hâlâ keşfedilmeyi bekleyen binlerce ilaç da cabası...

Federal hükümet en azından şimdilik, hastanelerde ve üniversitelerde yapılan tıbbi araştırmalar için toplam fonun hâlâ büyük bir kısmını finanse ediyor ve ArGe'nin yalnızca kâr amaçlı olmamasını sağlıyor. Bu oldukça önemli çünkü bu sayede bazen herhangi bir ticari uygulama ortaya çıkmadan onlarca yıl önce ve yenilikçi fikrin "ölüm vadisinde" hayatta kalmasına yardımcı olacak bir yatırımcı finansman sağlamadan çok önce, benim gibi biliminsanları hayal güçlerini ve içgüdülerini canlı tutabiliyorlar.

Açıkçası, bu ekosistem içinde hükümetlerin yer alması şart. Ancak, araştırma fonlarına erişmek için her zamankinden daha fazla rekabetin olduğu bir dünyada, yaşlanmayı araştıran biliminsanları çalışmalarını finanse etmek için giderek daha fazla

özel mali destek aramak zorunda kalıyorlar. Dünyayı değiştiren araştırmalar kesinlikle ucuz değil ve kısa vadeli hedefleri olan bir şirket tarafından finanse edildiğinde de bedavaya gelmez. Bu nedenle, 2003'ten 2018'e gerçek Dolar cinsinden %11 azalan tıbbi araştırmalar için ayrılan kamu finansmanındaki düşüşü tersine çevirmemiz gerekiyor.⁶

Yaşlanmayı inceleyen araştırmacılar için durum daha da kötü. "Yaşlanmanın biyolojisini" anlamak için ayrılan finansman, toplam ABD tıbbi araştırma bütçesinin %1'inden daha azını oluşturuyor.⁷ Hükümetler gittikçe yaşlanan nüfusları ve sürekli artan sağlık maliyetlerine rağmen insanları daha uzun süre sağlıklı tutmak için neden yaşlanma ile ilgili araştırmaları finanse etmiyor?

Bunun nedeni, tıbbi araştırmalara özel sektör tarafından yatırım yapılan dünyadaki hemen her ülkede, harcanan paranın tamamı olmasa da çoğu hastalık araştırmalarına bağlanmıştır.

Kanserin ilerlemesini yavaşlatmak için yeni bir yöntemi olan bir biliminsanıysanız veya Alzaymır'ı sona erdirmek için yaratıcı bir fikre sahip bir araştırmacıysanız, NIH ve dünyanın dört bir yanındaki benzer ulusal araştırma fonu kurumları size yardımcı olmak için emrinize amadedir. NIH, Bethesda, Maryland'daki bir grup binadan ibaret değildir. Bütçesinin %80'inden fazlasını, 2.500'ten fazla üniversite ve araştırma kurumunda çalışan 300.000 civarında araştırmacıya verilen yaklaşık 50.000 rekabetçi hibeye ayırmaktadır. Bu finansman olmasaydı tıbbi araştırmalar neredeyse durma noktasına gelirdi.

Araştırılan 285 hastalıktan hangisinin kongrenin en çok ilgisini çektiğini görmek için NIH bütçesini incelemek yeterlidir.⁸

- Nüfusun %11,7'sini etkileyen kalp hastalıkları 1,7 milyar Dolar finansman alıyor.
- Nüfusun %8,7'sini etkileyen kansere 6,3 milyar Dolar ayrılıyor.
- Alzaymır hastalığı, nüfusun en fazla %3'ünü etkilediği hâlde 3 milyar Dolar alıyor.⁹

Nüfusun %30'unu etkileyen ve yaşam süresini on yıldan fazla kısaltan obezite ne kadar alıyor? Bir milyar Dolar'dan az.

Beni yanlış anlamayın. ABD hükümetinin parasının çoğunu nasıl harcadığıyla karşılaştırıldığında, mesela tek bir F-22 *Raptor* savaş uçağının maliyeti, uçak başına 335 milyon Dolar'dan fazladır, tıbbi araştırmalara ayrılan ödenekler iyi harcanmış paradır. Ancak duruma daha da geniş açıdan bakalım: Amerikalı tüketiciler kahveye yılda 300 milyar Dolar'dan fazla harcıyor.¹⁰

Adil olmak gerekirse, kahvesiz bir hayat yaşamaya değmez gelebilir. Ama eğer yaşlanmanın sebep olduğu hastalıkları yaşılatarak veya tersine çevirerek yaşamı *daha da iyileştirmek* isteyen bir araştırmacıysanız, sorunuz var demektir. Bilimin bu alanına harcanan o kadar fazla kamu parası yok.

ABD Kongresi, 2018'de "yaşlanma" araştırması için 3,5 milyar dolar ayırdı. Ancak bütçenin detaylarını araştırırsanız, bu paranın Alzaymır hastalığını araştırmak, hormon takviyesi ile ilgili klinik deneyleri yapmak ve yaşlıların hayatlarını gözlemlemek için ayrıldığını görürsünüz. Aslında, "yaşlanma araştırması" için ayrılan fonun ancak %3'ü yaşlanmanın biyolojisi çalışmaları için ayrıldı.

Yaşlanma, elli yaş üzerindeki insanların %93'ünün fonksiyonlarını engellese de NIH 2018'de, kanser araştırmalarına harcanan miktarın onda birinden daha azını bu konudaki araştırmalara harcadı.¹¹

Bütçenin tek tek hastalıklara odaklı olmasından rahatsızlık duyan biliminsanlarından biri, bir kaba konan insan hücrelerinin Hayflick Limiti'ne erişene kadar sınırlı bölünme kapasitesine sahip olduklarını ve sonunda yaşlandıklarını ilk keşfeden kişi olan Leonard Hayflick'tir.

2016'da, "Alzaymır hastalığının bir ölüm nedeni olarak çözülmesi, insanoğlunun yaşam beklentisine yaklaşık 19 gün ekleyecektir," diye belirtti.¹² Hayflick, NIH'nin altında bir bölüm olarak çalışan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü'nün adının, Ulusal Alzaymır Hastalığı Enstitüsü olarak değiştirilmesini önerdi.

“Alzaymır hastalığı üzerine yapılan araştırmaları sonlandırmayı desteklemiyorum”, dedi, “ama Alzaymır hastalığı üzerine yapılan çalışmalar ve hatta çözümleri bile, bize yaşlanmanın temel biyolojisi hakkında hiçbir şey söylemeyecek”.

Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri’nin yaşlanma araştırmalarına harcadığı nispeten küçük miktar, hiçbir şey yapmayan diğer gelişmiş ülkelerin çoğuyla karşılaştırıldığında cömerttir. Hiç şüphe yok ki bu durum, yaşlanmanın nüfusun yaklaşık %90’ını öldüren bir hastalık olarak kabul edilmesinden ziyade, yaşamın kaçınılmaz bir parçası olduğuna inanan yerleşik görüşün doğrudan bir sonucudur.

Yaşlanma bir hastalıktır. O kadar açık ki, bu üç kelimenin defalarca tekrarlanması neredeyse delilik olarak görünüyor. Ama yine de söyleyeceğim, yaşlanma bir hastalıktır. Ve sadece bir hastalık değil, aynı zamanda hepimizin mustarip olduğu tüm hastalıkların anasıdır.

Mantığa aykırı bir şekilde, dünyadaki kamu finansman kurumlarının çoğu, yaşlanmayı bir hastalık olarak sınıflandırmıyor. Neden? Çünkü yeterince uzun yaşayacak kadar şanslıysak, bu duruma *hepimiz* katlanıyoruz. Ve bu nedenle, şimdilik, uzun ömür amaçlayan araştırmalar için mevcut olan kamu finansmanı havuzu oldukça düşüktür. En büyük paralar hâlâ, bilinen hastalıklara yönelik girişimleri desteklemek için kullanılıyor. Ve bu kelimeleri yazdığım an itibariyle yaşlanma bir hastalık olarak kabul edilmiyor, *hiçbir* ülkede.

Sağlıklı yaşam sürelerini uzatan ilaç ve teknolojileri bulmak ve geliştirmek için yenilikçi çözümleri hızlandırmanın birkaç yolu olsa da en kolayı aynı zamanda en basit olanıdır: Yaşlanmayı bir hastalık olarak tanımlamak. Başka hiçbir şeyin değişmesine gerek yok. Bu durumda, yaşlanmayı iyileştirmek için çalışan araştırmacılar, dünyadaki diğer tüm hastalıkları iyileştirmek için çalışan araştırmacılarla eşit düzeyde rekabet edebilirler. Hibe için verilen tekliflerin bilimsel değerleri, hangi araştırmaların finanse

edileceğini belirlemelidir. Ve özel yatırımlar, inovasyonu ve rekabeti teşvik etmek için olması gerektiği gibi devam etmelidir.

Özellikle yaşlanmayı tedavi etmek, durdurmak ve tersine çevirmek için yenilikçi tedaviler geliştirmeye odaklanmış benimki gibi laboratuvarlar, artık nadir görülmeyecekler. Dünyadaki her sağlık bilimleri üniversitesinde bir veya daha fazla bu tarz laboratuvar olacak.

Ve olmalı da çünkü bu araştırmacı ordusuna katılmak için sıraya giren biliminsanlarının sayısında azalma yok. Şu anda ben ve yaşlanmayı araştıran diğer araştırmacılar, hayatlarını yaşlanmayı durdurmak için mücadeleye adanmaktan başka bir şey istemeyen hevesli, deneyimli ve kesinlikle parlak insanlar tarafından kuşatma altına alınıyoruz. Benim gibi laboratuvar yöneticileri için bu sanal bir alıcı pazarı. Yaşlanma konusunda çalışmak isteyen insan sayısı, yaşlanmaya adanmış laboratuvarların ihtiyacından çok daha fazla. Bununla birlikte, bunun anlamı, zeki olmasına ve yaşlanma sorunuyla mücadele etmeye hazır olmasına rağmen bu insanların birçoğunun başka alanlarda veya başka mesleklerde çalışacak olmasıdır. Bu durum çok yakında değişecek.

Yaşlanmayı hem pratikte hem de kâğıt üzerinde bir hastalık olarak tanımlayan ilk ülkeler, geleceğin gidişatını değiştirecek. Bu alanda hızla büyüyen özel yatırımları artırmak için büyük miktarlarda kamu kaynağı ayıran ilk ülkeler de aynı şekilde refah seviyelerini artıracaklar. İlk faydalanıcılar, kendi vatandaşları olacak. Doktorlar, hastaları zayıf hâle gelmeden, metformin gibi ilaçları reçetelemekte kendilerini rahat hissedecekler. Bununla ilgili yeni meslekler ortaya çıkacak. Biliminsanları ve ilaç firmaları o ülkeye akacak. Sektörler ayağa kalkacak, ulusal bütçelerinde yüksek bir yatırımın geri dönüşü izlenecek. Ülke liderlerinin isimleri tarih kitaplarında yer alacak.

Ve patent sahibi üniversiteler ve şirketler, ne yapacaklarını bilemeyecekleri kadar fazla paraya sahip olacaklar.

Avustralya'nın, yaşlanmayı tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlama sorumluluğuna liderlik ettiğini söylemekten gurur duyuyorum. Yakın zamanda, Sağlık Bakanı Greg Hunt, Terapötik İlaç İdaresi Sekreter Yardımcısı Profesör John Skerritt ve yaşlanma konusunda Avustralya'nın en iyi on beş araştırmacısıyla görüşmek üzere Canberra'ya gittim. Kendi ülkemde yaşlanma ile ilgili bir ilaç geliştirmenin Amerika Birleşik Devletleri'nden çok daha kolay olabileceğini öğrendim. Amerika Birleşik Devletleri bir hastalığın iyileştirildiğine veya hafifletildiğine dair kanıt beklerken Avustralya'da bir ilacın onay alması için "kişilerde fizyolojik bir süreci etkilemesi, engellemesi veya değiştirmesi" yeterlidir. Yaşlanma alanında, bunu nasıl yapacağımızı biliyoruz!

Singapur ve Amerika Birleşik Devletleri de ciddi bir düzenleme değişikliğini düşünen ülkeler arasında yer alıyor. Bunu ilk yapan, tarihsel açıdan önemli ve her şeyden önce millete fayda sağlayacak bir karar vermiş olacak.

Amerika Birleşik Devletleri'nin havacılık sektörüne fiilen hâkim olmasının bir nedeni var. 2017'de, sıralamada kendisinden sonra gelen üç ihracatçı ülkenin toplam değerinden fazla olan, 131 milyar Dolarlık ürün ihraç etti. "Uçuşta İlk" sadece Kuzey Carolina plakalarında yer alan bir slogan değildir, önde olmanın neden önemli olduğuna dair bir açıklamadır. Amerikalılar atalarının öncü ruhunu hep korudular: "Her şey mümkün". Wright kardeşlerin Kitty Hawk'ta ilk uçaklarını uçurmalarının üzerinden geçen bir asırdan uzun süre ve neredeyse Fransız ve İngilizlere kaybettikleri birincilik pozisyonundan sonra, Amerika Birleşik Devletleri havacılık oyununda hâlâ önde. Dünyanın en güçlü hava kuvvetine sahipler. Aya ilk seyahat eden onlar. Ve insanları Mars'a götürecek kamu-özel girişimlerin geliştirilmesinde ezici bir liderlikleri var.

Ancak bunların hiçbirisi, insanlık tarihini yaşlanmayı bir hastalık ilan edecek ilk ülke kadar etkilemeyecek.

İnsan hayatını korumak için geliştirdiğimiz yeniliklerin, akılcı ve ortak yararımıza kullanıldığından emin olmak hükümetlerin menfaatinedir. Şişenin kapağı açıldığında cini tekrar şişeye sokmak son derece zor olacağından, gelecek teknolojilerin kişisel mahremiyetimizi nasıl etkileyeceğini ve işin etik kısmını konuşmanın doğru zamanı, tam da şimdi! Örnek olarak, belirli patojenlerin tespitine izin veren DNA tabanlı teknolojiler, belirli insanların araştırılmasında da kullanılabilir. Daha güçlü ve daha uzun ömürlü insanlar yaratacak teknolojiye sahibiz. Ebeveynler çocuklarına “mümkün olan en iyi başlangıcı” vermeyi seçecekler mi?¹³ Birleşmiş Milletler, kişilerin ve orduların genetik olarak geliştirilmesini yasaklayacak mı?

İçinde yaşamaya değer bir gelecek yaratmak için insanların hayatlarını uzatan ve koruyan araştırmaları finanse etmek ve kötüye kullanımını yasaklamak yeterli olmayacaktır. Ayrıca, herkesin ortak fayda sağladığından da emin olmalıyız.

TEDAVİ EDİLME HAKKI İÇİN MÜCADELE ETMENİN ZAMANI GELDİ

Diş hekimi sıkılmış görünüyordu. “Dişleriniz iyi durumda”, dedi ağzıma bakarken. “Sadece normal aşınma ve yıpranma. Ağzınızın temizliği için hijyen görevlisini göndereceğim ve sizi evinize yollayacağız.”

Parmakları hâlâ ağzımdayken sanki beni başından savıyor gibiydi.

“Doktor, bana biraz zaman ayırabilir misin?” dedim. “Normal aşınma ve yıpranma ile ne demek istediğini söyleyebilir misin?”

“Yaşlanıyorsun ve dişlerin bunun belirtilerini gösteriyor”, dedi. “İki ön dişin aşınmış. Tamamen normal. Genç olsaydın muhtemelen onları düzeltirdik ama...”

“Öyleyse,” dedim. “Onları tamir ettirmek isterim.”

Sonunda, yaşamak için ne iş yaptığımı ve dişlerimi çok uzun bir süre daha kullanmak istediğimi söyledikten sonra diş hekimi

yumuşadı. Ayrıca sigortam ödemese bile işlemi cebimden ödemekten mutluluk duyacağım konusunda kendisini ikna ettim.

Baştaki direnişi anlaşılabilirdi. Diş hekimleri kırklı ve ellili yaşlardaki hastaların ağızlarına baktıklarında, uzun süredir işlerinin yarısı bitmiş dişlere bakıyorlar. Ama artık durum böyle değil. Diğer tüm vücut parçalarımız gibi, dişlerimiz de artık çok daha uzun süre dayanmak zorunda kalacak.

Diş hekimi ile yaşadığım deneyim, sağlık sisteminin hemen her alanında kırk yaşın üzerindeki insanlara nasıl davranıldığının sınırlı bir örneği idi. Günümüzde bir doktor elli yaşındaki bir kişiyi muayene ettiğinde hedefi, onları “daha az hasta” tutmaktır, gelecek onlarca yıl boyunca sağlıklı ve mutlu olmalarını sağlamak değil. Aramızda kim kırk yaşın üzerinde olup da bir doktorun, “Artık yirmilerinde değilsin”, sözlerini iştmedi?

Tıbbi tedavileri her şeyden çok yönlendiren iki şey vardır: yaş ve ekonomi. İlki, genellikle doktorların tedavi seçenekleri açısından tartışmaya istekli oldukları şeyleri belirler çünkü yaşla birlikte insanların yavaşlaması, biraz ağrıyla başa çıkmayı öğrenmesi ve yavaş yavaş çeşitli organların ve işlevlerinin bozulmasını deneyimlemesi *gerektiğini* düşünürler. İkincisi, bu tartışmaları daha da zora sokar çünkü bir tedavinin hastanın hayatını iyileştirmek için ne kadar etkin olduğuna bakmaksızın, o hastaya mali olarak karşılayamayacağı tedaviyi anlatmak, anlamsız hatta gaddarcadır.

Açıkçası, tıbbi sistemimiz yaş ayrımcılığı üzerine inşa edilmiştir. Gençken, yaşlandıkça bizi sağlıklı tutabilecek tedaviler almıyoruz. Yaşlandığımızda, gençlerde rutin olarak kullanılan tedavileri almıyoruz.

Bunların hepsi değişmeli. Alacağımız tıbbi bakımın kalitesi, yaşımıza veya gelirimize bağlı olmamalıdır. İster doksan ister otuz yaşında olsun, herkese aynı şevk ve destekle davranılmalıdır. Böyle yaptığımızda kronik hastalık yükü azalacağından, sigorta şirketleri, hükümet veya bizim tarafımızdan, kronik

hastalıklara harcanması gerekmeyecek trilyonlarca doları, bu amaç için kullanabiliriz.¹⁴ Nüfus cüzdanındaki doğum tarihine bakılmaksızın herkesin, yaşam kalitesini iyileştirecek ilaç ve tedavileri alma hakkı olmalıdır. Doğum yıllarımızın her zamankinden daha az anlam ifade ettiği bir dünyaya doğru yol alırken insanların alabilecekleri tıbbi tedavileri belirleyen varsayımları, kuralları ve yasaları gözden geçirmemiz gerekecek.

Yaşam ne kadar uzarsa uzasın, tıbbi bakıma eşit erişim, birçok insan için korkutucu bir düşüncedir. Çünkü kulağa çok pahalı geliyor. Bu anlaşılabilir bir durumdur çünkü mevcut hâliyle bile, dünya genelinde toplumsal sağlık programları, özellikle çok hasta, çok yaşlı ve birkaç yıldan fazla yaşamayacak kişilere sağlanan ve giderek artan tedavi maliyetlerinin altında zorlanmaktadır.

Geleceğin sağlık hizmetlerinin böyle olması gerekmiyor. Yaşadığımız zamanda, tıbbi bakıma harcanan paranın ezici çoğunluğu, hastalıklarla savaşmak için harcanıyor. Ama yaşlanmayı tedavi edebildiğimizde, tüm hastalıkların en büyük tetikleyicisi ile mücadele edeceğiz. Etkili uzun yaşam ilaçları, önleyecekleri hastalıkları tedavi etmenin maliyetine kıyasla çok daha ucuza mal olacak.

Dana Goldman ve Santa Monica'daki RAND kuruluşunda çalışan meslektaşlarının 2005 senesinde yaptıkları bir araştırma, bu konuda rakamların kâğıt üzerine dökülmesini sağladı. Yeni keşiflerin topluma katacağı değeri ve insan ömrünü bir yıl uzatmanın topluma maliyetini hesapladılar.¹⁵ Diyabeti önleyen yenilikçi ilaçlar için 147.199 Dolar. Kanseri tedavisi için 498.809 Dolar. Bir kalp pili için 1.403.740 Dolar. Sağlıklı yaşam süresini on yıla kadar uzatan bir "yaşlanmayı geciktirici bileşim" için sadece 8.790 dolar. Goldman'ın rakamları, hepimizin üzerinde hemfikir olmamızı gerektiren bir fikri destekliyor: Sağlık sistemi krizini en ucuz çözmenin yolu, odağına yaşlanmayı koymaktır.

Peki ya ilaçlar insanları sağlıklı tutmuyorsa? Ya yaşamı uzatma özelliği nedeniyle onaylanmış çoğu kemoterapi ilacının

yaptığı gibi, yaşam kalitesini artırmıyor sadece süreyi uzatıyor-sa? Toplum, bizi daha sağlıklı tutmayan uzun yaşam ilaçlarının onaylanıp onaylanmayacağını tartışmalıdır. Onay verilseydi, hasta ve engelli durumunda daha da fazla yaşlı insan olacaktı. Goldman'a göre, otuz yıllık süreçte sağlık harcamaları %70 daha yüksek olacaktı.

Neyse ki bilim, bu kâbus senaryosunun asla gerçekleşmeyeceğini söylüyor. Yaşlanmayı geciktirecek güvenli ve etkili ilaçlara sahip olduğumuzda, sağlıklı yaşadığımız süre de uzayacak. Geriye kalan, maliyetleri son derece düşük olan tıbbi kontrol, maliyetli ancak nadir ihtiyaç duyacağımız acil tıp ve gelecekte çok daha verimli ve etkin şekilde takip, tedavi ve önlem uygulayabileceğimiz bulaşıcı hastalıklar olacaktır. Bu durum yağ, kayış, ayar ve düzenli bakıma ihtiyaç duyan benzinli arabalardan, nadiren cam suyu eklemeniz konusunda sizi uyaran elektrikli arabalara geçiş yapmaya benziyor.

İç içe geçmiş bir tarihe, dile, kültüre ve ticarete sahip üç ülke olan Avustralya, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşamış olmak, bazı konularda ne kadar benzer, bazı konularda ise ne kadar farklı olduklarını görmek açısından çok ilginç.¹⁶ Büyük farklardan biri, Avustralyalılarla İngilizlerin tipik olarak işleri yapma tarzlarının hiçbir zaman en iyisi olmadığını düşünmeleridir. Halbuki Amerikalılar, çoğunlukla iş yapış biçimlerinin kesinlikle mükemmel olduğuna inanırlar.

Amerika Birleşik Devletleri'nin çoğu şeyi iyi yapmadığını, yurtiçi ve küresel politikanın birçok alanında bildiklerini yapmaya devam etmemeleri gerektiğini söylemiyorum. Ancak, başka yerlerde başarılı olan deneyimler üzerine çalışmak konusunda gösterilen Amerikan direnci beni uzun süredir şaşırtıyor.

Bilimde buna deneyleme diyoruz ve medeniyetimizi ileriye götüren şey budur. Ne kadar çok deney yaparsak, o kadar çok bilgiye sahip oluruz. Ve bazı deneyler gerçekten iyi sonuçlar veriyor.

Bir hapisane kolonisi olarak kurgulanan Avustralya, dünyanın en az dindar ülkelerinden biridir ancak vatandaşlarına destek olma konusunda açıkça tepenin en üstündeki ülkedir.¹⁷ Avustralya'nın da aynı Amerika Birleşik Devletleri gibi kendi sorunları vardır: trafik kesmekeşi, yüksek yaşam maliyeti ve çoğu zaman yaşam keyfini söndürebilen, hayat kurtarmayı amaçlayan katı kurallar.

Yine de Avustralyalıların giderek gurur duyduğu bir istatistik var: Makamı, eğitimi veya geliri ne olursa olsun her vatandaşını korumak ve kollamak üzerine yapılan elli yıllık bir deneyin sonuçları. Delinmeyen yasalar ve ağır para cezaları sayesinde, araba kazaları ve sigara nedeniyle ölümler sıralamasında dünyadaki en düşük orana sahipler. Bu yasalar hayata geçmeden önce, daha büyük bir değişiklik yaşadılar. 1970'lerin ortalarında, örneklerinin ilklerden biri olan evrensel sağlık sistemi yürürlüğe girdi ve Avustralya'da yaşam beklentisi artmaya başladı. Bir sonraki hükümet bu ilerici reformların kapsamını sınırlamaya çalıştı ancak sonuçta başarısız oldu.

Sağ kanattan bir politikacı olan Bronwyn Bishop, 2002'den 2013'e kadar süren ve sağlığın teşviki, hastalıkların önlenmesi, yaşlılar için hizmetlere ve bakıcılara odaklanan yaklaşık 36 milyar Avustralya Doları değerinde bütçeye sahip, bağımsız bir Avustralya Federal Sağlık ve Yaşlanma Departmanı'nın kurulmasına önayak oldu.

Avustralya, sürekli yükselen bir döngüye girdi; daha yüksek refahın, daha sağlıklı bir toplum ve daha verimli bir işgücü yaratmak için kullanıldığı, sağlığın ve verimliliğin de refah seviyesini körüklediği erdemli bir yola.

1970 ile 2018 arasında, Avustralyalı erkekler fazladan on iki yıl yaşam süresi kazandı. Engelleyici sağlık koşullarından mustarip insanların yüzdesindeki önemli düşüş sayesinde, dünya ortalamasının on yıl üzerinde, yetmiş üç yıl olan bir sağlıklı yaşam beklentileri var.¹⁸

Avustralya'daki yaşlılar, diğer milletlere nazaran daha az yaşlı, daha az yük oluyorlar ve çok daha üretken hâle geliyorlar. Avustralya'yı ziyaret ederseniz, formda ve aktif yaşlıları ile ABD'deki obez, diyabetli ve engellilik sorunu yaşayanlar arasındaki fark dikkatinizi çekecektir.

Babam ölümüne doğru gittiğini düşünüyordu. Bunun yerine, çoğunlukla konserlere veya dağlara gitti. Haftanın birçok gecesini arkadaşlarıyla dışarıda yemek yiyerek geçiriyor. Bilgisayar ve yeni ileri teknoloji cihazları kullanmakta ustadır ve Avustralya'da evde sanal asistanı olan akıllı hoparlöre sahip ilk kişilerden biriydi. Uluslararası seyahatten rahatsız olmadığı için onunla sık sık görüşüyoruz. İşe geri döndü. Fiziksel ve zihinsel olarak, annesinin kendi yaşında olduğu hâlinde en az otuz yaş daha genç.

Olağanüstü sağlığı, aldığı moleküllerden kaynaklanıyor olabilir. Hayatının önümüzdeki yılları bir gösterge olacak ancak kanıt yalnızca çift kör, plasebo kontrollü deneylerle elde edilebilir. Ama aynı zamanda yaptığı sık egzersizler, mükemmel tıbbi bakıma erişimi ve sadece son aşamadaki tedaviye değil, hastalığın önlenmesine inanan bir sisteme dahil olması da sağlığının üst seviyede olmasına yardım ediyor. Babam, yetmişli ve seksenli yaşlarında sadece daha uzun yaşamakla kalmayıp aynı zamanda atalarının hepsinden çok daha iyi yaşayan, yeni nesil Avustralyalıların parlak bir örneğidir. 2018'de Avustralya, bir ülkede yaşayan insanların yaşamları boyunca biriktirdikleri bilgi, beceri ve sağlığın bir ölçüsü olan küresel İnsan Sermayesi Endeksi'nde Singapur, Kore, Japonya, Hong Kong, Finlandiya ve İrlanda'nın hemen arkasında yedinci sırada yer aldı. Amerika Birleşik Devletleri yirmi dördüncü, Çin yirmi beşinci sıradaydı.

Avustralya için çıta yükseldi ve Avustralyalılar geriye bakmıyor.

Nelerin işe yaradığını gördükten sonra diğer ülkeler de benzer sağlık sistemlerini benimsedi. Şu anda Avustralya ile İngiltere, İsveç, Hollanda, Belçika, Finlandiya, İtalya, İrlanda, Yeni

Zelanda, Malta, Norveç ve Slovenya arasında, vatandaşları seyahat hâlindeyken bulundukları ülkede aynı sağlık hizmetini alabilecekleri ile ilgili karşılıklı sağlık anlaşmaları yürürlüktedir. Bunun gerçek olduğu koca bir dünya hayal edin.

Bu arada bazı ülkeler geride kalıyor. Ve aralarında biri özellikle geriye gidiyor gibi görünüyor.

Kalorilere ve *opioid*'lere* artış gösteren bağımlılığı ve nüfusunun üçte biri için tamamen erişilemez olmasa da yetersiz bir sağlık sistemi barındırması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri, 1960'ların başından bu yana ilk kez yaşam beklentisinde düşüş yaşadı. Bu düşüş, kısa bir süre sonra, 1918'de İspanyol gri-bi salgınının neden olduğu yaşam beklentisindeki düşüşü aşabilir. Bu, Avustralya'nın neredeyse iki katına denk gelen, ABD'nin GSMH'sinin %17'sini sağlık hizmetlerine harcadığı gerçeğine rağmen oluyor.

Aileme ve bana çok cömert davranan yaşadığım ülkeyi kötülemek istemiyorum. Ama hayal kırıklığı içindeyim. İnsanlığı aya götüren ülkeye geldiğimden beri, daha az parayla daha fazla insana yardım etme fırsatlarının defalarca boşa harcadığını görmek bende şok yarattı.

Amerika Birleşik Devletleri, hayat kurtaran tıbbi araştırmalara yapılan kamu ve özel yatırımlarda hep lider olagelmıştır. Ve her ilacın geçmişini takip etmek zor olsa da özellikle gitgide daha bağlantılı hâle gelen bilim dünyasında, tüm ilaçların %57'sinin ABD'de geliştirildiği tahmin ediliyor. Özellikle tıbbi araştırmalara çok yatırım yapmayan diğer ülkeler, giderek daha uzun yaşamalarını sağlayan cihaz ve ilaçların çoğunu keşfedip geliştirdikleri için Amerika Birleşik Devletleri'ne minnet duymalıdır.

Adil bir dünyada, Birleşik Devletler vatandaşları, finanse ettikleri ve kendi ülkelerinde üretilen tıbbi buluşların en büyük faydalanıcıları olmalıydı. Ama değil.

* Vücutta morfin gibi etki gösteren kimyasal maddelerdir. (ed.n.)

Avustralyalılar, İngilizler, İsveçliler, Hollandalılar, İrlandalılar ve Slovenyalılar öyleler. Evrensel sağlık sistemine erişimleri olduğu için yaşam süreleri ve sağlıklı geçirdikleri yaşam süreleri açısından hepsi bu buluşlardan fayda sağlıyor. Birleşik Devletler'de ise kayıtlı Demokratların %15'i ve tüm Cumhuriyetçilerin yarısı evrensel sağlık hizmetlerinden korkuyor ve karşı çıkıyor.¹⁹ Ortalama bir Amerikalının ömrü, Avustralyalınınkinden²⁰ dört yıl daha kısa. Bu rakam, ABD'nin en fakir bölgelerinde yaşayan vatandaşların bundan on yıl daha kısa yaşadıkları gerçeğini maskeleyemeli.²¹

Avustralya örneğinin de kanıtladığı gibi, *herkes* daha uzun ve sağlıklı yaşarken, *herkes* bundan faydalaniyor. Öyleyse bu konu neden Amerika Birleşik Devletleri'nin bir tartışma başlığı değil? İnsanlar neden Kongre binası önünde protesto gösterileri düzenleyip sağlığa daha fazla yatırım, ilaçlara evrensel erişim ve gezegendeki en sağlıklı ömürleri talep etmiyor? Diğer ülke vatandaşları gittikçe daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşam sürerken belki de Amerikalılar bir gün uyanır ve eşitsizliğin konusunu alırlar. Şahsen uyanmayacaklarından şüpheleniyorum. Dünya Sağlık Örgütü, ABD'yi Dominik Cumhuriyeti, Fas ve Kosta Rika'nın altında ve Slovenya'nın hemen üstünde, otuz yedinci sırada gösterirken²² ABD'li politikacıların hiçbir kanıt göstermeden Amerika'yı dünyanın en iyi sağlık sistemine sahip ülkesi olarak göstermeleri ve milyonlarca insanın buna inanması oldukça yaygındır.²³

Yaşına ve ödeme gücüne bakılmaksızın, insanların tıbbi bakım almak için evrensel haklara sahip olduğu bir sistemin karşıtı, zenginlerin sahip olduklarından daha uzun ve hatta daha sağlıklı yaşamlardan giderek daha fazla yararlandıkları, yoksulların kısa ve hastalıktan mustarip yaşamlar sürdüğü bir dünyadır. Bu, hem zenginler hem de fakirler için rahatsız edici bir fikir.

Çalışma alanım, araştırmalarıma fon bulmama yardımcı olan, şirketlerime yatırım yapan ve anlaşılır bir şekilde daha uzun ve sağlıklı yaşamın sırlarını öğrenmek isteyen, dünyanın

en zengin insanlarından bazılarıyla iletişim kurmamı sağlıyor. Böyle bir ayrımın gerçekleşmesini isteyen tek bir kişiyle tanışmadım. Sonuçta bu yönde devrimin tohumları atılıyor ve isyan, egemen sınıf için nadiren iyi sonlanır. Risk sermayedarı ve “ultra yat” sahibi Nick Hanauer’ın 2014’te, “Dostlarım Zilyonerler” başlığı ile yazdığı kısa bir yazıda dillendirdiği gibi, “İnsanlık tarihinde zenginliğin bu kadar biriktiği ve nihayetinde faydaların paylaşılmadığı bir örnek yoktur. Bana eşitliğin hiç olmadığı bir toplum gösterin, ben de size bir polis devleti göstereyim. Veya bir ayaklanma. Aksi bir örnek yok. Hem de hiç... Ne zaman olacağını tahmin edemeyeceğiz ve olunca, herkes için korkunç olacak. Ama özellikle bizim için.”²⁴

Hanauer’ın uyarısı, uzun yaşam genleri çoğu insanın radarına girmeden önce ve çoğu insan, önemli ölçüde uzamış yaşam ve sağlıklı yaşam sürelerinin zengin-yoksul ayrımı üzerindeki etkilerini düşünmeye başlamadan çok önce geldi.

Yaşamı uzatan teknolojilere evrensel erişim, gelir eşitsizliği ile ilgili her sorunu çözmeyecek ama çok önemli bir başlangıç olacaktır.

NE ZAMAN İSTERSEK O ZAMAN ÖLEBİLMELİYİZ

Samanyolu’nun bu bölgesi, kozmik standartlarda düşündüğümüzde, yaşamın gelişmesi için kötü bir yer değil. Sonuçta buradayız. Ve bizimki gibi sarmal galaksilerin dış bölgeleri, cüce galaksilere kıyasla yaşanabilir birkaç gezegene²⁵ ev sahipliği yapma bakımından oldukça umutlu görünüyor.

Ancak gökbilimci Pratika Daval’ın bakış açısından, yaşamın oluşması ve gelişmesi için en olası yerler, daha nadir bulunan, metal açısından zengin, dev eliptik galaksilerdir. Bu galaksiler, Samanyolu’nun iki katı büyüklüğünde ve çoğu kez çok daha büyük, on misli daha fazla yıldıza ve muhtemelen 10.000 kat daha fazla yaşanabilir gezegene sahipler.²⁶ Bu arada, herhangi

biri yaşadığımız bu gezegeni mahvettiğimizde yeni bir gezegene seyahat edebileceğimiz yanlışına kapılmışsa, bilinen en yakın yaşanabilir gezegenin kuş uçuşu on iki ışık yılı uzaklıkta olduğunu hatırlatırım. Bu mesafe kulağa yakın gelse de bir uzay solucan deliği veya ışık hızında seyahat keşfi dışında birkaç kişiyi oralara göndermek 10.000 yılımızı alır.²⁷ Aslında bu uzun seyahat süresinin, insan ömrünün nasıl uzatılacağını bulmak için iyi bir neden oluşturduğunu iddia ediyorum.

En yakın dev eliptik galaksi, bizden yaklaşık 10 milyon ışık yılı uzaklıkta olan Maffei 1'dir. Bu nedenle, Maffei 1'den birileri bizi ziyarete gelirse, son derece gelişmiş bir toplumdan olacaklarını varsayabiliriz. Ve bizim ne kadar geliştiğimizi anlamak için birkaç soruları olacağını düşünüyorum.

Öncelikle, *kolay* şeyleri merak edeceklerine inanıyorum. *Pi* sayısını bir milyon ondalık basamağa kadar çözdük mü? Işığın hızı nedir? Kütle ve enerjinin aynı olduğu keşfedildi mi? Kuantum dolanıklığı? Evrenin yaşı? Evrim?

Sonra, bize daha zor konulardan bazılarını soracaklar. Gezegenimizde bulunan kaynakları akıllıca kullanmayı öğrendik mi? Kurşun borulardan, nükleer bombalardan ve Furbies'den bahsetmediğimiz sürece, sanırım bu konuda geçer not alabiliriz. Sürdürülebilirlik ile ilgili bir şeyler yaptık mı? “Hmmm, o soruyu geçelim”.

Ardından, muhtemelen başka hangi dünyaları ziyaret ettiğimizi duymak isteyeceklerdir. “Ayımıza on iki adam gönderdik”, diyeceğiz. “Nerede o?” diye soracaklar. Gece gökyüzümüzde salınan büyük beyaz küreyi göstereceğiz. “Hmmm”, diyecekler. “Türünüzün sadece erkeklerini mi gönderdiniz?” Başımızı olumlu anlamda sallayacağız ve yüz kırk altı adet gözlerini devirecekler.

Bundan sonra, yaşam sürelerimiz ile ilgili bilgi sahibi olmak isteyeceklerdir. Evrimin bize bahsettiği zamanın çok ötesinde

nasıl yaşayacağımızı bulduk mu? “Şey, bunun üzerinde çalışmaya yeni başladık”, diyeceğiz. “Birkaç yıl öncesine kadar bunun mümkün olduğunu bilmiyorduk”. Ve bebeğini katı yiyecek yemeye teşvik eden bir erişkinin yaptığı gibi oldukça coşkulu, yüreklendirici bir ses çıkaracaklar.

Sonraki oldukça ciddi bir soru olacak: “Nasıl ölüyorsunuz?” diye soracaklar. Ve bu soruyu nasıl cevapladığımız, gerçekte ne kadar gelişmiş olduğumuzun önemli bir göstergesi olacak.

Annemin ölümünden tecrübe ettiğimiz gibi, çoğumuzun ölüm şekli barbarca. Uzun bir gerileme döneminden geçiyoruz ve bu acıyla, kederle, kafa karışıklığıyla ve korkuyla dolu dönemi uzatmanın yollarını bulduk. Öyle ki, daha fazla acı, daha fazla keder, daha fazla kafa karışıklığı ve daha fazla korku yaşayabilelim. Bunun ailelerimiz ve arkadaşlarımız için yarattığı üzüntü, fedakârlık ve kargaşa öyle uzun süreli ve travmatiktir ki ölüm ânımız bizi sevenler için genellikle bir rahatlama sağlar.

Sona giden en popüler yol, elbette, hayatın ilk döneminde bile ortaya çıkabilecek hastalıklardır. Elli yaşında kalp hastalığı, elli beş yaşında kanser, altmış yaşında felç, altmış beş yaşında Alzaymır’ın ilk belirtileri. Cenazelerde çok sık söylenen laflardan biri, ölenin bu hayatı “çok erken” terk ettiğidir. Hastalıklar bazen de öldürmez ve bu hastalıkları yenmek için defalarca verilen mücadele, onlarca yıllık bir ıstırap yolculuğudur.

Bunlar nasıl öldüğümüz sorusunun korkunç cevapları. Bulmak için çabalamamız gereken cevap, “hazır olduğumuzda, hızlı ve acısız bir şekilde” olmalıdır. Tıpkı uzamış yaşamı bulmak için gösterdiğimiz çaba gibi.

Neyse ki, uzun yaşam bilimi, kemirgenleri ne kadar uzun süre yaşatırsak o kadar hızlı ölme eğiliminde olduklarını gösteriyor. Hâlâ aynı hastalıklardan ölüyorlar ama belki de çok yaşlanmış hayvanlar zaten eşikte oldukları için aylar yerine sadece günler boyunca acı çekiyorlar, sonra devriliyorlar.

Yine de sonumuzla yüzleşmenin tek yolu bu değil.

“Hekim destekli intihar”, “Onurlu bir ölüm”, “Seçmeli ötenazi”. Adına ne dersek diyelim, insanların hayatlarını huzurlu bir şekilde sona erdirmek için çoğu zaman zaten bir şekilde acı çekerken, onları uzun mesafelere seyahat etmeye zorlayan uyduruk yasalara ve geleneklere son vermeliyiz.

Bunlar, seçkin ekolojist David Goodall’ın 2018’de 104 yaşındayken, doktor destekli intiharın yasa dışı olduğu Avustralya’daki evinden ayrılmak zorunda kaldığı ve işlemin yasal ve güvenli olduğu İsviçre’deki bir kliniğe seyahat etmek zorunda kaldığında karşılaştığı türden engeller. Hiç kimse dünyadaki son eylemi olarak suç işlemek veya yabancı bir ülkede ölmek arasında seçim yapmak zorunda bırakılmamalıdır.

Ve bu nedenle, sağlıklı bir zihne sahip kırk yaşın üzerindeki hiç kimse, kendi isteğiyle ölme hakkından mahrum bırakılmamalıdır. Herhangi bir yaşta, ölümcül bir tanı veya ağırlı kronik hastalığı olan herkes de aynı hakka sahip olmalıdır.

Tabii ki bu konuda kurallar olmalı. Elbette, bir danışmanlık hizmeti de verilmeli ve bir bekleme süresi olmalı. Bir dertler denizine karşı mücadele vermek yerine, bir heves neticesi can almak asla kolay olmamalıdır. Öyle olsaydı, ben ve birçok diğerleri, muhtemelen gençlik yıllarımızı geçemezdik. Ancak, son nefeslerini verecekleri günü belirlemek isteyen aklı başında yetişkinleri suçluluk ve utanç duygusu ile karşı karşıya bırakmamalıyız.

Neredeyse her gün ve çoğu zaman günde birkaç kez, birileri bana, bırakın daha uzun birkaç on yılı, yüz yaşına kadar yaşamakla ilgilenmediklerini söylüyor.

“Yüze ulaşırsam, sadece vur beni”, diyorlar.

“Sağlıklı bir yetmiş beş yıl, bana yeterli geliyor”, diyorlar.

Oldukça seçkin bir biliminsanı bir keresinde bana, “Eşimle şimdiye kadar yaşadığımdan daha uzun süre yaşamak zorunda olduğumu hayal bile edemiyorum”, demişti.

Tamam o zaman.

Gerçekten de, sonsuz yaşama fikri için pek istekli yok gibi görünüyor. Geçenlerde, 20-90 yaşları arasında her yaştan yaklaşık

yüz kişilik bir kitleye konuşma yaptım. Enstitünün ana başışısı gecikti, bu yüzden zamanı doldurmak zorunda kaldım. Mikrofonu aldım ve küçük bir deney yaptım.

“Ne kadar yaşamak istiyorsunuz?” diye sordum.

Ellerini kaldırarak, üçte biri seksen yıldan mutluluk duyacaklarını söyledi. Bu gruba, hepsinin seksen yaşından büyük izleyicilerden özür dilemeleri gerektiğini söyledim. Gülüşmeler duydum.

Diğer üçte biri, yüz yirmi yaşı görmek istediklerini belirtti. “Bu iyi bir hedef”, dedim, “ve muhtemelen gerçekçi bir hedef”.

Yaklaşık dörtte biri yüz elliye kadar yaşamayı seçti. “Bu, artık hayal etmek için aptalca bir şey değil”, dedim.

Sadece birkaç kişi “sonsuz kadar” yaşamak istedi.

Yüzdeler, yaşlanmayı araştıran biliminsanları için yakın zamanda Harvard’da verilen bir yemekte topladıklarımıza benzerdi. Katılımcıların çok azı ölümsüzlük için mücadele edeceklerini söyledi.

Bu konu hakkında yüzlerce kişiyle konuştum. Ölümsüzlük isteyen çoğu insan, ölümden korkmuyor. Sadece hayatı seviyorlar. Ailelerini seviyorlar. Kariyerlerini seviyorlar. Geleceğin ne getireceğini görmek istiyorlar.

Ben de ölüm hayranı değilim. Ölmekten korktuğum için değil. Bunu çekincesiz söyleyebilirim. Uçak yolculuklarında, eşim Sandra ilk türbülans belirtisinde koluma asılırken nabzım değişmez. Uçaklarda birçok kez mekanik sorun yaşayacak kadar çok seyahat ettiğim için olası ölümlere nasıl tepki verdiğimi biliyorum. Uçak düşerse ölürüm. Bu korkudan kurtulmak, bugüne kadar yaptığım en iyi şeylerden biriydi.

Burası tam da işlerin gerçekten ilginçleşmeye başladığı nokta. Bu küçük anket alıştırmasını yaptığımda ve ardından izleyicilere kaç yıl yaşarlarsa yaşasınlar sağlıklarını koruyabileceklerini söylediğimde, sonsuz kadar yaşamak istediğini söyleyenlerin

sayısı bir anda sıçrama yapıyor. Neredeyse herkes sonsuz yaşamak istiyor.

Çoğu insanın hayatını kaybetmekten korkmadığı ortaya çıktı, insanlıktan çıkmaktan korkuyorlar.

Ve korkmalılar. Eşimin büyükbabası yetmişli yaşlarının başında ölmeden önce yıllarca hastaydı. O noktada, birkaç yıldır gerçekten korkunç bir kader olan, bitkisel yaşamdaydı. Ama bir kalp pili taşıyordu ve bu yüzden bedeni ne zaman ölmeye çalışsa, hayata geri döndürülüyordu.

Dikkat edin, sağlıklı hâline dönmekten bahsetmiyorum. Hayata dönmekten bahsediyorum. Arada büyük bir fark var.

Benim düşünce sistemime göre, hayatı sağlık olmadan uzatmak kadar korkunç birkaç günah vardır. Ve bu önemlidir. Sağlıklı geçirdiğimiz süreleri eşit ölçüde uzatamıyorsak, yaşamları uzatmanın önemi yok. Ve eğer ikincisini yapacaksak, birincisini yapmak için zorunlu bir ahlaki yükümlülüğümüz var. Nokta.

Çoğu insan gibi ben de sınırsız bir yaşam peşinde değilim, sadece daha az hastalık ve daha çok sevgiyle dolu yıllar istiyorum. Ve bu işle uğraşan tanıdığım kişilerin çoğu için yaşlanmaya karşı mücadele etmek, ölümü sona erdirmekle ilgili değil. Bilakis, sağlıklı yaşanan süreyi uzatmak ve daha fazla insana çok daha iyi şartlarda, hatta kendi tercihlerine uygun bir ölümle tanışma şansı vermekle ilgilidir. Çabuk ve acısız bir şekilde. Hazır olduklarında.

İster uzamış sağlıklı bir yaşam sunan ilaç ve tedavileri reddedin, isterseniz bu müdahaleleri kabul ettikten sonra, doğru zaman geldiğinde hayatı terk etmeye karar verin, kendisine bahşedileni geri vermek isteyen hiç kimse, yapmak istemiyorsa, hayatta kalmak zorunda bırakılmamalıdır. Ve bunun gerçekleşmesini sağlayacak kültürel, etik ve yasal ilkeleri benimseme sürecini başlatmalıyız.

TÜKETİMİ YENİDEN TANIMLAMALIYIZ

Çevre yazarı ve aktivist George Monbiot, gezegenimizin gelecekteki sağlığı söz konusu olduğunda insanların dünyadaki insan sayısı ile aşırı meşgul olduklarını ama “tüketimin, kaynaklar ve ekosistem baskısı üzerinde nüfus artışına göre iki misli ağırlığı olduğu” gerçeğini görmezden geldiğini fark edenler arasındadır.²⁸ Aşırı sol görüşleri olan Monbiot, her konuda olmasa da bu konuda kesinlikle haklı. Sorun, nüfus değil, kesinlikle tüketim.

İnsanların, gelişmiş dünyada yaşayan çoğu kişinin tükettiğinden daha azını tüketse de sağlıklı ve oldukça mutlu *yaşayabileceğini* biliyoruz. Ama *yaparlar mı*, bilmiyoruz. Bu nedenle, gezegenimizin taşıyabileceği insan sayısının kesin bir sınırı olduğu fikrini benimseyen biliminsanları arasında, dünyanın taşıma kapasitesi hakkında cömert tahmin sunanlar, türümüzün az kaynakla çok üretme becerisine sahip olduğunu varsayıyorlar. Hatta bunu, milyarlarca insanın yaşam standartlarını yükselttiğimiz zaman bile gerçekleştirebileceğimizi düşünüyorlar. Bu arada, daha kötümser olanlar, genellikle doğal kaynaklarla dolu bir “açık büfede” açgözlülükle kendimizi ölümüne tükettiğimiz küresel bir “ortak trajedi” yaşayacağımızı düşünüyor. Sonuçta, insanlar yine insanlıklarını yapacaklar ve gezegence hangi yönde ilerleyeceğimiz politika ve teknoloji tarafından belirlenecek.

En azından bir açıdan, teknoloji muazzam ve olumlu bir değişime, milyarlarca ton malın yerini dijital ürünlere veya hizmet sektörüne bırakan küresel bir “maddesellikten kaçış” sürecine öncülük ediyor. Bu nedenle, plaklara veya CD'lere ayrılmış duvardan duvara rafların yerini çevrimiçi müzik hizmetleri almıştır. Eskiden seyahat için kırk yılda bir araca ihtiyaç duyan kişiler, artık gidecekleri yere kadar araç paylaşımı yapmak için telefonlarındaki uygulamayı kullanıyorlar. Ve bir zamanlar hasta dosyalarını saklamak için kullanılan hastane bodrumları, bulut bağlantılı taşınabilir tablet bilgisayarlar ile yer değiştirdi.

Steven Pinker'ın belirttiği gibi, bir zamanlar “malzeme” yapmak için harcadığımız zamanın, enerjinin ve paranın çoğu, artık “daha temiz havaya, daha güvenli arabalara” ve “nadir hastalıkların ilaçlarına” harcanmaktadır.²⁹ Bu arada, “nesnelere değil, deneyimlere yatırım yap” trendleri ve düşünce biçimi, para biriktirme ve harcama biçimlerimizi dönüştürüyor ve evlerimizde daha az ıvır zıvır olmasını sağlıyor. Büyük evlere sahip olma yönünde bir asır süren bir eğilimin ardından, 2010'lu yılların ikinci yarısında, yeni evlerin metrekarelerinde önemli bir düşüş ve daha küçük apartmanlara olan talepte artış görüldü.³⁰ Aynı şekilde, çiftlik tarzı kırsal yaşamdan, daha küçük olan şehiriçi apartman dairelerine göç, birkaç yüzyıldır devam ediyor. WeWork şirketinin küresel başarısının ispatladığı gibi, bugünün genç yetişkinleri mutfak, spor salonu, çamaşırhane ve dinlenme salonu gibi ortak kullanım alanlarına sahip, görece çok daha küçük çalışma ve yaşam alanlarında rahat etmekle kalmıyor, aynı zamanda onları giderek daha fazla talep ediyorlar.³¹

Yine de, eşyanın önemini yitirmesi, tüketimin sonu değil. Yiyecek, su ve enerji kullanımına her zamanki kadar bağımlıyız. Birleşmiş Milletler'in uyardığı gibi, suyu doğanın geri dönüştürebileceğinden ve arıtılabileceğinden çok daha hızlı kirletiyoruz. Milyonlarca insanın aç kaldığı veya yetersiz beslendiği bir ortamda bile, her yıl dünyadaki yenilebilir gıdanın yarısını, rakam vermek gerekirse bir milyar tondan fazla yiyeceği, kelimenin tam anlamıyla çöpe atıyoruz.³²

Birleşmiş Milletler, mevcut nüfus artış hızı ve ekonomik hareketlilik sürdüğü müddetçe, yaşam tarzlarımızı sürdürmek için 2050 yılına kadar gezegenimizin üç tanesine eşdeğer kaynağa ihtiyacımız olduğunu tahmin ediyor. Buna rağmen Birleşmiş Milletler, hiçbir toplumun dünyanın bir yılda çağdaş teknolojik koşullar altında üretebileceğinden daha fazlasını tüketmediği bir dünya inşa etmeye yardımcı olacak uluslararası anlaşmalar yapmak yerine, tüketimi tartışmaya şaşırtıcı derecede az zaman harcıyor.

Bu son kısım önemlidir; tıpkı “eşya” bağımlılığımızı azaltmaya yardımcı olduğu gibi, teknoloji kesinlikle diğer tüketim problemlerimizin çözümünde de rol almalıdır. Çünkü gezegendeki birileri çok tüketirken dünyada tek taraflı olarak vatandaşlarını daha az tüketmeye zorlayabilecek özgür bir ülke yoktur. Her ne kadar çıkarılacak yasalarla, iş dünyası daha az tüketmeye cesartlendirilebilirse de daha az tüketmeyi bireyler için çekici ve kolay hâle getirmeliyiz.

Bu nedenle, daha sağlıklı yiyecekler yetiştirmemize ve daha etkili bir şekilde nakletmemize olanak sağlayan araştırmalara yatırım yapmalıyız. Ve lütfen şu konuda hata yapmayalım; bu, doğal yapısında olmayan bir özelliğin bitkiye işlendiği, genetiği değiştirilmiş ürünleri de kabul etmeyi içerir. Bu özellikler böceklerle direnç, kuraklığa tolerans, A vitamini üretimi veya güneşin daha verimli kullanılarak CO₂'nin şekere dönüştürülmesi olabilir. GDO'lu besinler kesinlikle geleceğimizin beslenmesinde önemli bir yer tutacak. Daha verimli bitkilerle, sadece ABD'nin orta batısında yetişen bitkilerle şimdikinden 200 milyon daha fazla insanı besleyebiliriz.³³

Bu ürünler “doğal olmayan” nitelikte oldukları için kötü bir şöhrete sahiplerdir ancak bu görüşe sahip olan birçok insan, “doğal” olduğunu düşündüğümüz gıdaların çoğunun zaten önemli bir genetik manipülasyona tabi tutulduğunun farkında değiller. Markette gördüğünüz mısır koçanları, modern mısırın köken aldığı yabani bitkiye hiç benzemez. 9.000 yıl boyunca, *teosinte* olarak bilinen parmak uzunluğundaki çim, bitkinin genomunda belirgin değişiklik oluşturup daha büyük koçanlar ve daha dolgun, yumuşak, şekerli tanelere sahip, daha çok sıra elde etmek için tarımsal olarak toprağa işlendi.³⁴ Yemeye doyamadığımız elmalar, vahşi atalarına biraz daha fazla benzerlik gösterir. Ancak bu atalardan birini bulana aşk olsun, gezegenden neredeyse silindiler. Diyetlerimiz için büyük bir kayıp değil çünkü modern elmaların en büyük genetik akrabası olan *Malus sylvestris*, neredeyse yenmez durumda.³⁵

2016'da ABD Ulusal Bilimler Akademisi, genetiği değiştirilmiş ürünlerle ilgili yayınladığı kapsamlı bir raporda, küresel ısınmanın geleneksel çiftlik ürünlerini tehdit ettiği bir durumda, laboratuvarlarda modifiye edilmiş bitkilerin gezegenin artan insan popülasyonunu beslemek için hayati önem taşıyabileceğini belirtti. Ve son yirmi-otuz yıldaki sayısız başka rapor kamuoyu endişelerini gidermek için yeterli olmadığından, raporun yazarları, Akademi'nin GDO'lu ürünler ile ilgili, hem insan tüketimi hem de çevre için güvenli olduğu konusunda görüşünü bir kez daha teyit ettiler.

Şüpheli olmak yanlış değil ancak binlerce çalışmanın sonucu olan kanıtlara kulak tıkayamazsınız. İklim değişikliğinin bir tehdit olduğuna inanıyorsanız, GDO'ların öyle olduğunu söyleyemezsiniz çünkü GDO'ların güvenli olduğuna dair kanıtlar, iklim değişikliğinin meydana geldiğine dair kanıtlardan daha güçlüdür.

Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Bilimde İlerleme Derneği ve Amerikan Tıp Derneği de DSÖ'nün belirttiği, "Bu tür gıdaların, genel nüfus tarafından tüketilmesi sonucunda insan sağlığı üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir", ibaresini teyit ettiler. Dahası bu yiyecekler, dünyamızda zaten açlık çeken milyarlarca insanı ve önümüzdeki yıllarda dünyamıza katılacak ilave milyarlarca insanı besleme zorluğunun üstesinden gelmek için hayati bir öneme sahip olabilirler.

Dünyayı şimdi ve gelecekte beslemek istiyorsak güvenli yeni teknolojileri benimsememiz gerekiyor.

UNICEF'e göre, fakir ailelerin tamamen güvenli mahsuller aracılığı ile diyetlerine daha fazla A vitamini almaları durumunda her yıl iki milyona yakın ölüm önlenabilir.³⁶ A vitamini takviyeleri gerektiği kadar etkili değil. 2015 ve 2016 arasında, en yüksek çocuk ölüm oranlarına sahip beş ülkede, A vitamini takviye kapsamı yarıdan fazla düştü.

Yüzden fazla Nobel Ödülü sahibi tarafından imzalanan açık bir mektup, hükümetleri genetiği değiştirilmiş organizmaları

onaylamaya davet etti. “Bunu ‘bir insanlık suçu’ kabul etmeden önce dünyada kaç fakir insan ölmeli?” diye yazdılar. Bir milyar insanı daha besleyici gıdalarla besleyebiliriz. İklim değişikliği nedeniyle başka seçeneğimiz kalmayabilir.

Kesim hayvanlarından elde ettiğimiz et ürünlerinin muazam çevresel maliyetlerini çekmeyecek şekilde küresel protein talebini nasıl karşılayacağımızı bulmak zorundayız. Bize neredeyse ete yakın ürünler veren, “kanayan” bitki *leghemoglobin* %99 daha az suya ve %93 daha az toprağa ihtiyaç duyuyor ve %90 daha az sera gazı ile üretiliyor. Gezegenimizi daha fazla bozmadan, lezzetli proteine olan iştahımızı beslemek istiyorsak son zamanlarda çok yaygınlaşan bu yenilikleri desteklememiz gerekecek.

Hiç şüphe yok ki bu yüzyılın en büyük teknolojik gelişmelerden biri, 2012’de hassas, programlanabilir “genom düzenlemesinin” keşfi olmuştur. Diğer birçok buluşta olduğu gibi, düzinelerce parlak insan öncülüğünü³⁷ yapsa da İsveç’teki Moleküler Enfeksiyon Tıbbi Laboratuvarı’nda çalışan Emmanuel Charpentier ve UC Berkeley’den Jennifer Doudna, RNA tabanlı “GPS” veya “kılavuz”a sahip bakteriyel Cas9 proteininin bir DNA kesme enzimi olduğu konusundaki olağanüstü keşifleriyle en büyük şöhreti hak ettiler.³⁸ Ertesi yıl, her ikisi de Boston’da bulunan MIT’ten Feng Zhang ve Harvard’dan George Church, sistemin insan hücrelerini düzenlemek için kullanılabileceğini kanıtladı. Onlar da ünlüler kervanına katıldılar ve çok değerli bazı patentlerin sahibi oldular.³⁹ Bu keşfin haberi, laboratuvarımda hızla yayıldı. Gerçek olamayacak kadar iyi görünüyordu ama gerçektir.

Bu teknoloji, Cas9’un doğal DNA hedefi olan, “Düzenli Aralıklarla Kümelenmiş Kısa Palindromik Tekrarlar” anlamına gelen kelimelerin baş harflerinden oluşmuş, konuşma dilinde CRISPR olarak bilinir. Cas9 ve şimdilerde diğer bakterilerden elde edilen

düzinelerce diğer DNA düzenleme enzimi, herhangi bir yabancı DNA kullanmaksızın bitki genlerini hatasız bir şekilde değiştirebilir. Doğal şekilde meydana gelen değişikliklerin tam olarak aynılarını yaratabilir. CRISPR, yasaklanmamış bir işlem olan, tohumları radyasyonla bombalamaktan çok daha “doğaldır”.

Bu nedenle, 2018’de Avrupa Birliği Adalet Divanı’nın aldığı karar ABD için çok beklenmedikti. Mahkeme, CRISPR yapımı gıdaların, küçük ölçekli çiftçiliğin çıkarlarını savunan Fransız tarım birliği *Confédération Paysanne* ve diğer sekiz grubun lehine yasaklanmasına karar verdi.⁴⁰

Bu karar, bilime meydan okuyor. Avrupa’nın küresel ısınmayla daha iyi başa çıkmasını sağlamak yolunda, çevresel yükü hafifletebilecek, yoksulların sağlık düzeylerini iyileştirebilecek sağlıklı yiyecekleri yasaklıyor. Karar ayrıca, gelişmekte olan ülkeleri, insanların yaşamları ve toprakları üzerinde son derece olumlu etkisi olabilecek CRISPR ile modifiye edilmiş mahsul-lerden uzak tutuyor.

Karar metni, bunun tüketicileri GDO’nun tehlikelerinden korumaya yönelik bir karar olmadığını açıkça ortaya koyuyor. Karar, ABD patentli ürünlerin AB’ye girmesini önlemeye yönelik küresel bir ticaret savaşının parçasıdır. ABD Tarım Bakanı Sonny Perdue’nun tepkisi, cevabında çok açık belli oluyordu: “Hükümet politikaları, gereksiz engeller yaratmadan veya yeni teknolojileri haksız yere damgalamadan bilimsel yeniliği teşvik etmelidir. Ne yazık ki, bu haftanın AAD kararı bu anlamda bir gerilemedir. Çünkü dar bir bakış açısıyla, yeni genom düzenleme yöntemlerinin, Avrupa Birliği’nin genetiği değiştirilmiş organizmaları yöneten geri kalmış ve güncelliğini yitirmiş düzenlemelerine uygun olmasını şart koşmaktadır.”⁴¹

Elbette uluslar geçim kaynakları tehdit altında olduğunda çiftçilerine destek olmalıdır ancak bunu yapmanın başka yolları da var. Ticaret kısıtlamalarını haklı çıkarmak için “tehlikeli

bilim” örtüsünü kullanmak, başta buna en çok ihtiyaç duyanlar olmak üzere gezegendeki herkes için inciticidir.

Ayrıca içme suyu kıtlığını da çözmemiz gerekiyor. Amerika Birleşik Devletleri’nin en kurak yerinin ortasında oldukça susuz olan Las Vegas gibi şehirler, koruma ve yenilikçiliği birleştirerek verimli su geridönüşümünün sadece mümkün değil, aynı zamanda kârlı olduğunu da gösterdi. Vegas’ın merkezi 2000’den 2016’ya yarım milyon kişi büyürken toplam su kullanımı üçte bir oranında düştü.

Yeni teknolojilere alışmak bazen zaman alıyor ama bunu yaptığımızda en büyük sorunlarımızı çözebiliriz. 1962’de biliminsanı Nick Holonyak, Jr. pratikte ilk görünür ışık yayan di-yotu yarattı. General Electric’te buna “sihirli” adını verdiler. Bir LED ev ampulü geliştirmek yarım yüzyılımızı daha aldı ve o zaman bile, ABD’li tüketiciler isyan etti. Diğer ülkeler LED devrimi ile ilerlerken eskiyi devre dışı bırakma çalışmalarını yavaşlatması için hükümete baskı yaptılar. Sonunda, Edison ampulünü yasaklayan yasalarla vergi teşviklerinin bir kombinasyonu, LED aydınlatmanın benimsenmesini zorunlu kıldı. Günümüzün LED ışıkları, akkor aydınlatmaya göre %75 daha az enerji harcıyor ve tipik bir evde yaklaşık yirmi yıla denk gelen elli kat daha uzun süre dayanıyor.

Amerika Birleşik Devletleri’nde LED’lerin yaygın kullanımı, kırk dört büyük elektrik santralının üretimine eşdeğer yıllık 30 milyar Dolar tasarruf sağlıyor.⁴² Bu miktarı daha görünür kılmak için bu para ile ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri bütçesini ikiye katlayabilir ve kırk bin bilim insanını hayat kurtarıcı ilaçlar üzerinde çalışmaya yönlendirebiliriz. İnsan yaratıcılığı sıfır toplamı bir oyun değildir.

Daha uzun ve sağlıklı yaşamlar, kendimizi tüketerek yok edersek bize pek fayda sağlamaz. Zorunluluk açıktır: İnsan ömrünü uzatalım uzatmayalım, hayatta kalmamız daha az tüketmeye, daha fazla yenilik yapmaya ve doğal dünya ile dengede kalmamıza bağlıdır.

Bu gerçekten güç bir iş gibi görünebilir. Doğrusu, *gerçekten* güç bir iştir. Ama bunun üstesinden gelmek için hep birlikte güçlerimizi birleştirebileceğimize inanıyorum.

Birçok yönden zaten güçlüyüz.

Örneğin 2018 Küresel İklim Eylemi Zirvesi'nde yirmi yedi şehrin zirve emisyon düzeyine ulaştığı açıklandı. Ulaşılan zirveydi, düzlük değil. Yani karbon salınımı düşmeye başlamıştı. Bu şehirlerin tümü büyük emisyon düşüşleri gösteriyordu. Bu şehirler grubu içinde, bir zamanlar yaygın kirli hava sisi ile tanınan Los Angeles da vardı. Emisyonlarını bir yıl içinde %11 azaltmıştı.⁴³

Evet, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avrupa ve Asya şehirlerinde her zamankinden daha fazla insan yaşıyor ancak bugün bu bölgelerdeki her bir insanın çevreye etkisi hızla azalıyor. Hızla petrolden doğalgaza, güneş enerjisine ve elektriğe geçiyoruz. Bangkok'u ilk ziyarete gittiğimde solunum sıkıntısı yaşadım. Şimdi, senenin daha büyük kısmında mavi gökyüzü görülebiliyor. 1995'te Boston'a ilk gittiğim zamanlarda, limandan sıçrayan su sizi hastaneye veya mezara götürebilirdi. Şimdi yüzmek için güvenlidir.⁴⁴ Aynısı Sidney Limanı, Ren nehri ve Büyük Göller için de geçerlidir.

Geriye gitmek ve yerinde saymak, mevcut krize yönelik geçerli çözümler değildir. İleriye giden tek yol, beşeri sermayeyi ve yaratıcılığı kucakladığımız yoldur.

En iyi örneklerden biri Güney Avustralya'daki küçük bir kasabadan geliyor. 2016 yılında eyaletteki son kömürlü termik santralin kapatılmasının ardından, yatırımcılar çorak sahile güneş enerjisi çiftlikleri (*Sundrop Farms*) kurdular ve kısa süre önce işsiz kalan 175 kişiyi işe aldılar.⁴⁵ Çiftlik, ücretsiz güneş enerjisi ve deniz suyunu kullanarak senede yüz seksen olimpik havuzu dolduracak içme suyu üretiyor. Geçmişte bunu yapmak için bir milyon galon mazot yakmak gerekirdi. Bugün, eskiden kömürün geldiği limandan her yıl 20.000 tondan fazla taze organik domates sevk ediliyor.

Sundrop Farms, insanların daha uzun ve refah içinde yaşayacağı yeni çağda teknolojinin bize sağlayacağı ve Schumpeter'in tanımladığı "yaratıcı dönüşüm fırtınasının" güzel bir örneğidir. Bunun gerçekleşmesi için daha ileri görüşlü biliminsanlarına, mühendislere ve yatırımcılara ihtiyacımız var. Dünyayı kurtaracak teknolojilerin benimsenmesini hızlandırmak için daha akılcı yasalara ve mevzuatlara ihtiyacımız var. Bu şekilde, şu anda boşa harcanan parayı ve insan sermayesini daha iyi kullanabiliriz. Boşa çıkan bu parayı, anlamsız "şeyler" yerine insanlığın ve dünyanın dayanmasını ve hatta birlikte gelişmesini sağlayacak insanlara ve teknolojilere yatırım yapmak için kullanabiliriz.

ÇALIŞMA ŞEKLİMİZİ BİR KEZ DAHA GÖZDEN GEÇİRMELİYİZ

Pennsylvania Üniversitesi, teoloji ve klasikler üzerine çalışmak için harika bir okuldu. Yakın zamanlarda bir tıp fakültesi de açmıştı. Doğma büyüme bir Philadelphialı olan Joseph Wharton, yerel üniversiteyle gurur duyuyordu. Ancak milyoner sanayici, üniversitede önemli bir şeyin eksik olduğuna da inanıyordu.

6 Aralık 1880'de, dünyanın ilk işletme üniversitesi olan Wharton okulunun resmi olarak açılmasına aylar kala arkadaşlarına ve ortaklarına, "Artık buhar ve çelikten güç alan endüstri nedeniyle, iş dünyasında bilgili gelecek nesiller yaratmak için sadece çıraklık sistemine güvenemeyiz", diye yazdı. "İş hayatının yaklaşan çatışmalarına dair ve bu modern çekişmede yetersiz kalan çalışanları bekleyen gelgitlerle dolu muazzam dalgalanmalarla ilgili mantığı öğretebilecek kurumlar olması gerekiyor."⁴⁶

Ancak Wharton, ufukta görünen "çatışmanın" boyutunu pek tahmin edemezdi. Avrupa'da yeni doğmakta olan bir işçi hareketi yakında küreselleşecek ve işçi haklarında ve refahında devrim niteliğinde değişiklikler getirecekti.

Bu değişiklikler arasında emek tarihinde hiç var olmayan bir şey vardı, hafta sonu. Beş günlük çalışma haftasını bize verilmiş

bir hak gibi görme eğilimindeyiz ancak bu son derece yakın tarihli bir yenilik. Hafta sonu, 1800'lerin sonlarına kadar bir kavram, hatta bir kelime olarak mevcut değildi.⁴⁷ Aynı şey günlük çalışma saatleri, çocuk çalıştırmanın kaldırılması, tıbbi imtiyazlar, sağlık ve güvenlik mevzuatı ile ilgili yasal sınırlamalar için de söylenebilir. Bütün bunlar, emeğin ihtiyaç ve taleplerine, aslında Wharton gibi işletme sahiplerinin çıkarlarına bir cevaptı.

Şu anda yaşadığımız küresel dönüşüm, dünyayı Sanayi Devrimi kadar derinden, yeniden şekillendirecek. Dünyadaki her işletme okulu, öğrencilerini gelecek şeye hazırlamalı ve aynı şeyi işçi temsilcileri de yapmalıdır. Emekliliği bir kişinin kronolojik yaşına bağlama fikri, yakında tarihi bir hata olarak anılacaktır. Ve tıpkı Sosyal Güvenlik gibi, emeklilik maaşlarını destekleyen yapıların yeniden değerlendirilmesi gerekecek.

Çalışılan her on yıl için devlet destekli, ücretli bir yıllık izin şeklini alabilecek "beceri tatili" tıpkı yirminci yüzyılın emekçilerle ilgili yeniliklerinin çoğunda olduğu gibi, nihayetinde kültürel ve hatta yasal gereklilik hâline gelebilir. Böylece, "daha çok çalışmaktan" bıkmış olanlara, okula ya da bir mesleki eğitim programına katılarak "daha akıllı çalışmak" için gereken becerileri kazandıracak her türlü fırsatı finanse etmek için evrensel gelir modelinin başka bir türünün hayata geçirilmesi, ABD'de ve Avrupa'nın bazı ülkelerinde ciddi ciddi tartışılmaya başlandı.

Bu esnada, kariyerlerinde mutlu ve güvende olduklarına inananlar "mini emeklilik" olarak bilinen seyahat etmek, müzik aleti öğrenmek, gönüllü olarak çalışmak veya hayatlarını yeniden gözden geçirmek ve tazelenmek için ücretli bir yıl süren bir ara verme haklarını kullanabilirler.

Bu kesinlikle çılgınca bir plan değil. Ücretli senelik izin, yükseköğretimde yaygındır. Yine de bunun gibi fikirler, dünyanın sadece bugünkü iş yapış biçimini özümseyenler için saçma görünebilir. Böyle bir imtiyazı kim ödeyecek? Şirketler, onlarca

yıllık hizmetin sonunda bir “altın saatli emeklilik” planı vaadi olmadan işçileri uzun vadede nasıl şirkette tutacak?

Ancak, bu tartışmaya şimdi dahil olanlar, sürekli yükselen sigorta primlerinin ve piramit planlı emeklilik maaşlarının ortadan kalkmasıyla serbest kalacak kaynakların yeniden nasıl dağıtılacağına karar verme ânında söz hakkı kazanacak. Yine de bu yaklaşan değişim için çok az işletme profesörü kafa yoruyor ve Wharton Okulu gibi okullarda konu ile ilgili daha da az sayıda ders açılıyor. Bu arada, işçi liderleri anlaşılabilir olan ama nihayetinde anlamsız, kırk-elli yıllık bir çalışma hayatının sonunda kısa süreli bir emeklilik yaşayacak ve hemen sonrasında ölecek işçileri öngörerek, yani yaşlanmanın geleceğini göz önünde bulundurmaman bir sosyal yardım mücadelesine kilitlenmiş durumdalar. Neredeyse hiç kimse, yaşımız gerçekten bir sayıdan başka bir anlam ifade etmediği zamanlarda çalışma dünyasının nasıl görüneceği konusunda tartışmaya girmiyor.

Ama o dönem geliyor. Ve çoğu insanın ve kurumun düşündüğünden daha hızlı geliyor.

TORUNLARIMIZIN TORUNLARIYLA TANIŞMAYA HAZIR OLMAMIZ GEREKİYOR

“Bu gerçekleştiğinde etrafta olmayacağıma çok seviniyorum”.

Bunu çok duyuyorum. En çok da emekli olanlardan ya da emekliliği yaklaşanlardan geliyor. Bunlar, hayatlarının önümüzdeki birkaç on yıl içinde sona ereceğine çoktan karar vermiş olan insanlardır. Kesinlikle o süre boyunca sağlıklı kalmayı umuyorlar ve eğer yapabiliyorlarsa birkaç ekstra iyi yıl daha artırabilirler ama bundan daha uzun süre dünyada olacaklarını düşünmüyorlar. Onlara göre, bu yüzyılın ortası gelecek milenyum kadar uzak. Bu onların umurunda değil.

Ve bu, dünyanın en büyük sorunu: Gelecek, başka birinin endişesi olarak görülüyor.

Bu kısmen geçmişle ilişkimizden kaynaklanıyor. Çok azımız büyük dedelerimizle tanışma fırsatı bulduk. Çoğumuz isimlerini bile bilmiyoruz. Bu ilişki soyuttur. Ve bu yüzden çoğumuz torunlarımızın torunları hakkında bulanık, soyut bir fikirden daha fazlasını düşünmüyoruz.

Çocuklarımızı sevdiğimiz için elbette çocuklarımızın yaşayacağı dünyayı önemsiyoruz. Ancak yaşlanma ve ölüm ile ilgili geleneksel bilgelik, onların bizden birkaç on yıl sonra öleceklerini söylüyor. Ve evet, torunlarımızı önemsiyoruz ama *onlar* geldiğinde, genellikle sona o kadar yaklaşmış oluyoruz ki zaten yapabileceğimiz pek bir şey yokmuş gibi görünüyor.

Bu, dünyada her şeyden çok değiştirmek istediğim şey. Herkesin sadece torunlarıyla değil, torunlarının torunlarıyla da tanışabileceğini kabul etmesini istiyorum. Nesiller boyunca birlikte yaşayacak, birlikte çalışacak ve birlikte kararlar alacaklar. *Bu hayatta*, geçmişte aldığımız ve geleceği etkileyen kararlarımızdan sorumlu olacağız. Aile üyelerimizin, arkadaşlarımızın ve komşularımızın gözlerinin içine bakmalı ve onlar ortaya çıkmadan önce yaşadığımız hayatı hesaba katmalıyız.

Buradaki en önemli nokta, bizim yaşlanma ve kaçınılmaz uzamış yaşam anlayışımızın dünyayı nasıl değiştireceğidir. Bizi bugün bastırdığımız zorluklarla yüzleşmeye zorlayacaktır. Sadece şu anda bize fayda sağlamakla kalmayacak, 100 sene sonraki insanların da yararlanacağı araştırmalara yatırım yapmalıyız. Gelecek 200 sene için dünyanın ekosistemi ve iklimi için kaygı duymalıyız. Orta sınıf yoksulluğa doğru sürüklenirken zenginlerin git-tikçe artan savurgan bir yaşam tarzından zevk almasının önüne geçecek değişiklikler yapmalıyız. Yeni liderlerin eskilerinin yerini almak için adil ve meşru fırsatlara sahip olmalarını sağlamalıyız. Tüketimimizi ve atığımızı, bugün ve uzun geleceğimiz boyunca dünyanın sürdürebileceği bir dengeye getirmeliyiz.

Bu hiç de kolay olmayacak. Zorluklar çok büyük. Yalnızca siyasetin, sosyal güvenlik gibi “dokunulamaz, yorum yapılmaz”

konularına dokunmak zorunda kalmayacağız, elimizi taşın altına koyup iş, emeklilik ve kimin neyi, ne zaman hak edeceğine ilişkin beklentileri düzenleyeceğiz. Artık önyargılı insanların ölmesini bekleyecek vaktimiz yok; onlarla yüzleşmek, kalplerini yumuşatmak ve fikirlerini değiştirmek için çaba göstermemiz gerekecek. İnsan kaynaklı tür soykırımının devam etmesine izin veremeyiz çünkü her yıl binlerce türe mal oluyor. Antroposen dönemini, türlerin ortadan kalkmasını büyük oranda yavaşlatmalı ve eğer yapabilirsek tamamen durdurmalıyız.

Gelecek yüzyılı inşa etmek için herkesin nerede yaşayacağını, nasıl yaşayacağını ve hangi kurallar altında yaşayacağını belirlememiz gerekecek. İnsanların yaşamlarını uzatarak elde edeceğimiz muazzam sosyal ve ekonomik faydaların akıllıca harcanmasını sağlamamız gerekecek.

Daha empatik, daha şefkatli, daha bağışlayıcı ve daha adil olmalıyız.

Sevgili dostlarım, daha insan olmamız gerekecek.

SONSÖZ

SİZİ BOSTON, MASSACHUSETTS'TEKİ HARVARD TIP OKULU'NDAKİ laboratuvarımda bir tura çıkarmak isterim.

Dünyanın muhtemelen en iyi biyologlarından oluşan grubumuzu, Yeni Araştırma Binası'ndaki genetik bölümünde bulacaksınız. Connie Cepko'nun, memeli hayvan gözünü kapta büyütme çalıştığı ve gen tedavisinin, kaybedilen görüş kabiliyetini geri getirecek potansiyeli üzerine çalıştığı yer burası. Koridorun sonundaki steril odasında David Reich, 20.000 yıllık dişlerin DNA'sını sekanslıyor ve atalarımızın diğer insan türleriyle çiftleşmeyi sevdiğini keşfediyor. Ve bir kat aşağıda, George Church diğer büyücülük yeteneklerinin yanı sıra, bir insan genomunu yazıcı vasıtasıyla basıyor ve yünlü mamutu canlandırmaya çalışıyor. Karşı sokakta Jack Szostak, 4 milyar yıl önce hayatın başlaması ile ilgili sırları çözdüğü çalışmasıyla aldığı Nobel Ödülü'nden sonra yoluna devam ediyor. Ofisine aralıklarla uğruyor.

Evet, asansör sohbetleri harika.

Laboratuvarım dokuzuncu katta. İçeri girdiğinizde göreceğiniz ilk kişi, temelde laboratuvarımızı ve hayatımı son on dört yıldır kontrol altında tutan Susan DeStefano. Susan, Yaratılış'ın İncil'de anlatılan versiyonuna inanan dindar bir Hristiyan'dır. Hastalara ve muhtaçlara yardım ederek Tanrı'nın emrini yerine getirdiğimize inanıyor, hem de hiçbir yükümlülüğümüz olmadan. İkimiz de dünyayı daha iyi bir yer hâline getirmek istiyoruz.

Susan'ın kapısının solunda laboratuvar yöneticisi Luis Rajman'ın ofisini bulacaksınız. Luis'in, hücrel ve moleküler biyoloji alanında doktorası var. Dev biyoteknoloji firması Biogen Idec'teki transgenik fare tesisini işletti ancak ilk tanıştığımızda

üst düzey bir çerçeveleme şirketini yönetiyordu. Benim evimden ve muhtemelen tüm komşularımın evlerinin toplamından daha değerli resimler üzerinde çalıştı. Bu yüzden olağanüstü titizlik gerektiren bir iş için doğru adam. Rejeneratif tıp alanında doktora derecesi olan Karolina Chwalek, Luis'e sırtı dönük olarak oturuyor. Personel şefimiz olarak çalışan, sert ama adil bir yöneticidir ve otuz-kırk bilimsanından oluşan ekibimizin finanse edilmesini ve finanse edilmeye değer kalmasını sağlar.

Daniel Vera, Luis'in yanında oturuyor ve genellikle en az bir, bazen birkaç ekrana birden bakıyor. Florida Devlet Üniversitesi Genomik Merkezi'ni kuran, laboratuvarımızın veri gurusudur. Bana, savunduğumuz Yaşlanma Bilgi Teorisi'nin doğrulanmasına yardımcı olan ICE farelerindeki epigenetik değişikliklerin tüm genom analizini gösterdiği günü asla unutmayacağım.

Koridorun aşağısında, yayınladığımız araştırma makalelerinin duvarda çerçeveli kopyalarını geçtikten sonra, üst kısmında Winston Churchill'e ithafen "Operasyon Odası" yazılı bir levha olan bir kapı var. Kapının ardında laboratuvarı ve grup içinde sürekli değişen dünyanın en iyi beyinlerinden bazılarını bulacaksınız. Geçenlerde bir gün, yapmayı en sevdiğim şeylerden biri olan laboratuvar yürüyüşüm sırasında orada bulunan karakterlerden bazılarını size tanıtmak istiyorum.

Solumda Meksikalı bir hücre biyoloğu olan Israel Pichardo-Casas ve kodlanmayan "çöp DNA" içinde 5.000'den fazla yeni insan geni bulan Ukraynalı fizikçi Bogdan Budnik vardı. Bu küçük genler, kan akışımız içinde dolaşan küçük proteinleri oluşturur; bunlardan herhangi biri, kanseri iyileştiren bir tedavi, bir diyabet tedavisi veya genç farelerin yaşlıları gençleştirmesine imkân sağlayan bir faktör olabilir. Sonra Bonkowski, Schultz ve Cooney vardı. Bonkowski, vasküler yaşlanmayı tersine çevirme konusundaki çalışmamızda önemli bir rol oynadı ve yaşlı fareleri iki kat daha uzağa koşturdu.¹ Bilim tarihindeki en uzun ömürlü farenin yaratılış rekorunu beş yıldır elinde tutuyor.

Danışmanlığını yaptığı Schultz, yaşa bağlı iltihaplanmaya neden olan moleküler olayları inceliyor, bu reaksiyonu bastırmanın, böylece yaşla ağırlaşan hastalıkların ana nedenlerinden birini ortadan kaldırmanın yollarını arıyor. O ve Bonkowski, gen tedavisi yoluyla yaşlı fareleri uzun yaşam genleri ile “enfekte ederek” kendilerine ait en uzun yaşayan fare rekorunu kırmayı amaçlıyorlar.

Cooney, astronotlara uzay radyasyonundan korunma sağlamak ve tabii ki yaşlanmayı yavaşlatmak amacıyla, *targigrades* diye bilinen süper dayanıklı, sekiz bacaklı mikro yaratıklardan elde edilen DNA onarım genlerini insan hücrelerine uygulamak için NASA ile birlikte çalışıyor.

Portekiz’den João Amorim, vücutta SIRT1’i nasıl etkinleştirdiklerini anlamak için resveratrol ve bir grup STAC üzerine çalışıyor. Fare *SIRT1* geninde, enzimi resveratrol ve diğer STAC’lara dirençli hâle getiren sadece bir baz çiftini değiştirdi. Resveratrolün sağlık ve yaşam süresi üstüne yararlı etkilerinin, üzerinde çalıştığı mutant farede geçerli olup olmadığını araştırıyor. Eğer resveratrol artık mutant farede çalışmıyorsa, resveratrolün SIRT1 enzimini aktive ederek mi yoksa AMPK’yı aktive etmek gibi başka bir mekanizma yoluyla mı etki ettiğini öğreneceğiz. Şimdiye kadar olan çalışmaları, SIRT1 aktivasyonu hipotezini destekler nitelikte.

Güney Kore’den Jae-Hyun Yang, son altı yılını ICE farelerinin nasıl ve neden erken yaşlandığını anlamak için hücrelerin ve hayvanların kromozomları ile oynayarak geçirdi. João ile birlikte ilk kez, ICE farelerindeki epigenetik saatin daha hızlı çalıştığını gösterdi. Onun yan tarafında, modifiye edilmiş bir virüs aracılığıyla yaşlı hayvanlara aktarılabilen güçlü epigenetik yeniden programlama sistemini keşfeden, Çin’in en iyi öğrencilerinden biri olan Yuancheng Lu var.

Xiao Tian, aynı virüsü insan sinir hücrelerini kemoterapiden korumak için kullanmıştı. Normal sinirler ya ölmüş ya da bir

topa dönüşmüştü. Ancak yeniden programlananlar, petri kabının zemini boyunca uzanan uzun, alımlı hücresel gösterimlerde tamamen sağlıklıydı. Bazı deneyler kesin sonuç vermez ama bu gece ve gündüz kadar kesindi. Birkaç yıl içinde virüsümüzü göz bozukluğu olan hastalarda denemeyi planlıyoruz.

En yeni yüksek lisans öğrencim Patrick Griffin, gerçek DNA hasarı yaratmadan DNA hasarına karşı bir tepki uyarmanın memelilerde yaşlanmaya neden olmak için yeterli olup olmadığını bilmek istiyor. Bunu test etmek için Cas9/CRISPR'ın kesmeyen bir versiyonunu kullanarak DNA hasarı sinyal proteinlerini genomu bağlamanın bir yolunu tasarladı. Teorimiz doğruysa, yine de yaşlanmaya neden olmalı. Jaime Ross, hızlandırılmış epigenetik gürültüyü sadece nöronlarda deneyimlemek için "NICE fareleri" tasarladı. Beynin vücudun geri kalanında yaşlanmayı kontrol edip etmediğini ve bu farelerin seksen yaşındaki insanlar gibi davranıp davranmadığını bilmek istiyor. Eğer öyleyse, bu teori insan beyninin yaşlanmasına karşı ve muhtemelen Alzaymır hastalığına karşı daha iyi modeller olarak kullanılabilir.

Joel Sohn, yirminci yüzyılın en büyük biyologlarından bazılarıyla çalıştıktan sonra otuz yılını deniz canlılarını avlayıp ihraç eden bir balıkçı olarak geçirdi ve şimdi ölümsüzlüğün sırlarını aramak için deniz yaşamını kullanıyor. Yeni bir vücut parçasını büyütme veya ayaklarından bir bebek doğurmak gibi, vücutlarıyla inanılmaz numaralar yapabilen şeffaf okyanus hayvanları olan *cnidarian*'lar üzerinde çalışıyor. O gün Joel'in iyi günlerinden biriydi, başı kesilmiş deniz şakayığı yeni bir baş çıkarıyordu ve ölümsüz denizanasının yavru klonları filizleniyordu. Belki de bu yenileyici süreçler, optik sinirleri yeniden oluşturmamıza izin verenlerle aynıdır. Belki de bu varlıkların, genç epigenetik bilgileri depolayan Shannon'ın gözlemcisinin biyolojik eşdeğerine erişimleri olabilir.

Yaşlı farenin maraton projesine önderlik eden Abhirup Das, hidrojen sülfür ve NMN gibi öncüllerin yara iyileşmesi üzerindeki

etkisini inceliyordu. Avustralya'nın Sidney kentindeki New South Wales Üniversitesi'ndeki laboratuvarlarımızı da yöneten Lindsay Wu, birden fazla hayvanın yaşamını uzattığı gösterilen ve trajik bir şekilde 300 milyon insanda mutasyona uğrayan G6PD adlı bir enzimi aktive eden molekülleri inceliyordu. Ayrıca yaşlı dişi farelere biraz NMN vererek ve yumurtaları DNA hasarından koruyarak doğurganlıklarını geri kazandırdı.

Sirtuinlerin oral toksisiteler ve kanser üzerindeki rolünü belirlemeye çalışan asistan dişhekimliği öğrencimiz Roxanne Bavarian vardı. Ve yumurtalıklardan aldığı kök hücre kültürü ile kadın kısırlığını tersine çevirme konusunda dünyanın önde gelen uzmanlarından biri olan Finlandiya'dan Kaisa Selesniemi vardı.

Hindistan'dan Parvez Mohammed, davlumbaz kabininde yeni kimyasallar yaratıyordu ve Conrad Rinaldi, son kullandığı karışımın yaşlı insanlarda cilt hücrelerini gençleştirip gençleştirmediğini test ediyordu. İtalya'dan Giuseppe Coppotelli, Parkinson ve Alzheimer hastalarında mutasyona uğramış Copine2 geni de dahil olmak üzere, keşfettiğimiz yeni insan uzun yaşam genlerini inceliyordu.

Avustralyalı olan Alice Kane, bir farenin yaşam süresini tahmin edecek bir kırılma saati geliştirmek için fareler üzerinde çalışıyor. Ayrıca, cinsiyet farklılıklarının, ömrümüzü ve sağlıklı yaşam süremizi uzatmayı hedefleyen müdahalelere verdiğimiz cevapları nasıl etkilediğini anlamamıza yardımcı oluyor. Laboratuvarımızın kıdemli biyokimyacı Jun Li, DNA'yı tamir etme yeteneğimizin neden yaşla birlikte azaldığını araştırırken NMN'nin süreci tersine çevirdiğini keşfetti.²

Ve bunlar, sadece o gün laboratuvarında bulunan insanlardı. Dünyayı değiştiren işler yapan başka birçok araştırmacımız var.

Bu insanlar harika. Evrendeki herhangi bir soruyu yanıtlamak için çalışıyor olabilirlerdi. Ama yaşlanma üzerine çalışmak için Harvard'a geldiler. Aralarından bazıları, biliminsanlarının çoğu gibi içe dönüktür. Birkaç tanesi, düzeltmeye çalıştığım bir

özellik olan ihtiyatlı ve muhafazakâr araştırmacılarıdır. Yine de aralarında uzatılmış insan yaşamının gelmekte olduğuna inanan tek bir kişi bile yok.

Ve bu, laboratuvarlardan sadece biri. Harvard'daki Paul F. Glenn Yaşlanma Biyolojisi Merkezi'nde, insanların daha uzun ve daha sağlıklı hayatlar yaşamalarına yardımcı olmaya odaklanan üç laboratuvar daha var. Bruce Yankner'ın laboratuvarında, yaşlanmanın özellikle insan beyni üzerindeki etkilerini araştırıyorlar. Marcia Haigis'in laboratuvarı, mitokondrinin yaşlanma ve hastalıkta oynadığı rolü araştırıyor ve kanserdeki sirtuin mutasyonlarının rolünü ortaya çıkardı. Amy Wagers'ın laboratuvarı, genç farelerin kanını kullanarak yaşlıların gençleştirilebileceğini ya da bunun tam tersinin yapılabileceğini gösteren, insanları genç donörlerden alınan serumu kendilerine uygulamaya teşvik eden ilk kurumlardan biriydi. Amy ile birlikte, kanda faktörleri bulmak ve yaşa bağlı hastalıkları ürkütücü hâle gelmeden tedavi etmek için yeni, ileri seviye ilaçlar geliştirmek için işbirliği yapıyoruz.

Nehrin hemen karşısındaki MIT'de başka bir Glenn Merkezi'nde Lenny Guarente, Angelika Amon ve Li-Huei Tsai yaşlanmayı yavaşlatma, durdurma ve tersine çevirme ile ilgili temel sorular üzerinde çalışıyor. Birleşik Devletler'in diğer eyaletlerinde, Thomas Rando, Anne Brunet, Tony Wyss-Coray, Elizabeth Blackburn, Nir Barzilai, Rich Miller ve başkaları yaşlanmaya ilişkin düşünme şeklimizi değiştirmeyi amaçlayan geniş laboratuvarlar yönetiyorlar. San Francisco'nun kuzeyinde Buck Enstitüsü adında tamamen yaşlanmayı anlamaya ve yaşlanmayla savaşılmaya adanmış komple bir yapı var. Ve liste uzayıp gidiyor.

Bunlar laboratuvarlardan sadece birkaçı. Dünya çapında bir düzineden fazla bağımsız araştırma merkezi aynı sorular üzerinde yoğun bir şekilde çalışıyor ve şu anda dünyadaki her büyük üniversitede yaşlanma üzerine çalışan en az bir bilim insanı var. Bu laboratuvarların çoğu, araştırma fonu desteklerini

diğer hastalıklar için alıyor ancak yaşlanma sorununu çözdüklerinde, yenmeye çalıştıkları hastalık ne olursa olsun sorunu çözeceklerini düşündüklerinden giderek dikkatlerinin çoğunu yaşlanmayı anlamaya çeviriyorlar. Ne de olsa bu, çoğu insanın kaçınılmaz olduğuna inandığı ve çok az insanın bir hastalık olduğuna inandığı bir şeyle savaşıyorlar için büyük araştırma fonlarının kapalı olduğu bir ortam.

Bu arada özel sektör, hayatımızı uzatma yolunda ilaç keşfi ve geliştirme, gen analizi, biyo-izleme ve hastalık tespiti çalışmaları için sinir ağı tabanlı girişimlerin geliştirilmesine ciddi bir şekilde öncülük ediyor. İnsanların yaşam sürelerini ve sağlıklı yaşadıkları zamanları uzatmak için yapabileceği basit şeyler üzerine yapılan araştırmalar her gün artıyor. Bu araştırmalar, sağlıklı ve uzun yaşamlar için gittikçe mükemmelleşen yol haritaları sunuyor.

On veya yirmi sene önce, en iyimser biliminsanları bile yaşlanmanın kaçınılmaz olmadığı bir dünyayı daha yeni tasavvur etmeye başladığında ve dünyada özellikle yaşlanmayı yavaşlatmak, durdurmak veya tersine çevirmek için çalışan bir avuç araştırmacı varken, insanların neden işimi anlatırken nazikçe dinlediklerini ve sonrasında bana deliymişim gibi baktıklarını anlayabiliyordum. Bugün ise, herhangi birinin bu geniş ve parlak araştırmacılar ordusuna bakıp yaşlanma ile ilgili muazzam bir değişikliğin çok hızlı bir şekilde geldiğine neden inanmadığını anlayamıyorum.

“Bu yapılamaz” diyenlere karşı biraz empati yapabiliyorum. Bana göre bunlar, aşıların işe yaramayacağını ve insanların uçamayacağını söyleyenlerle aynı türden insanlar. Uzun yaşam araştırmasının dünyaya getirebileceği faydalar göz önüne alındığında, “yapılmamalı” diyenler için çok daha az toleransım var. Aslına bakarsanız hiç yok.

İNANCIN ÖTESİ

Laboratuvarımdaki insanların ve dünyanın dört bir yanındaki laboratuvarlarda çalışan benzerlerinin, insan olmanın anlamını değiştirmek için doğala aykırı, hatta ahlaksız bir kampanya yürüttüklerine inanmanızı isteyenler var. Bu görüşler, konuya daha yumuşak yaklaştığınızda “kişisel” olarak tanımlanabilecek ancak daha doğru bir şekilde “bağnazlık” olarak adlandırılan insan doğası ile ilgili fikirlere dayanmaktadır.

Sanırım bu, Başkanın Biyoetik Konseyi tarafından Beyaz Saray’a sunulan 2003 tarihli, “Tedavi Ötesi: Biyoteknoloji ve Mutluluğun Peşinde” adlı bir raporun ardındaki yol gösterici güçtü. Rapor, “insanın fıtratına” ters düştüğü ve doğum, evlilik ve ölüm sözde sıralamasını tehdit ettiği için yaşlanma ile ilgili araştırmalar konusunda kaygı verici biçimde uyarılarda bulunuyordu.

Konsey, “İnsanlar evlendiklerinde yaşam beklentileri elli yıl yerine seksen veya yüz yıl olsaydı, ‘ölüm bizi ayırana kadar’ ile başlayan sadakat yeminini etmeye daha mı az, daha mı çok meylli olurlardı?” sorusunun cevabını merak etti.³ Bunu duyduğumda, hangi mutsuz evliliklerin insanları böyle bir soru sormaya ittiğini merak ettim. Eşimle fazladan elli yıl geçirmeyi *çok isterim*.

Konsey, yaşlanmanın “yaşam yolculuğuna aracılık eden ve zamanın geçişi hissimizi şekillendiren bir süreç olduğunu” ileri sürdü. Konsey üyeleri, yaşlanma olmadan “yaşam döngüsünden çıkabileceğimiz”⁴ konusunda uyardı.

Tabii ki “doğal” olarak nitelendirdiğimiz yaşam döngüsü, atalarımızın büyük çoğunluğunun gri saçlı veya kırışık ciltli olacak kadar yaşlanmadığı ve ölüm sebebi olarak etobur hayvanlar tarafından yenmenin son derece sıradan olduğu bir döngüdür. Bu döngüyle devam etmek istiyorsanız başım üstüne.

“Yaşamın tamamına tutarlılık ve sürdürülebilirlik kazandıran daha geniş bir vizyon için bir mercek görevi gören doğal

yaşamın (kırılğanlığımız ve sonlu olma niteliğimiz) sınırından ve sınırlamasından uzaklaşarak kendimizi kandırıyor olabilir miyiz?” diye sordu Konsey.⁵

Tanrı aşkına, kırılğanlığın anlamlı bir yaşam için bir gereklilik olduğuna gerçekten inansaydık, kırık bir kemiği asla onarmaz, çocuk felci için aşı yaptırmaz veya kadınlarda kemik erimesini durdurmak için yeterli kalsiyum takviyesi almaya ve egzersiz yapmaya teşvik etmezdik.

Bu tür şeyler hakkında endişelenmemem gerektiğini biliyorum. Sonuçta bu, bilim kadar eski bir hikâye. İsterseniz Galileo’ya “bir şeyin doğal düzenini bozduğunuzda” ne olacağını sorun.

Ancak bu, ahlakçı bürokratların önemsiz bir raporundan daha fazlasıydı. Onu yazan komite başkanı Leon Kass, bu yüzyılın en etkili biyoetikçilerinden biridir ve George W. Bush’un görev süresi boyunca “Başkanın Filozofu” olarak tanınmıştır. Rapor yayınlandıktan sonraki yıllar boyunca, yaşlanma araştırması bir hastalığa karşı değil, insanlığımıza karşı bir mücadele olarak damgalanmıştı. Bu tam bir saçmalık ve bana göre hayat kurtarıcı araştırmaları engelleyen veya geciktiren ölümcül bir saçmalık.

Buna rağmen, damgayı yedikten sonra insanların fikirlerini, anlayışlarını ve önyargılarını değiştirme çabası, üstün bir gayrete dönüştü. İnsanlara yaşlanmanın “olması gerektiği gibi” bir süreç olmadığını göstermeye yönelik mücadele uzun sürecektir.

Laboratuvarımda yürütülen ve bunun gibi başka araştırmalara aktarılacak daha fazla finansman, bu gelişmelerin daha erken ilerlemesini sağlayabilir. Bugün altmış yaşın üstündeki insanların, yetersiz fonlar nedeniyle yardım alabilecek kadar uzun yaşayamayacak olması, hele ki o yaştaysanız, iç karartıcı. Siz ve aile üyeleriniz, bozulma ve yıpranma neticesi çok erken sona eren bir hayat sürdürdüğünüzde veya çocuklarınız bu

gelişmelerden faydalanamadıklarında, söz konusu bu biyoetikçilere teşekkür etmelisiniz.

Tüm bu tartışmalardan sonra hâlâ hayatınızın sağlıklı geçilecek kısmını uzatmanın size göre olmayacağını düşünüyor-sanız arkadaşlarınızı ve ailenizi düşünün. Yaşamınızın sonunda geçireceğiniz on veya yirmi sene boyunca, sevdiklerinizi fiziksel, duygusal ve mali bakımınızı üstlenecekleri gereksiz bir yüke maruz bırakmak ister miydiniz?

Eşimin yaptığı gibi, her birkaç günde bir huzurevinde bir gün geçirin. Çiğneyemeyen insanları besleyin. Altılarını silin. Onları bir süngerle yıkayın. Nerede olduklarını ve kim olduklarını hatırlamakta zorlanmalarını izleyin. İşiniz bittiğinde, bizimle aynı fikirde olacağınızı düşünüyorum; yaşa bağlı bozulma ile mücadele etmek için elinizden geleni *yapmamak* ihmalkârlık ve acımasızlık olacaktır.

Dışarıda hâlâ Kass gibi çok insan var. Ancak yeterince uzun yaşarlarsa gerçekle uzlaşmaları gerekecek. Gelişme hızı, tarif ettiğim ya da ona yakın bir geleceği durdurulamaz kılıyor. Uzamış sağlıklı yaşam süreleri kaçınılmazdır.

Her geçen gün daha fazla insan bunun farkına varıyor ve dahil olmak istiyorlar.

Çünkü insanlar ne derse desin veya neye inanırsa inansın, ister iyimser ister korkutucu olun, biliminsanı veya biyoetikçi olun, havada değişim var.

18 Haziran 2018'de Dünya Sağlık Örgütü, *ICD-11* olarak bilinen *Uluslararası Hastalık Sınıflandırması*'nın on birinci baskısını yayınladı. Birilerinin yeni bir hastalık kodu girmesi dışında, pek dikkat çekmeyen bir belge. İlk önce kimse fark etmedi. İşte DSÖ web sitesinde⁶ MG2A kodunu yazdığınızda bulabileceğiniz satır:

MG2A Yaşlılık

- psikoz olmaksızın yaşlılık

- psikoz olmaksızın bunama
- yaşlılık bitkinliği

Dünyadaki her ülke, 1 Ocak 2022'den itibaren *ICD-11*'i kullanarak rapor vermeye başlaması için teşvik edilmektedir. Bunun anlamı, artık “ileri yaş” denen bir durumla teşhis konmasının mümkün olmasıdır. Ülkeler, ölüm sebebi olarak “yaşlanmayı” işaretleyecekleri istatistikleriyle DSÖ'ye rapor vermek zorunda kalacaklar.

Bu, hak ettiğimiz ilaçları geliştirmek için ihtiyacımız olan milyarlarca Dolarlık yatırımları bize yönlendirecek mevzuat değişikliklerine yol açar mı? Karar vericiler ve doktorlar nihayet yaşlanmayı yavaşlatacak ilaçları yazmanın etik açıdan uygun olduğunu ve gerçekten de bu ilaçlara erişmenin hasta hakları dahilinde olduğunu kabul edecekler mi? Sigorta şirketleri, paradan tasarruf etmek için hastalara yaşlanma karşılığı tedavilerin bedellerini geri ödeyecek mi?

Göreceğiz. Umarım rüzgârlar hızlanır. Gerçi o zaman gelene kadar, yapabileceğimiz çok şey var.

NELER YAPIYORUM?

Tıbbi tavsiyeler vermesem de “daha az kalori tüket”, “pire için yorgan yakma” ve “egzersiz yap” uyarılarını dikkate alın. Ben tıp doktoru değil araştırmacıyım, kimseye ne yapacağını söylemek benim işim değil. Gıda takviyelerini ve diğer ürünleri de pazarlamıyorum.

Aşağıdaki uyarılarla da olsa yaşamımda yaptığım şeyleri paylaşmak ise benim için sorun değil.

- Bunlar *sizin* yapmanız gereken şeyler olmayabilir.
- Bunların, *benim* yapmam gereken doğru şeyler olduğundan da tamamen emin değilim.
- İnsan deneylerinin devam ettiği bu süreçte, geniş çaplı potansiyel sonuçlarının daha eksiksiz bir şekilde anlaşılması

için ihtiyaç duyulacak titizlikte, uzun vadeli klinik testlerden geçmiş yaşlanmaya yönelik hiçbir ilaç veya tedavi yoktur.

Onlara böyle şeyler söylediğimde, insanlar sıklıkla neden kendimi beklenmedik ve olumsuz yan etkilere veya düşük ihtimal olmasına rağmen ölümümü hızlandırma riskine maruz bıraktığımı merak ediyorlar.

Cevap basit. Hiçbir şey *yapmazsam* beni bekleyenleri tam olarak biliyorum ve bu hiç hoş değil. Öyleyse kaybedecek neyim var?

Ve bütün bu gerçeklerin ışığında, ben neler yapıyorum?

- Her sabah 1 gram (1,000 mg) NMN, ev yapımı yoğurda karıştırarak 1 gram resveratrol ve 1 gram metformin alıyorum.⁷
- Her gün D vitamini, K₂ vitamini ve 83 mg aspirin alıyorum.
- Şeker, ekmek ve makarna tüketimimi olabildiğince düşük tutuyorum. Tatlı yemeyi 40 yaşında bıraktım ama arada tatmaktan kendimi alamıyorum.
- Günde bir öğünü atlamaya, en azından gerçekten küçültmeye çalışıyorum. Yoğun programım neredeyse haftanın her günü öğle yemeğini kaçırmama sebep oluyor.
- Birkaç ayda bir, düzinelerce biyomarkerımın analiz edildiği kan testleri yaptırıyorum. Değerlerim şaştığı zamanlarda, beslenme veya egzersizle düzeltmeye çalışıyorum.
- Her gün yürüyebildiğim kadar yürümeye çalışıyorum, merdiven çıkıyorum ve çoğu hafta sonu, oğlum Ben ile birlikte spor salonuna gidiyorum. Orada ağırlık kaldırıyoruz, koşu bandına çıkıyor ve saunada takılıp buz gibi havuza atlıyoruz.
- Olabildiğince çok bitkisel gıda tüketiyorum ve tatlıları ne kadar güzel olsa da diğer memelileri yemekten kaçınmaya çalışıyorum. Egzersiz yaptıysam et yiyorum.

- Sigara içmiyorum. Mikrodalgaya giren plastikten, aşırı UV ışınından, röntgen ışınlarından ve bilgisayarlı tomografi taramalarından kaçınmaya çalışıyorum.
- Gündüz ve gece vücudumu serin tutmaya dikkat ediyorum.
- Vücut ağırlığımı korumaya ve vücut/kilo endeksimi benim için optimal aralık olan 23-25 aralığında tutmaya çalışıyorum.

Günde yaklaşık elli kez takviyeler ile ilgili soru alıyorum. Cevap vermeden önce takviyeleri asla önermediğimi, bu tür ürünleri test etmediğimi, üzerlerine çalışma yapmadığımı veya onaylamadığımı söylememe izin verin. Bunu yaptığımı ima eden bir ürün görürseniz, bunun kesinlikle bir aldatmaca olduğunu bilin. Takviyeler ilaçlardan çok daha az mevzuata tabidir. Bu nedenle bir takviye alacaksam, iyi bir üne sahip büyük üreticileri arama eğilimindeyim. Alacağım takviyenin oldukça saf moleküllere (>%98 iyi bir değerdir) sahip olmasına ve etiketin üzerinde “iyi üretim uygulamaları” anlamına gelen “GMP” ibaresi olmasına dikkat ederim. Nikotinamid ribozid NMN’ye dönüştürülür, bu nedenle bazı insanlar daha ucuz olduğu için NMN yerine NR satın alırlar. Niyasin ve nikotinamid daha da ucuzdur ancak NMN ve NR kadar NAD seviyelerini yükseltmiyorlar gibi görünüyor.

Babam, benimle neredeyse aynı rejimi uyguluyor ve en son ne zaman hasta olduğunu hatırlamıyorum. Hızlandığını iddia ediyor. Bu yaz, Avustralya’daki yoğun sosyal takvimini geride bıraktı ve altı hafta boyunca bize Boston’da evimizin onarımında yardımcı oldu. İkinci kariyer olarak başladığı Sidney Üniversitesi’ndeki işini uzaktan çalışarak hallederken birkaç hafta boyunca bir çocukluk arkadaşı ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri’nin doğu kıyısını dolaştı. Wooster, Ohio’daki Yaz Tiyatrosu Festivali’ne yıllık hac yolculuğunu gerçekleştirdi.

Babam yaz sonunda dönmek üzere evine uçtu. Avustralya’ya uçtukten birkaç hafta sonra Washington DC’de kendi deyimiyle

“şövalye” olarak onurlandırılmamı görmek için tekrar Boston’a uçmuştu. Şimdi tekrar Sidney’de ve “birkaç arkadaşını görmek” için 600 mil kuzeye direksiyon sallamayı planlıyor. Yaşamayı, görüldüğü kadarıyla hiç olmadığı kadar seviyor.

Yaşlandıkça, hayatta ne kadar şanslı olduğumu düşünmek için daha fazla zaman harcıyorum. Bir Avustralyalı olarak bana “büyük oğlan çocuklarının ağlamaması gerektiği” öğretildi. Ama bugünlerde, hayatımı düşünmek için anlık aralar verdiğimde, ağlamak kolay geliyor.

Özgür bir ülkede büyüdüm, sonra daha özgür bir ülkeye taşındım. Üç harika çocuğum ve aileme kendi ailesi gibi davranan arkadaşlarım var. Eşim Sandra, Almanya’nın en iyi öğrencilerinden biriydi. Botanik diplomasını aldı, sonra benimle birlikte olmak için Boston’a geldi ve MIT’de doktora programına kayıt oldu. Fareleri ilk kez klonlayan bir laboratuvarda çalıştı. Doktorasını kazanmak için farelerin epigenomunu bozan ve kız bebeklerin beyin gelişimini engelleyen Rett Sendromu adlı ölümcül bir genetik hastalığın nasıl tedavi edileceğini keşfetti. Garip bir tesadüf eseri, üzerinde çalıştığı gen olan MECP2, metillenmiş DNA’ya bağlanır ve genç yaş düzeltme verilerini depolayan bir hücrel gözlemci olabilir.

Sandra son yirmi beş yıldır bana nasıl daha iyi bir eş, ebeveyn olunacağını ve yürüyüşlerde gördüğümüz tüm bitki, böcek ve hayvanların isimlerini öğretiyor. İlk evlendiğimizde çok tartıştık. Araştırmamla ilgili beni üzen “etik sorunları” vardı. Şimdi, yıllar boyunca biyolojik ve ekonomik verilerin zenginliğini birlikte inceledikten ve tartıştıktan sonra artık o kadar tartışmıyoruz ve aslında NMN almaya başladı.

Bu rejimin bizim için işe yarayıp yaramadığını söylemek imkânsız ama zararı varmış gibi de görünmüyor. Şimdi elli yaşındayım ve otuzumda hissettiğim gibi hissediyorum. Kalbim de, meslektaşlarımdan birinin beni deneysel bir manyetik rezonans görüntüleyiciye yerleştirerek yaptığı üç boyutlu video kaydına

göre otuz yaşında görünüyor. Gri saçım ve çok fazla kırıışığım yok, en azından henüz değil.

Bir yıl önce, küçük erkek kardeşim Nick, saçları grileşip biraz da dökülmeye başlayınca, beni şakayla karışık, onu negatif kontrol olarak kullanmakla suçladıktan sonra aynı rejime dahil olmak istedi. Bunu kendi kardeşime asla yapmayacağım konusunda sağlam durdum ama düşüncesinin aklımdan geçmediğini söyleyemem. Kendisi, şu anda babamın rejimini uyguluyor.

Etrafınızda arkadaşlarınız ve aileniz yoksa uzun yaşamak pek anlam ifade etmiyor. Charlie adında on yaşında küçük bir kaniş melezi ve üçer yaşında iki siyah Labrador, Caity ve Melaleuca'dan oluşan üç köpeğimiz bile, birkaç yıldır NMN programında. Charlie, işi insanları sakinleştirmek olan bir terapi köpeğidir ancak Sandra işe gittiği günlerde ons NMN verirse çok hiperaktif hâle gelir, bu yüzden o günlerde NMN'den uzak kalır. Caity, doğuştan böbrek bozukluğundan mustarıptır ve NMN'nin, kalan yaşam süresi için yapılan beş yıllık tahmini aşmasını sağlayacağını umuyoruz. Böbrek kusurlu farelerde elde edilen sonuçlar bunun mümkün olduğunu söylüyor.⁸

Pek çok insan, uzun yaşamı teşvik etmeyi amaçlayan bir rejimin zor olması gerektiğini düşünüyor ama öyle olsaydı, ailem bunu uygulayamazdı. Biz sadece günü kurtarmaya çalışan ortalama bir grubuz. Hayatı olabildiğince anda yaşıyorum, kendimi iyi hissetmeye odaklanıyorum ve aralıklarla kan değerlerimi kontrol ediyorum. Zaman içinde benim için en iyi olan diyet, egzersiz ve takviye rutinlerini belirledim. Ve hayatlarımız devam ederken gelişen araştırmalara yanıt olarak, ailemin ve benim bu uygulamalara ince ayar yapmaya devam edeceğimizi düşünüyorum.

Hayat devam ettikçe.

Ve hayat devam ettikçe.

Çünkü evet, uzun süre burada olmayı umuyorum. Bu amaçla müdahale edebilecek birçok bilinmeyen faktör var. Sonuçta yarın bir otobüsün altında kalabilirim. Ancak yüzüncü yaşımı kutladığımda mutlu, sağlıklı bir durumda ve arkadaşlarıma, aile üyelerime ve meslektaşlarıma yakın, buralarda olmama fikrini aklıma bile getirmiyorum.

Yüzüncü yılımdan sonra ne kadar?

22. yüzyılı görmek çok güzel olur diye düşünüyorum. Oralar varmak, 132. yaşımı doldurmak anlamına gelirdi. Bana göre bu, biyoloji yasalarının ötesinde veya mevcut yolumuzdan çok uzak görünmüyor. Ve o kadar uzağa gidersem, belki de daha uzun süre etrafta takılmak isterim.

Yapmak istediğim o kadar çok şey ve yardım etmek istediğim o kadar çok insan var ki. Daha fazla sağlık, mutluluk ve refaha giden bir yol olduğuna inandığım patikada insanlığı dürtmeye devam etmeyi ve hangi yolu seçtiğimizi görecektik kadar uzun yaşamayı çok isterim.

DOĞA YÜRÜYÜŞÜ

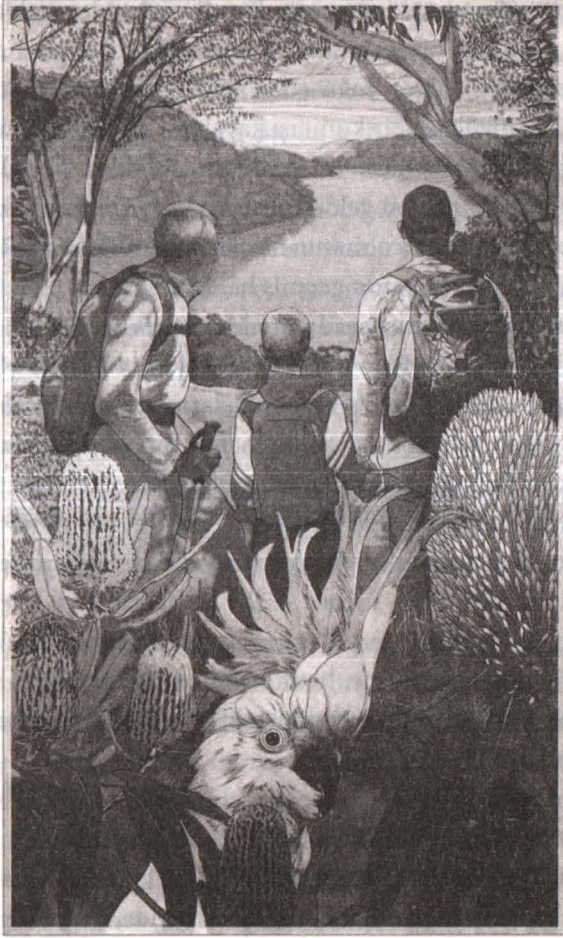
Geçenlerde Sidney'in kuzey banliyöleri içinde, Garigal Milli Parkı'nın kenarında bulunan büyüdüğüm mahalleye döndüm. Babam ve Sandra ile birlikte on iki yaşındaki oğlumuz Benjamin de oradaydı.

Büyükannem Vera'nın biz aynı yaşlardayken kardeşimi ve beni gezdirdiği patika boyunca yürüyüş yapmak için gelmiştik. Bize zorlu çocukluğuyla, özgür bir ülkede büyüdüğümüz için ne kadar şanslı olduğumuzla ve A.A. Milne'nin bilgeliğiyle ilgili hikâyeler anlatırdı:

"Hangi gündeysiniz?" diye sordu Pooh.

"Bugündeysiniz," diye cevap verdi Piglet.

"En sevdiğim gün," dedi Pooh.



ÇALILIK YÜRÜYÜŞÜ. Çocukluğumda yaşadığım evden kuzeye doğru giderseniz, yüzlerce kilometre boyunca birbirini ardı sıra büyük milli parklardan, sonsuz görünen tuzlu su haliçlerinden ve bölgenin orijinal sakinleri olan Garigal klanından kalma antik kaya oymaları ile süslenmiş sarp dağ sırtlarından geçersiniz. Babam şimdi 80 yaşında, annesi Vera'nın yaşama isteğini kaybettiği yaşta. Bunun yerine babam dağ yollarında yürüyüşler yapıyor, dünyayı dolaşıyor ve hepimiz için umudu temsil eden yeni bir kariyere başladı.

Babam gitmeye can atıyordu. Ben de öyle. O çocuklar birer kaplan. Ama patikanın başlangıcında, nefis okalıptüs ağaçları ve tepelerinde kulakları sağır eden ağustosböcekleri ile dolu bir çukura bakan yüksek bir kumtaşı kayalığın kenarında dururken şehrin, çalıllığa hızla nasıl yol verdiğini, şimdiki zamanla derin geçmişin nasıl bir araya geldiğini ve bu kadar büyük ve çok güzel bir şeyin kenarında olmanın nasıl hissettirdiğini düşünürken kendimi şaşkınlıkla transa geçmiş hâlde buldum.

Güneye, çocukken yaşadığım Melaleuca Caddesi'nden çıkan kayalık patikadan aşağıya doğru ilerlerseniz kanlı ağaçların gölgesinde, *angofera*'lar ve kara sakızların arasında ilerleyen ve Sidney Limanı'nda sona eren bir haliç olan Middle Harbour'a ulaşırsınız. Bunun yerine kuzeye giderseniz, birbirini izleyen yüzlerce kilometrelik Milli Park sırası boyunca ilerlersiniz: Garigal'dan Ku-ring-gai ve Marramarra'ya, Dharug'dan Yengo ve Wollemi'ye, görünüşte sonsuz tuzlu su haliçleri ve antik kaya oymaları ile süslenmiş sarp dağ sırtlarının dalgalı izlerini görürsünüz. Buralarda günlerce, hatta haftalarca yürüyebilir, yine de bu toprağın gerçek sakinlerinin uzaktaki yankıları dışında kimseyi duymayabilirsiniz.

O gün Garigal Park'ta sadece birkaç saat yürümeyi planlıyorduk ama haftalardır bunu dört gözle bekliyordum.

Doğa yürüyüşü ile normal yürüyüş arasında ince ama önemli bir fark var. İnsanlar yürüyüş yaptıklarında, çoğu zaman egzersiz, dinginlik, güzellik veya sevdikleri ile birlikte zaman geçirmeyi ararlar. Avustralyalılar bir doğa yürüyüşüne çıktıklarında, tüm bunları arıyorlar ama aynı zamanda bilgelik bulma niyetiyle.

Kayalığın üzerinde ne kadar süre durduğumdan emin değilim. Belki bir veya iki dakika. Beş veya on, belki. Ne kadar uzun olursa olsun, ailem umursamıyor gibiydi. Nostalji ve şaşkınlık büyüsü beni serbest bıraktığında, onları patikanın biraz aşağısında buldum.

Oğlum Ben, bir *melaleuca* ağacının kâğıt benzeri kabuğunu soyarken babam ona, memeliler ilk ortaya çıktığında biriken kumdan oluşmuş kayalıklarla ilgili bir şeyler açıklamaya çalışıyordu. Sandra, Sir Joseph Banks'in Kraliyet Bilimler Akademisi'ne göstermek için topladığı tuhaf, dikenli bir çiçek olan Banksia'yı inceliyordu ve bize onuncu kez *Proteacea* ailesinin bir üyesi olduğunu hatırlatmaktan mutluluk duydu.

Bu kitabı yazarken Ben yedinci sınıftaydı. O iyi ve akıllı bir çocuk. Bir gün laboratuvarımda çalışmak ve "iş bitirmek" için görevi benden devralmak istiyor. Ona pek çok rakibi olacağını ve benden özel muamele görmeyeceğini söyledim. "Peki", dedi, "eğer bu doğruysa, her zaman Lenny Guarente için çalışabilirim".

Evet, aynı zamanda komik bir oğlan çocuğu.

İki büyük çocuğumuz kendi yollarını çiziyor. Natalie, sanırım bir veteriner olarak. Alex, belki bir diplomat ya da politikacı olarak.

Babam şimdi seksen yaşında, Vera'nın gözlerindeki ateşin tamamen söndüğü yaşta. Yaşam isteğini yitirmiş ve ondan sonra asla dışarı çıkmamıştı. Geleceği tahmin edemem ama babamın şu anda yaşadığı hayata, dünyayı dolaşmasına, iyimserliğine ve sağlık durumuna baktığımda uzun bir süre daha ortalıklarda olacağını düşünüyorum. Umarım olur.

Sadece hepimiz için umudu temsil ettiği için değil, aynı zamanda babam, Sandra ve sevdiklerimle bu yere tekrar tekrar gelmek istediğim için. Huzur aramak için. Hikâyeler dinlemek için. Güzelliği bulmak için. Ve anılar yaratmak için.

Bilgeliği paylaşmak için.

Ben, Natalie ve Alex ile, evet. Ama aynı zamanda onların çocuklarıyla. Ve çocuklarının çocuklarıyla.

Neden olmasın? Hiçbir şey kaçınılmaz değildir.

TEŞEKKÜR

DAVID

Yirmi yıldır yanımda duran ve bu kitabı birkaç defa baştan yazmama anlayış gösteren eşim Sandra Luikenhuis'e sevgimi ve minnettarlığımı sözlerle ifade edemem. Çocuklarım Alex, Natalie ve Benjamin'den daha mükemmel çocuklar dileyemezdim.

Bir kitap yazmak, yaratıcı sürece dahil olan herkes arasında önemli bir yakınlık olmasını gerektirir. Matthew LaPlante'a arkadaşlığı, mizah anlayışı ve yüzlerce tartışma ile düzinelerce beyaz tahta diyagramını tutarlı bir anlatıma dönüştürme becerisi için minnettarım. Matt ve ben, sözlerimizi ve fikirlerimizi çarpıcı sanat eserlerine dönüştürmek için zorlukları cesurca aşan, sonunda da harika bir iş çıkaran, bu kitabın usta ve gerçekçi illüstratörü Caity Delphia ile çalıştığımız için çok şanslıyız. Son on dört senedir kişisel asistanım olarak hayatımı ve laboratuvarlarımızı düzene sokan Susan DeStefano, kendine yüklenen her şeyi idare edebilme becerisinden ötürü bir sayfa dolusu teşekkürü hak ediyor.

Boston'daki araştırma laboratuvarının yürütülmesine yardımcı olan Luis Rajman ve Karolina Chwalek'e ve Sidney'deki kardeş laboratuvarımızı yöneten Lindsay Wu'ya çok şey borçluyum. Böylesine adanmış, zeki ve pratik bir ekiple çalıştığım için şanslıyım. Harvard'da Glenn Yaşlanma Araştırmaları Merkezi'ndeki eşdirektörüm Bruce Yankner, harika bir ortak ve meslektaşım oldu.

Temsilcilerim Celeste Fine, John Mass ve Laurie Bernstein'a; dikkatli ve beceri dolu düzeltmeleri için editörümüz Sarah Pelz'e; Melanie Iglesias Pérez ve Lisa Sciamba'ya; düzeltileri için

Lynn Anderson'a; ve ve bu kitaba inanan Simon&Schuster'daki tüm çalışanlara derin ve yürekten teşekkür ederim. Bu yolculuğa on yıl önce başlayan Laura Tucker'a; halkla ilişkiler ekibinden Carrie Cook, Sandi Mendelson, Rob Mohr ve Nicholas Platt'a teşekkürler. Matt ve ben, müsveddeleri okuyan ve geliştirmek için önerilerde bulunan herkese, özellikle sözlüğü ve son notları düzenleyen Stephen Dark'a; Mark Jones, Sandra Luikenhuis, Mehmood Kahn, John Kempler, Lise Kepler, Tristan Edwards, Emil ve Dariel Liathovetski (RockCellos), Dave Deamer, Terri Sinclair, Andrew Sinclair ve Nick Sinclair'e çok müteşekkirimiz. Baş fotoğrafçımız Brigitte Lacombe'a (Instagram: brigittelacombe), dağınık bir şıklık gösteren fotoğraf için şükranlarımı sunuyorum.

CohBar, Vium, InsideTracker, MetroBiotech, Arc Bio, Liberty Biosecurity, Dovetail Genomics, Life Biosciences, Continuum Biosciences, Jumpstart Fertility, Senolytic Therapeutics, Animal Biosciences, Spotlight Therapeutics, Selphagy Therapeutics ve Iduna Therapeutics dahil olmak üzere, bu dünyayı daha iyi bir yer hâline getirmek için yorulmadan çalışan tüm ekiplere teşekkür ederiz.

Bir biliminsanı olmayı seçtiğimde, bir şeyler keşfetmenin en büyük ödül olacağını düşünmüştüm ama aslında en büyük kazanımınız, zor zamanlarda sizinle birlikte ayakta kalan, edindiğiniz hayat boyu sürecek çok değerli arkadaşlıklardır. Bu yüzden, Nir Barzilai, Rafael de Cabo, Stephen Helfand, Edward Schulk, Jason Anderson, Todd Dickinson, Raj Apte, Anthony Sauve, David Livingston, Peter Elliott, Darren Higgins, Mark Boguski, Carlos Bustamante, Tristan Edwards, Lindsay Wu, Bruce Ksander, Meredith Gregory Ksander, Zhigang He, Michelle Berman, Pinchas "Hassy" Cohen, Mark Tatar, Alice Park, Sri Devi Narasimhan, Kyle Landry, James Watson, David Ewing Duncan, Joseph Maroon, John Henry, Duncan Purvis, Li-Huei Tsai, Christoph Westphal, Rich Aldrich, Michelle

Dipp, Bracken Darrell, Charles de Portes, Stuart Gibson, Adam Neumann, Adi Neumann, Ari Emanuel, Vonda Shannon, Joel ve Cathy Sohn, Alejandro Quiroz Zarate, Mathilde Thomas, Bertrand Thomas, Joseph Vercauteren, Nicholas Wade, Karen Weintraub, Jay Mitchell, Marcia Haigis, Amy Wagers, Yang Shi, Raul Mostoslavsky, Tom Rando, Jennifer Cermak, Phil Lambert, Bruce Szczepankiewicz, Ekaterina Peheva, Matt Easterday, Rob Mohr, Kyle Meetze, Joanna Schulak, Ricardo Godinez, Pablo Costa, Andreas Pfenning, Fernando Fontove, Abraham Solis, Jaques Esteban, Carlos Sermeno ve tüm C3 Ekibi, Peter Buchthal, Mark Tatar, Dean Ornish, Margaret Morris, Peter Smith, David Le Couteur, Thomas Watson, Kyle Landry, Meredith Carpenter, Margaret Morris, Steven Simpson, Mark Sumich, Adam Hanft, David Chin, Jim Cole, Ed Green, Phil Lambert, Shally Bhasin, Lawrence Gozlan, Daniel Kraft, Mark Hyman, Mark Hodosh, Felipe Sierra, Michael Sistenic, Bob Kain, David Coomber, Ken Rideout, Bob Bass, Tim Bass, John Monsky, Jose Morey, Michael Bonkowski, David Gold, Matt Westfall, Julia Dimon, Mhairi Anderson, Lon Augustenborg, Mike Harris, Sean Riley, Greg Keeley, Ari Petronis, Andy, Henny, Ian, Josh, Richard Hersey, Joe Hockey, Bjarke Ingels, Margo McInnes, Joe Rogan ve dünyayı daha iyi bir yer hâline getirmek için çalışan ve hayatlarını riske atan çok değerli insanların arkadaşlıkları ve bilgece öğütleri için minnettarım. Yıllar boyunca birlikte çalıştığım herkese, bu kitap üzerinde çalışmaya devam etmem için verdiğiniz cesaret ve ilham için teşekkür ederim. Zaman ayırıp bana akıl hocalığı yapan büyükannem Vera'ya, babam Andrew'a, Annem Diana'ya, amcam ve yengem Barry ve Anne Webb'e, doktora mentorlarım Ian Dawes'a, Richard Dickinson'a ve Jeff Kornfeld'e, doktora sonrası mentorum Lenny Guarente'ye, Harvard mentorlarım Peter Howley, George Church ve Cliff Tabin'e ve araştırmamızı destekleyen herkese minnettarım.

Avustralyalı bir yüksek lisans bursu olan Helen Hay Whitney Vakfı'yla beraber ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri, Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi, Mark Collins, Glenn Tıbbi Araştırma Vakfı'ndan Leonard Judson ve Kevin Lee, Amerikan Yaşlanma Araştırmaları Federasyonu, Caudalie, Hood Vakfı, Hank ve Elenor Rasnow, Vincent Giampapa ve Edward Schulak'ın hibeleri ve destekleri olmadan laboratuvarım ve yaptığımız araştırmalar mümkün olamazdı. Laboratuvarımızın araştırmalarına katkıda bulunan irili ufaklı diğer yüzlerce bağışçıya çok minnettarım.

Son olarak, dünyayı değiştirecek yaşlanma araştırmalarına yaptığı bağışlar, vizyonu, bilgeliği ve nezaketi için Paul Gleen'e ne kadar teşekkür etsem azdır.

MATTHEW

David ile profesyonel ortaklığıma ne kadar çok değer versem de arkadaşlığı benim için çok daha önemli ve hayatımda olduğu için minnettarım. Boston'dayken bana her zaman ailedenmişim gibi davranan Sandra, Alex, Natalie ve Ben Sinclair'e ve Harvard'da beni her zaman kucaklayarak karşılayan Susan DeStefano'ya müteşekkirim. Ziyaretlerim sırasında gösterdikleri nezaket ve sabır için David'in laboratuvarındaki araştırmacılara ve David'in dahil olduğu şirketlerin liderleri ve çalışanlarına kendimi borçlu hissediyorum. Gerçekten harika menajerim Trena Keating olmasaydı, bu harika insanlardan hiçbirini tanımazdım. En önemlisi, eşim Heidi ve aynı anda iki kitap yazarken beni ayakta tutan kızımız Mia'ya minnettarım.

NOTLAR

GİRİŞ: BİR BÜYÜKANNENİN DUASI

1. Anılarını tanıtmak için verdiği geniş kapsamlı bir röportajda Lanzmann, Yahudi Soykırımı ile ilgili başyapıt filmi için şunları söyledi: “Ölüme olabildiğince yaklaşmak istedim. *Shoah*’da kişisel hesaplar anlatılmaz, anekdotlar yok. Bu sadece ölümle ilgili. Film hayatta kalanlarla ilgili değil.” “‘Shoah’ Yönetmeni Claude Lanzmann: ‘Ölüm Her Zaman Bir Skandal Oldu.’” *Spiegel* (10 Eylül 2010). <http://www.spiegel.de/international/zeitgeist/shoah-director-claude-lanzmann-death-has-always-been-a-scandal-a-716722.html>
2. Çalışma, çocukların yedi yaşından önce anlamaya başladıkları ölümle ilgili üç kavrama baktı: geri çevrilemezlik, işlevsel olmama ve evrensellik. Speece, M.W. ve Brent, S.B. “Çocukların ölüm anlayışı: Bir ölüm kavramının üç bileşeninin gözden geçirilmesi.” *Child Development* 55, no. 5. (Ekim 1984): 1671-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6510050>
3. Yazar, damadıyla birlikte kızının ilk çocuğunun doğumuna katıldı. Marantz Henig, R. “Büyükanne Olmanın Coşkusu ve Acısı”. *The New York Times* (28 Aralık 2018). <https://www.nytimes.com/2018/12/27/style/self-care/becoming-a-grandmother.htm>
4. Filmin her günü en iyi şekilde değerlendirmeye yönelik teşvikleri, Robin Williams’ın intiharından sonra daha karanlık bir renk aldı. Weir, P. (yönetmen), *Ölü Ozanlar Derneği*, ABD: Touchstone Pictures, (1989).
5. Yazar, kanser ve kardiyovasküler sorunlar yerine, tıbbi araştırmaların “yaşlanmayı ve yaşa bağlı ölüm oranını azaltmaya odaklanmasını, böylece hem sağlığımızı hem de refahımızı artıracığını,” söyler. Brown, G., “Living Too Long”, *EMBO Raporları*, (2015). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4328740/>
6. *Economist*’in ortaklaşa yürüttüğü bir ankette, dört ülkeden örneklerin çoğunluğu evde ölmek istediklerini ifade ettiler ancak çok azı bunun böyle olacağını düşündü. Brezilyalılar haricinde, çoğu acı çekmeden ölmenin yaşamı uzatmaktan daha önemli ol-

duğunu hissetti. “Ölmekte Olanla İlgilenmenin Daha İyi Yolu”, *Economist*, (29 Nisan 2017). <https://www.economist.com/international/2017/04/29/a-better-way-to-care-for-the-dying>

7. Bu kitabın sonundaki ihtilaf ifşası bölümüne bu bağlantıya bakınız: <https://genetics.med.harvard.edu/sinclair-test/people/sinclair-other.php>

8. Editörüm, güvenilirliğimi artırmak için kendimle ilgili şeyler yazmamı istedi. Umarım bu son notu görüp bana sildirmez.

9. 2018’de, ailem ve ben, Kaptan James Cook’un *Voyage Around The World* orijinal kaydını ve Sir Joseph Banks tarafından toplanan orijinal Avustralya botanik örneklerini görmek için Londra’ya bir hac ziyaretinde bulunduk. Watson ve Crick’in orijinal DNA modelini, erken yaşam fosillerini, Rapa Nui’den bir Moai heykelini, 1500 yıllık bir sekoya ağacının gövdesinin kesitini, Charles Darwin’in bir heykelini, Broad Street pompasını, Winston Churchill’in Savaş Odalarını ve tabii ki Kraliyet Bilimler Akademisi’ni görmek için duraklar vardı. Cook’un Avustralya’nın aşağı doğu kıyısındaki parkurunu ya da o zamanki adıyla “New Holland” izini sürdürdüğünüzde, Banks’in o zamandan aklında kendisini hep hatırlatacağı bir koloni olduğu aşîkâr. Orijinal yerleşim bölgesini Botany Körfezi olarak adlandırılmakla kalmadı, kıyıya da “Cape Banks” adı verildi. Adı *HMS Endeavor* olan uzun gemileriyle Botany Körfezi’ni keşfettikten sonra Port Jackson adını verdikleri limanın hemen önünden geçerek kuzeye yelken açtılar ve burada buldukları tatlı su sağlayan akarsu ve derin kıyı şeridi, Vali Phillip’in sekiz yıl sonra burada bir ceza kolonisi kurmayı tercih etmesini sağladı.

10. “Phillips’in Middle Harbor Creek’i Keşfi.” Fellowship of the First Fleeters, Arthur Phillip Chapter. <http://arthurphillipchapter.weebly.com/exploration-of-middle-harbour-creek.html>

11. İspanyol kâşif ve fatihin, Gençlik Pınarı olarak bilinen mistik kaynak suyunu araması sonradan uydurulmuş olsa da hikâye olarak doyurucudur. Greenspan, Jesse, “Ponce de Leon Efsanesi ve Gençlik Pınarı”, “Tarih hikâyeleri.” (2 Nisan 2013). A&E Television Networks, <https://www.history.com/news/the-myth-of-ponce-de-leon-and-the-fountain-of-youth>.

12. *Creation Wiki: Yaratılış Bilimi Ansiklopedisi*’ne (Kuzeybatı Yaratılış Ağı’nın web sitesi, http://creationwiki.org/Human_longevity) göre, Yaratılış’ta çoğumuz bir zamanlar 900 yıla ulaştık, sonra ulaşamadık. Sonra çoğumuz 400’e ulaştık, sonra ulaşamadık. Sonra

çoğumuz 120'ye ulaştık, sonra ulaşamadık. Daha yakın zamanlarda, Oeppen ve Vaupel'in yazdığı gibi, "Ölüm uzmanları tekrar tekrar mevcut yaşam beklentisinin üst sınıra yakın olduğunu iddia ettiler; bu uzmanların yanıldığı defalarca kanıtlanmıştır. Çeşitli ülkelerdeki yaşam beklentisinin belirgin bir şekilde dengelenmesi, geride kalanların yetişmesine ve geride kalan liderlere bağlıdır." J. Oeppen ve J. W. Vaupel, "Broken Limits to Life Expectancy", *Science* 296, no. 5570 (10 Mayıs 2002): 1029–31.

13. Doğrulanabilir yaştan ne kastedildiğine dair bazı tartışmalar var. Daha büyük yaşta olduklarını iddia eden ve önemli kanıtlar sunan ancak doğum yıllarına ilişkin resmi, Batı tarzı kayıtlara sahip olmayan insanlar var. Her durumda, şayet varsa bile, bu insanlar milyarda birdir. Kasım 2018'de, Rus gerontolog Valery Novoselov ve matematikçi Nikolay Zak, uzun araştırmalardan sonra Jean Calment'in kızı Yvonne'un, emlak vergilerini ödemekten kaçınmak için annesi yerine kızın öldüğünü iddia ederek 1934'te Jean'ın kimliğini gasp ettiğine inandıklarını iddia etti. Tartışma devam ediyor. "Fransız Biliminsanları, Rusların Dünyanın En Yaşlı Kişisi Hakkındaki İddialarını Yalanladı". *Reuters*, (3 Ocak 2019). <https://www.reuters.com/article/us-france-oldest-woman-controversy/french-scientists-dismiss-russian-claims-over-age-of-worlds-oldest-person-idUSKCN10X145>

14. İtalyan araştırmacılar, 4.000 yaşlı insanı inceledikten sonra 105 yaşına ulaşırsanız, ölüm riskinin bir doğum gününden diğerine etkili bir şekilde azaldığını ve ölme olasılığının yaklaşık 50:50 olduğunu buldu. Barbi, E. ve diğerleri, "The Plateau of Human Mortality: Demography of Longevity Pioneers", *Science* 360, no.396 (29 Haziran 2018): 1459-61. <http://science.sciencemag.org/content/360/6396/1459>

15. Kanada'daki McGill Üniversitesi'nde genetik profesörü olan Siegfried Hekimi, "İnsanlar şu anda olduğu gibi ortalama 80 veya 90 yıl yaşıyorlarsa, o zaman çok uzun ömür 110 veya 120'ye çıkar", diyor. "Öyleyse, ortalama yaşam süresi uzamaya devam ederse bu, uzun ömürlü olanın 115 yıldan daha uzun süre yaşayacağı anlamına gelir". Park, A. "There's No Known Limit to How Long Humans Can Live, Scientists Say," *Time*, (28 Haziran 2017). <http://time.com/4835763/how-long-can-humans-live/>

16. "Yeterince gelişmiş teknoloji sihirden ayırt edilemez." "Arthur C. Clarke," Wikiquote, https://en.wikiquote.org/wiki/Arthur_C._Clarke

BİR: VIVA PRIMORDIUM

1. Damer, B. ve Deamer, D. "Dalgalı hidrotermal havuzlarda bağlantılı fazlar ve kombinatoriyal seçim: Hücresel yaşamın kökenine deneysel yaklaşımlara rehberlik edecek bir senaryo." *Life* 5, no. 1, (2015): 872-887. <https://www.mdpi.com/2075-1729/5/1/872>.
2. Kesin radyolojik ve jeolojik okumalara ve yaşamın erken kimyası ile ilgili son keşiflere göre bu, cansızın nasıl canlandırıldığının ve yaşamın nasıl korunduğunun kesin bir resmidir. M.J. Van Kranendonk, D.W. Deamer, T. Djokic. "Yeni Bulgulara Göre Dünyadaki Yaşam Denizden Değil, Sıcak Volkanik Havuzdan Geldi." *Scientific American*, (Ağustos 2017). <https://www.scientificamerican.com/article/life-on-earth-came-from-a-hot-volcanic-pool-not-the-sea-new-evidence-suggests/>
3. J.B. Iorgulescu, M. Harary, C.K. Zogg vd. "Kontrol Noktası Abluka İmmünoterapileri Çağında Melanom Beyin Metastazları İçin Geliştirilmiş Riske Göre Sağkalım: Ulusal Bir Kohorttan Sonuçlar." *Cancer Immunology Research*, 6 no. 9 (Eylül 2018): 1039-45. <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/6/9/1039.long>. Ayrica, R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, "2019 Kanser İstatistikleri" *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69, no. 1, (Ocak / Şubat 2019): 7-34. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21551>
4. Yazarlar, Aristoteles'in zamanından beri biliminsanlarının ve filozofların yaşlanmanın gizemini çözmek için zorlandıklarını yazdılar. D. Fabian ve T. Flatt, "Yaşlanmanın Evrimi" *Nature Education Knowledge* 3, no. 10, (2011): 9. <https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/the-evolution-of-aging-23651151>
5. Sibiryadan bir yarasa 41 yaşına geldiğinde dünya rekoru kırdı. R. Locke, "En yaşlı yarasa: En uzun ömürlü memeliler, insanlarda daha iyi yaşlanmanın ipuçlarını veriyor." *BATS Magazine* 24, no. 2, (2006 Yaz): 13-14. http://www.batcon.org/resources/media-education/bats-magazine/bat_article/152
6. Karayip adalarındaki küçük kertenkele kolonileri, yırtıcı hayvanların bulunmadığı adaları keşfetme eğilimindeyken, daha az maceracı hayvanlar, avcılar varken daha iyi hayatta kaldı. O. Lapiedra, T.W. Schoener, M. Leal vd. "Anole kertenkelelerinde risk alma davranışına ilişkin yırtıcı hayvan güdümlü doğal seçim." *Science* 360, no. 3692, (1 Haziran 2018): 1017-20. <http://science.sciencemag.org/content/360/6392/1017>

7. Richard Dawkins, *River Out of Eden*'da(1995), ilkel toplumların bilimde bir yeri olmadığını, çünkü ayın gökyüzüne atılan eski bir su kabağı olduğuna inandıklarını savunarak, bu noktaya çok güzel bir şekilde değinir. Dawkins, R., *River Out of Eden*. (New York: Basic Books, 1995).

8. Bu kitabın sonundaki “Nesnelerin Ölçeği” bölümüne bakınız.

9. Szilard, son yıllarını Kaliforniya, La Jolla'daki Salk Biyolojik Araştırmalar Enstitüsü'nde *fellow* olarak geçirdi. Hotel del Charro'nun arazisindeki bir bungalovda yaşadı ve 30 Mayıs 1964'te öldü.

10. R. Anderson, “Ionizing Radiation and Aging: Rejuvenating an Old Idea”, *Aging* 1, no. 11, (17 Kasım 2009): 887-902 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2815743/>

11. L.E. Orgel, “The Maintenance of the Accuracy of Protein Synthesis and Its Relevance to Ageing”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 49, no. 4, (Nisan 1963): 517-21 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC299893/>

12. Harman, yaşlanmanın kendisi kadar yaşlanmayla ilgili hastalıkların da temelde “serbest radikallerin hücre bileşenleri ve bağ dokuları üzerindeki zararlı yan saldırılarından” kaynaklandığı sonucuna vardı. Serbest radikallerin kaynağının, “hücrede oksidatif enzimler tarafından katalize edilen moleküler oksijen” ve metal izleri olduğunu söyler. D. Harman, “Yaşlanma: Serbest Radikal ve Radyasyon Kimyasına Dayanan Bir Teori”. *Journal of Gerontology*. 11, no. 3, (1 Temmuz 1956): 298–300 <https://academic.oup.com/geronj/article-abstract/11/3/298/616585?redirectedFrom=fulltext>

13. *Nutraceuticals World*, sentetik antioksidanlar için artan iştahın ve aynı zamanda maliyetlerdeki düşüşün ve yiyecek-icecek şirketlerinin artan talebinin, önümüzdeki birkaç yıl için pazar büyümesini güçlendireceğini tahmin ediyor. Küresel Antioksidan Pazarı'nın 2022'ye kadar 4,5 milyar Dolar'a ulaşması bekleniyor. “Global Antioxidants Market Expected to Reach \$4.5 Billion by 2022”, *Nutraceuticals World*, (26 Ocak 2017). http://www.nutraceuticalsworld.com/contents/view_breaking-news/2017-01-26/global-antioxidants-market-expected-to-reach-45-billion-by-2022

14. Bir içecek endüstrisi web sitesine göre, sağlık açısından faydalı içeceklere olan talebin keskin bir şekilde artması, değer verdikleri malzemeleri isteyen tüketicilerle el ele gidiyor. A. Del Buono, “Tüketicilerin Antioksidan Anlayışı Gelişiyor”, *Beverage Industry*, 16 Ocak 2018, <https://www.bevindustry.com/articles/90832-consumers-understanding-of-antioxidants-grows?v=preview>

15. I. Martincorena, J.C. Fowler, A. Wabik, vd. "Somatik Mutant Klonlar, İnsan Yemek Borusunu Yaşla Birlikte Kolonize Eder", *Science* 362, no. 6417, (23 kasım 2018): 911-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337457>
16. Yazarlar, verilerinin "oksidatif hasar/stresteki değişikliklerin farelerin uzun ömürlülüğünde rol oynadığı hipotezini ciddi şekilde sorguladığı" sonucuna varmışlardır. V.I. Pérez, A. Bokov, H. Van Remmen, vd. "Yaşlanmanın Oksidatif Stres Teorisi Öldü Mü?" *Bi-ochimica et Biophysica Acta* 1790, no. 10, (Ekim 2009): 1005-14 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789432/>
17. A. P. Gomes, N.L. Price, A.J. Ling, vd. "Azalan NAD+, Yaşlanma Sırasında Nükleer-Mitokondriyal İletişimi Bozan Psödohipoksik Duruma Neden Olur". *Cell* 155, no. 7, (19 Aralık 2013): 1624-38 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360282>
18. W. Lanouette, B. Silard, *Genius in the Shadows: A Biography of Leo Szilard: The Man Behind the Bomb.* (New York: (New York: Skyhorse Publishing, 1992).
19. NIH bilgi formuna göre, "bir yetiştikenden alınan bir hücreden oluşturulan klonlar, zaten normalden daha kısa olan kromozomlara sahip olabilir ve bu da klon hücrelerini daha kısa bir yaşam süresine mahkûm edebilir". "Klonlama", Ulusal İnsan Genomu Araştırma Kurumu, 21 Mart 2017. <https://www.genome.gov/25020028/cloning-fact-sheet/>
20. Klonlanmış koyun Dolly ile ilgili tartışmalarda, cevaplanması zor olan şey, bir yetişkin hücresinden klonlandığında, doğum anında hayvanın kaç yaşında olduğuydu. "The Conversation" sitesindeki bir yazara göre cevap, Dolly ile aynı hücreden doğan diğer klonların normal yaşam süreleri yaşadıklarıydı. "Yeni Dolly'ler şimdi bize, eğer herhangi bir yaştaki bir hayvandan bir hücre alır ve onun çekirdeğini döllenmemiş olgun bir yumurtaya koyarsak, yaşam süresi tamamen yenilenmiş olarak doğmuş bir bireye sahip olabileceğimizi söylüyor". J. Cibell, "Koyun Dolly'den Daha Fazla Dersler: Bir Klon Gerçekten Sıfır Yaşında Mı Doğar?" *The Conversation*, 17 Şubat 2017. <https://theconversation.com/more-lessons-from-dolly-the-sheep-is-a-clone-really-born-at-age-zero-73031>
21. Bazı klonlanmış hayvanlar, türlerinin normal yaşlanma oranlarına uysa da bu, şimdiye kadar toplanan büyük ölçüde anekdot niteliğindeki kanıtların ötesine geçmek için daha fazla analiz ya-

pılması gereken bir alandır. J.P. Burgstaller ve G. Berm, "Klonlanmış Hayvanların Yaşlanması: Bir Mini İnceleme." *Gerontology* 63, no. 5, (Ağustos 2017): 417-25. <https://www.karger.com/Article/Full-Text/452444>

22. Bath Üniversitesi araştırmacıları, klonlanmış farelerde, kromozomların uçlarını koruyan telomerlerin, birbirini izleyen nesillerde şaşırtıcı bir şekilde biraz daha uzun olduğunu ve erken yaşlanmaya dair hiçbir kanıt göstermediğini buldular. T. Wakayama, Y. Shin-kai, K.L.K. Tamashiro, vd. "Yaşlanma: Farelerin Altı Nesil Klonlanması", *Nature* 407, (21 Eylül 2000): 318-319. Ayrıca, "Farklı çalışmalarda bildirilen telomerlerin uzunluğuna rağmen çoğu klon normal yaşıyor gibi görünüyor. Aslında, şimdiye kadar üretilen ilk sığır klonları canlı, sağlıklı ve Ocak 2008 itibarıyla 10 yaşında". "Klonlama ile İlgili Efsaneler", ABD Gıda ve İlaç Dairesi, (29 Ağustos 2018) <https://www.fda.gov/animalveterinary/safetyhealth/animalcloning/ucm055512.htm>

23. Yazarlar, Hırvatistan'daki bir Neandertal kemiğinde, daha önce düşünüldenden daha eski hayatta kalma tarihlerini ortaya çıkaran mitokondriyal DNA keşfettiler. T. Deviese, I. Karavanie, D. Comeskey, vd. "Vindja Mağarası Nölgesinden Neandertal Kalıntılarının Doğrudan Tarihlenmesi ve Orta-Üst Paleolitik Geçiş İçin Çıkarımlar." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, No. 40, (3 EKim 2017): 10606-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874524>

24. A.S. Adikesevan, "Yeni doğmuş bir bebekte yaklaşık 26.000.000.000 hücre var. Bir yetişkin ise bebeğinkinin $1,9 \times 10^3$ katı ücreye sahiptir. Erişkin kaç tane hücreye sahiptir?" Socratic, (26 Ocak 2017) <https://socratic.org/questions/a-newborn-baby-has-about-26-000-000-000-cells-an-adult-has-about-1-9-10-3-times->

25. C.B. Brachman, J.M. Sherman, S.E. Devine, vd. "Bakterilerden insanlara korunan SIR2 gen ailesi, susturma, hücre döngüsü ilerlemesi ve kromozom stabilitesinde işlev görür." *Genes & Development* 9, no. 23, (1 Aralık 1995): 2888-905. <https://genesdev.cshlp.org/content/9/23/2888-902>. Ayrıca, X. Bi, Q. Yu, J.J. Sandmeier, Z. Elizondo "Büyüme Isısı ile Mayada Transkripsiyonel Susturmanın Düzenlenmesi", *Journal of Molecular Biology* 34, No. 4, (3 Aralık 2004): 893-905. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15544800>

26. Şimdiye kadar okuduğum en ilginç ve önemli makalelerden biri. C.E. Shannon, "İletişimin Matematiksel Teorisi." *Bell System*

Technical Journal 27, no. 3, (Temmuz 1948): 379-423 ve 27, no. 4, (Ekim 1948): 623-66. <http://math.harvard.edu/ctm/home/text/others/shannon/entropy/entropy.pdf>

27. Yazarlar tarafından yapılan araştırmalar, kanser hücrelerinde mTORC1 sinyalinin “endojen DNA hasarını baskılayarak hayatta kalmayı artırdığını ve CHK1’in düzenlenmesi yoluyla hücre kaderini kontrol edebileceğini” gösterdi. X. Zhou, W. Liu, X. Hu, vd. “mTOR tarafından CHK1’in düzenlenmesi, kanser hücrelerinin DNA hasar bariyerinden kaçınmasına katkıda bulunur”. *Nature Scientific Reports*, (8 Mayıs 2017). <https://www.nature.com/articles/s41598-017-01729-w>. Ayrıca, D.M. Sabatini, “Yirmi beş yıllık mTOR: Besinlerden büyüme ile olan bağı ortaya çıkarmak”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, no. 45, (7 Kasım 2017): 11818-25 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5692607/>

28. E.J. Calabrese, “Hormez: Biyolojide Temel Bir Kavram”, *Microbial Cell* 1, no. 5, (5 Mayıs 2014): 145-49 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354598/>

İKİ: ÇILGIN PİYANİST

1. Önceki tahmin olan yaklaşık yarısına kıyasla, insan genomunun %69’a kadarı mükerrerdır veya endojen viral DNA tekrarlarından türetilmiş olabilir. A.P. de Koenig, W. Gu, T.A. Castoe, vd “Tekrarlayan Öğeler İnsan Genomunun Üçte İkisinden Fazlasını İçerebilir.” *PLOS Genetics* 7, no.12, (7 Aralık 2011). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228813/>.

2. İnsan genomunun sekanslanması söz konusu olduğunda *tamamlanmış* kelimesiyle ne demek istiyoruz? 2000’lerin başında düşündüğümüzden daha fazla olduğu ortaya çıktı. Daha önce işlevsel olmadığı düşünülen genom bölgelerinin artık kanser, otizm ve yaşlanmada rolü olduğu düşünülüyor. S. Begley, “Psst, insan genomu hiçbir zaman tam olarak dizilenmedi. Bazı biliminsanları yapılması gerektiğini söylüyor”, *STAT*, 20 Haziran 2017 <https://www.statnews.com/2017/06/20/human-genome-not-fully-sequenced/>

3. Merkez, 1960’lardan başlayarak, her üç veya dört yılda bir *Saccharomyces cerevisiae* suşlarının bir kataloğunu yayınlamaktadır. R.K. Mortimer, “Maya Genetik Stok Merkezi”. Grantome, 1998. <http://grantome.com/grant/NIH/P40-RR004231-10S1>

4. Maya araştırmacılarının ilginç isimleri var. John Johnston ve danışmanım Dick Dickinson bunlardan sadece ikisi.

5. 2016 yılında Dr. Yoshinori Ohsumi, mayada otofaji üzerine yaptığı çalışmalardan dolayı Fizyoloji/Tıp dalında Nobel Ödülü'nü kazandı. Bu, hücrelerin zor zamanlarda kendilerinin kritik olmayan kısımlarını sindirerek yok oluşu engellediği yerdir. B. Starr, "Maya çalışması İçin Nobel Ödülü. Yine!" Stanford Üniversitesi (3 Ekim 2016). <https://www.yeastgenome.org/blog/a-nobel-prize-for-work-in-yeast-again>

6. Dawes'in akademik ve hücre biyolojisi araştırmaları dünyasındaki deneyimleriyle ilgili keyifli turu, kırk yılı aşkın bir süredir maya araştırmalarına yapılan olağanüstü bir yolculuğun canlandırıcı, doğrudan ve kişisel bir açıklamasıdır. I. Dawes, "Ian Dawes - Üçüncü Papa - Araştırmacı Olduğu İçin Şanslı", *Fems Yeast Research* 6, no. 4, (Haziran 2016). <https://academic.oup.com/femsyr/article/16/4/fow040/2680350>

7. Ayrıca zor yoldan, mayalı biradan bol miktarda içmemem gerektiğini öğrendim.

8. Bundan sonraki dört yıl boyunca, Profesör Melton'a yeni yıl için bir şişe kırmızı şarap gönderdim, sırf hayatımı değiştirdiği için teşekkür etmek için. Hiçbirini kabul etmedi ya da bana gülümsemedi, ya ödül sahibinin yapması gerekenin bu olmadığını düşündüğü ya da çok mahrem biri olduğu için. En azından minnettar olduğumu biliyordu. Kırmızı şarap seçimi, bu gıda maddesi kariyerimi dokuz yıl sonra ikinci kez ilerletmeme yardımcı olduğu için ironik oldu.

9. C.E. Yu, J. Oshima, Y.H. Fu, vd. "Werner sendromu geninin pozisyonel klonlaması", *Science* 27, no. 5259 (12 Nisan 1996): 258-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602509>

10. *SIR2*, "sessiz bilgi düzenleyici 2" anlamına gelir. *SIR2* büyük harflerle ve italik yazıldığında gen anlamına gelir. Sir2 şeklinde yazıldığında proteini ifade eder.

11. 1997'nin sonlarında yayınlanan bir makalede, ERC'lerin rDNA çemberlerinin- yaşlanmaya nasıl neden olduğunu ve maya hücrelerinin ömrünü kısalttığını gösterdim. D.A. Sinclair, ve L. Guarente, "Ekstrakromozomal rDNA çemberleri, mayada yaşlanmanın bir nedeni", *Cell* 91, no. 7, (26 Aralık 1997): 1033-42 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428525>

12. Epigenomu düşünürken bir hücrenin yazılımı olarak algılayabilirsiniz. Aynı şekilde, dijital dosyalar bir telefonun belleğinde

depolanır ve yazılım bir telefonu bir saate, takvime veya müzik çalara dönüştürmek için birler ve sıfırları kullanır. Bir hücrenin bilgileri A, T, G ve C'ler olarak depolanır ve epigenom, bir maya hücresini erkek veya dişi olmaya yönlendirmek veya bir memeli hücresini bir sinire, deri hücresine veya bir yumurtaya dönüştürmek için bu harfleri kullanır.

13. Bu benzetmeyi kullanan ilk kişi ben değilim. Bulabildiğim piyano metaforunun en eski kullanımlarından biri, 2007'de epigenetik üzerine bir Nova ScienceNOW programına eşlik etmeyi amaçlayan bir çalışma kılavuzundan geldi. "Nova Science NOW: Epigenetik" PBS. http://www.pbs.org/wgbh/nova/education/viewing/3411_02_nsn.html

14. C.A. Makarewich, ve E.N. Olson, "MikropeptitMmadenciliği", *Trends in Cell Biology* 27, no. 9, (27 Eylül 2017): 685-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528987>

15. D.C. Dolinoy, "Agouti fare modeli: Fetal epigenom üzerindeki beslenme ve çevresel değişiklikler için epigenetik bir biyosensör", *Nutrition Reviews* 66, ek 1, (Ağustos 2008): S7-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822875/>

16. Karakter olarak ne kadar dışa dönükseniz, yaşam süreniz o kadar uzun olurken belki de şaşırtıcı olmayan bir şekilde kötümserlerin ve psikotiklerin ölüm riskinde önemli artışlar görülüyor. Bu sonuçlar, kişilik ve yaşam süresi arasındaki ilişkiye genetik etkiler prizmasından bakan 50 yaş ve üstü 3752 ikiz üzerinde yapılan bir araştırmadan çıkarılmıştır. M.A. Mosing, S.E. Medland, A. McRae, vd. "Yaşam süresi ve bunun kişilikle ilişkisi üzerindeki genetik etkiler: Yaşlanan ikizlerden oluşan bir örneklemin 16 yıllık takip çalışması", *Psychosomatic Medicine* 74, no. 1, (Ocak 2012): 16-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155943>. Ayrıca, yazarlar, çoklu Avrupa ikiz kayıtlarını kullanarak aşırı uzun ömür tanımlarını değerlendiriyorlar. A. Skytthe, N.L. Pedersen, J. Kaprio, vd. "GenomEutwin'de uzun yaşam çalışmaları", *Twin Research* 6, no. 5, (Ekim 2003): 448-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624729>

17. Bir buluş anydı, maya hücrelerinin neden yaşlandığını keşfetmek. Ribozomal DNA'nın çok sargılı çemberleri maya kromozomunu sıkıştırır ve maya bölünürken birikerek Sir2 enzimini cinsiyet ve üreme için genleri kontrol eden ana rolünden uzaklaştırır. D.A. Sinclair ve L. Guarente, "Ekstrakromozomal rDNA çemberleri - Mayalarda yaşlanmanın nedeni", *Cell* 91, (26 Aralık 1997): 1033-42

18. D.A. Sinclair, K. Mills ve L. Guarente, "Maya SGS1 mutantlarında hızlandırılmış yaşlanma ve nükleolar parçalanma", *Science* 277, no. 5330, (29 Ağustos 1997): 1313-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271578>

19. D.A. Sinclair ve L. Guarente, "Ekstrakromozomal rDNA çemberleri - Mayada yaşlanmanın nedeni."

20. K.D. Mills, D.A. Sinclair, L. Guarente, "Sir3 susturma proteininin telomerlerden DNA çift sarmallı kırılmalara MEC1'e bağlı yeniden dağıtımı", *Cell* 97, no. 5, (28 Mayıs 1999): 609-20 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367890>

21. Sinclair, Mills ve Guarente, "Maya SGS1 mutantlarında hızlandırılmış yaşlanma ve nükleolar parçalanma."

22. P. Oberdoerffer, S. Michan, M. McVay, vd. "SIRT1'in Kromatin Üzerindeki Yeniden Dağıtımı Genomik Stabilitiyi Teşvik Ediyor Ancak Yaşlanma Sırasında Gen İfadesini Değiştiriyor", *Cell* 135, no. 5, (28 Kasım 2008): 907-18. [https://www.cell.com/cell/full-text/S0092-8674\(08\)01317-2](https://www.cell.com/cell/full-text/S0092-8674(08)01317-2). Ayrıca, Z. Mao, C. Hine, X. Tian, vd. "SIRT6, PARP1'i aktive ederek stres altında DNA onarımını destekliyor", *Science* 332, no. 6036 (Haziran 2011):1443-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680843>

23. A. Ianni, S. Hoelper, M. Krueger, vd. "Sirt7, DNMT1 ve Sirt1'in işe alınması yoluyla rDNA heterokromatini stabilize eder", *Biochemical and Biophysical Research Communications* 492, no.3, (21 Ekim 2017): 434-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28842251/>

24. Yazarlar, SIRT7'nin rDNA'nın kararsızlığına karşı korumada, insan hücrelerinin ölümüne karşı da nasıl güvence sağladığını gösteriyor. S. Paredes, M. Angulo-Ibanez, L. Tasselli, vd. "Epigenetik düzenleyici SIRT7, ribozomal DNA kararsızlığının neden olduğu memeli hücresel yaşlanmasına karşı koruma sağlar", *Journal of Biological Chemistry* 293, (13 Temmuz 2018): 11242-50. <http://www.jbc.org/content/293/28/11242>

25. Oberdoerffer, vd. "SIRT1'in Kromatin Üzerindeki Yeniden Dağıtımı Genomik Stabilitiyi Teşvik Ediyor Ancak Yaşlanma Sırasında Gen İfadesini Değiştiriyor".

26. M.W. McBurney, X. Yang, K. Jardine vd. "Memeli SIR2 proteininin embriyogenez ve gametogenezde rolü vardır", *Molecular and Cellular Biology* 23, no.1, (23 Ocak 2003): 38-54. <https://mcb.asm.org/content/23/1/38.long>

27. R.H. Wang, K. Sengupta, L. Cuiling, vd. "SIRT1 mutant farelerde bozulmuş DNA hasarı tepkisi, genom dengesizliği ve tümörjenenez", *Cancer Cell* 14, no.4, (7 Ekim 2008): 312-23 [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(08\)00294-8](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(08)00294-8)
28. R. Mostoslavsky, K.F. Chua, D.B. Lombard, vd. "Memeli SIRT6 yokluğunda görülen, genomik kararsızlık ve yaşlanma benzeri fenotip", *Cell* 124 (27 Ocak 2006): 315-29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.044>
29. Tedaviler henüz bilinmeyen nedenlerden dolayı erkek farelerde daha iyi sonuç veriyor ancak İsrail'deki Bar-Ilan Üniversitesi'nden eski postdoktora öğrencim Haim Cohen, transgenik bir fare türüne verilen en iyi isim için ödül kazandı: MUSA A. Satoh, C.S. Bracey, N. Rensing, vd. "Sirt1, DMH ve LH'de Nk2 Homeobox 1'in düzenlenmesi yoluyla farelerde yaşam süresini uzatır ve yaşlanmayı geciktirir," *Cell Metabolism* 18, no. 3, (3 Eylül 2013): 416-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794712>
30. *SIR2*'yi büyük harflerle ve italik olarak yazdığımızda gen anlamına gelir. Sir2 yazarsak genin kodladığı proteini ifade eder.
31. Çiftleşme tipi genlerin açılmasına izin vermeyerek ilave *SIR2* kopyalarına sahip mayanın homolog rekombinasyonla daha az verimli DNA onarımına sahip olması mümkündür; bu, çiftleşmeyi önlemenin yanı sıra açıldığında çiftleşme tipi genlerin de yaptığı şeydir. Bunun test edilmesi gerekiyor. Ama en azından güvenli laboratuvar koşullarında hücreler mükemmel şekilde büyüyor.
32. M.G.L. Baillie, *A Slice Through Time: Dendrochronology and Precision Dating*, (Londra: Routledge, 1995).
33. *Yaşam Döngüsü* eşyazarım Matthew LaPlante, kıl kozalaklarıyla birlikte, hayalet köpekbaklıkları ve fillerden böceklerle ve mikrobakterilere kadar bitki ve hayvanlara ilişkin anlayışımızın sınırlarını tanımlayan biyolojinin çok çeşitli aykırılıklarına göz atıyor. M.D. LaPlante, *Superlative: The Biology of Extremes*. (Dallas: BenBella Books, 2019)
34. Araştırmacılar, yıllık sürgün büyümesinde sürekli artan bir düşüş aramak için çeşitli yaşlardaki ağaçları karşılaştırdıklarında, "yaşla ilgili istatistiksel olarak önemli bir farklılık" bulamadılar. R.M. Lanner ve K.F. Connor, "Bristlecone çamı yaşlanır mı?" *Experimental Gerontology* 36, no. 4-6, (Nisan 2001): 675-85. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556500002345?via%3Dihub>

35. Daf-2 genindeki mutasyonları inceleyen araştırmacılar, dikkate değer bir keşifte bulundular: Herhangi bir canlının bildirilen en uzun yaşam süresinden daha uzun, yani iki kat daha uzun bir yaşam. Bu, iki genin, Daf-2 ve Daf-16'nın katılımına dayanıyordu ve yaşamın nasıl uzatılacağını anlamaya yeni kapılar açtı. C. Kenyon, J. Chang, E. Gensch, vd. "Vahşi tipten iki kat daha uzun yaşayan bir *C. elegans* mutanıt", *Nature* 336, (2 Aralık 1993): 461-64, <https://www.nature.com/articles/366461a0>. Ayrıca, F. Wang, C.H. Chan, K. Chen, vd. "FOXO3'ün SIRT1 veya SIRT2 tarafından deasetilasyonu, Skp2 aracılı FOXO3 her yerde bulunmasına ve bozulmaya yol açar", *Oncogene* 31, No. 12, (22 Mart 2012): 1546-57. <https://www.nature.com/articles/onc2011347>

36. Neden genlerin genellikle çeşitli isimleri vardır? Genetik tıpkı herhangi bir dil gibidir. Kelimeler tarihin yankılarını içerir. Maya hücresinin veya bir yuvarlak solucanının veya bir insanın tüm genomunu bilmek, çeyrek asırdan daha kısa bir süre önce hayallerin malzemesiydi. Şimdi, tabii ki genomumu, sadece bir günde USB boyutunda bir sekanslayıcıda dizileyebilirim. Ben öğrenciyken, genlere, mutajenik kimyasallarla oluşturacağımız mutantın özelliklerine göre bir isim verilirdi. Tipik olarak, isim verirken bir gen ile ilgili bildiğimiz tek şey, onun özel bir kromozomdaki kaba konumuydu. Ancak daha sonra uzak kuzenleri tespit edildi.

37. A. Brunet, L.B. Sweeney, J.F. Sturgill, vd. "FOXO transkripsiyon faktörlerinin SIRT1 deasetilaz tarafından strese bağlı regülasyonu", *Science* 303, no. 5666, (24 Mart 2004): 2011-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976264>

38. O. Medvedik, D.W. Lamming, K.D. Kim, ve D.A. Sinclair. "MSN2 ve MSN4, *Saccharomyces cerevisiae*'de Kalori Kısıtlaması ve TOR'u Sirtuin Aracılı Yaşam Süresinin Uzatılmasına Bağlar", *PLOS Biology*, (2 Ekim 2007). <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0050261>

39. Yazarlar, FOXO3 ile insanlarda uzun ömürlülüğü ilişkilendiren ikna edici kanıtlar buldular. L. Sun, C. Hu, C. Zheng, vd. "FOXO3 varyantları, Güney Çin'deki Kızıl Nehir havzasında yaşayanlarda uzun yaşamı destekler: Bir vaka kontrol çalışması ve meta-analiz", *Nature Scientific Reports*, (27 Nisan 2015). <https://www.nature.com/articles/srep09852>

40. H. Bae, A. Gurinovitch, A. Malonivi, vd. "FOXO3 Polimorfizmlerinin Yüz Yaşına Kadar Yaşamış Dört Kişilik Çalışmada

Aşırı Uzun Ömür Üzerindeki Etkileri.” *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 73, no. 11, (8 Ekim 2018): 1437-47. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/73/11/1439/3872296>

41. Birçok çalışmaya göre, eğer orta yaşta kendini egzersize adanmış biriyseniz veya ellili yaşlarında bir sporcuysanız, o zaman kalbinizin çok daha genç birininkine benzeme olasılığı yüksektir. Egzersiz yapmayan ofis çalışanı veya nadiren spor salonuna giden veya sokaklarda koşan biri için böyle değil. Yine de net olmayan şey, orta yaşlı yıllarınızda agresif bir egzersiz programına başlamanın, hareketsiz bir yaşam tarzının kalbin işleyişi ve yapısı üzerindeki etkilerini tersine çevirip çeviremeyeceğiydi. G. Reynolds, “Egzersiz Yaşlanan Kalbi Daha Genç Hâle Getiriyor”, *New York Times*, (25 Temmuz 2018). <https://www.nytimes.com/2018/07/25/well/exercise-makes-the-aging-heart-more-youthful.html>

42. “Bu bulgularda organlara ve dokulara kan akışını iyileştirdiği, insan performansını artırdığı ve yaşlılarda hareketli bir yaşamı geri döndürdüğü ile ilgili işaretler var.” A. Das, G.X. Huang, M.S. Bonkowski, vd. “Endotelial NAD⁺ -H₂S Sinyal Ağıının Bozulması, Vasküler Yaşlanmanın Tersine Çevrilebilir Bir Nedenidir”, *Cell* 173, no. 1, (22 Mart 2018): 74-89, [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30152-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30152-1.pdf)

ÜÇ: KÖRLÜK

1. F. Bacon, *Of the Proficiency and Advancement of Learning, Divine and Human*. (Oxford, İngiltere: Leon Lichfield, 1605). Bu kitabın bir orijinali, eşim Sandra’dan bir armağan olarak evimizin kütüphanesinde duruyor.

2. C. Kenyon, J. Chang, E. Gensch, vd. “Vahşi tipinden iki kat daha uzun yaşayan bir *C. elegans* mutanı”, *Nature* 366, No. 6454, (2 Aralık 1993): 461-64. <https://www.nature.com/articles/366461a0>

3. L. Partridge, ve P.H. Harvey, “Nematodlar arasında Methuselah”, *Nature* 366, no. 6454, (2 Aralık 1993): 404-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8247143>

4. “Yavaşlatılmış yaşlanmanın,” diye yazıyordu Gems, “trajik bir kaçınılmazlık unsuru var: Sağlığa olan faydaları, bizi, insan toplumunun ve hatta insan doğasının dönüşmesi ihtimaline rağmen onu sürdürmeye zorluyor.” D. Gems, “Trajedi ve Keyif: Yavaşlatılmış Yaşlanmanın Etiği”, *Philosophical Transactions of the Royal Society*

B: *Biological Sciences* 366 (12 Ocak 2011): 108-12. <http://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rstb.2010.0288>

5. "Bugs Bunny'nin eski bir arabayı sürdüğü ve aniden parçalanana, her cıvatası fırlayan ve son jant kapağının durana kadar daire çizerek ses çıkardığı çizgi filmi biliyor musunuz?" diye yazmıştı 2010'da *Washington Post* muhabiri David Brown. "Bazı insanlar da böyle ölüyor. Sorun, bunun için iyi bir isim olmaması." D. Brown, "Yaşlılığı ölüm nedeni olarak geri getirmenin zamanı geldi mi?" *Washington Post* (17 Eylül 2010). <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2010/09/17/AR2010091703823.html?sid=ST2010091705724>

6. Chris Weller, *Medical Daily*'de "İnsanlar gerçekten yaşlılıktan ölmüyor," diye yazdı. "Altta başka şeyler yatıyor olsa gerek". C. Weller, "İnsanlar gerçekten yaşlılıktan ölebilir mi?" *Medical Daily*, 21 Ocak 2015), <http://www.medicaldaily.com/can-people-really-die-old-age-318528>

7. B. Gompertz, "İnsan Ölüm Hızı Yasasını İfade Eden İşlevin Doğası ve Yaşamın Olası Durumlarının Değerini Belirlemenin Yeni Bir Biçimi Üzerine", *Philosophical Transactions of the Royal Society* 115, (1 Ocak 1825): 513-585. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstl.1825.0026>

8. D.A. Sinclair, ve L. Guarente, "Ekstrakromozomal rDNA çemberleri - Mayada yaşlanmanın nedeni", *Cell* 91, no. 7, (27 Aralık 1997): 1033-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428525>

9. Dünya Bankası, küresel nüfus tahminleri ve diğer kaynaklar arasından derlenen nüfus sayım raporlarından, 2016'da sonlanan 56 senelik bir dönemde yaşam beklentisinin 52'den 72'ye çıktığını gösteren bir şema yayınladı. "Doğumda beklenen yaşam süresi, toplam (yıl)" Dünya Bankası, <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>

10. SERPINA1 mutasyonunu annemden miras aldım. Hiç sigara içmemiş olsam da ciddi hava kirliliğine sahip bir yeri ziyaret ettiğimde nefes almakta zorlanıyorum. Bu bilgilerle donanmış olarak, mümkün olduğunda tozu ve diğer kirlleticileri solumaktan kaçınıyorum. Önceki nesillerin sahip olmadığı bir deneyim olan hücrelerimin her birinin içindeki genetik talimatları bilerek kendimi güçlendirilmiş hissediyorum.

11. A.M. Binder, C. Corvalan, V. Mericq, vd. "Epigenetik saatin daha hızlı çalışması, kızlarda daha hızlı ergenlik gelişimi ile ilişkilidir," *Epigenetics* 13, no. 1, (15 Şubat 2018): 85-94. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2017.1414127>

12. Kadınlar 65 yaş üstü kalça kırıklarına daha yatkındır ve ana ölüm nedenleri sepsistir. Araştırmacılar, sepsisi kötü tıbbi bakım, aile desteği eksikliği ve bunama ile ilişkilendirdiler. “Zaman açısından bakıldığında, ölüm oranı ilk altı ayda 10 ölümlle (%50) daha yüksek bulundu. İlk yıl içinde altı ölüm (%30) görüldü.” J. Negrete-Corona, J.C. Alvarano-Soriano ve L.A. Reyes-Santiago, “65 yaş üstü hastalarda ölüm risk faktörü olarak kalça kırığı. Vaka kontrollü çalışma,” *Acta Ortopédica Mexicana*. 28, no. 6, (Kasım-Aralık 2014): 352-62 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016287>. (İspanyolcası: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2014/Or146c.pdf>)

13. Diyabet nedeniyle ayağı ampute olan hastaların yaklaşık %74’ü ameliyattan sonraki beş yıl içinde ölüyor. Yazarlar, konuya hem doktorlar hem de hastalar tarafından daha agresif bir şekilde odaklanması gerektiğini savunuyorlar. “Yeni başlayan diyabetik ayak ülserleri, önemli ölçüde artan mortalite için bir belirteç olarak düşünülmeli ve yerel, sistematik ve psikolojik yönden agresif bir şekilde yönetilmelidir.” J.M. Robbins, G. Strauss, D. Aron, vd. “Mortalite oranları ve diyabetik ayak ülserleri: Diyabetik ayak ülseri olan hastalara ölüm riskini bildirmenin zamanı geldi mi?” *Journal of the American Podiatric Medical Association* 98, no. 6, (Kasım-Aralık 2008): 489-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017860>

14. Beklenenin aksine tıbbi şeytanla bir anlaşma mı yaptık? Olshanksy kesinlikle böyle düşünüyor ve insanın uzun yaşam ve sağlık arayışını, Faust’un Mefisto ile yaptığı tehlikeli anlaşmanın karanlık anlatımıyla karşılaştırıyor. “Halk sağlığı uygulamalarının sağlıklı yaşam konusunu olabildiğince fazla teşvik etmesi, biyolojimizin insan vücuduna genetik olarak dayattığı sabit özelliklerinin sınır ötesine koşmasını mümkün kılıyor.” S.J. Olshanksy, “Sağlığın Geleceği”, *Journal of the American Geriatrics Society* 66, no. 1, (5 Aralık 2017): 195-97, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgs.15167>

15. Rakamlar gerçekten şaşırtıcı: CDC Vakfı’na göre yılda 800.000’e yakın Amerikalı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamını kaybediyor, kardiyovasküler sorunlarla ilgili tıbbi maliyetlerin 2030 yılına kadar 818 milyar Dolar’ı aşması ve üretkenlik kaybı maliyetlerinin 275 milyar doların üzerinde olması bekleniyor. “Kalp hastalığı ve inme, Amerika’ya tıbbi harcamalarda ve üretkenlik kaybında günde yaklaşık 1 milyar Dolar’a mal oluyor”. CDC Vakfı, (29 Nisan 2015). <https://www.cdcfoundation.org/pr/2015/heart-disease-and-stroke-cost-america-nearly-1-billion-day-medical-costs-lost-productivity>

16. Hastalığı olanların tedavileri ömürlerini uzattıkça, toplumda ki hastalık miktarı da artmıştır. Yazar, bu durumun insan sağlığını artırmanın tek yolunun “yaşlanmayı geciktirmek” veya hastalık ve engellilikle sonuçlanan fizyolojik değişimi geciktirmek olacağı anlamına geldiğini ileri sürüyor. Bilimsel yeniliklerin yanı sıra, sosyo-ekonomik eşitsizliklerde, yaşam tarzı ve davranışlardaki iyileşmeler, hem sağlığın hem de yaşam süresinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. E.M. Crimmins, “Yaşam süresi ve sağlıklı yaşam süresi: Geçmiş, şimdiki zaman ve vaatler”, *Gerontologist* 55, no. 6, (Aralık 2015): 901-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861644/>

17. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, “Sağlıklı yaşamdan kaybedilmiş bir yıl, bir DALY olarak kabul edilebilir. Nüfustaki bu DALY’lerin toplamı veya hastalık yükü, mevcut sağlık durumu ile tüm nüfusun hastalık ve engellilik olmadan ileri yaşlara kadar yaşadığı ideal bir sağlık durumu arasındaki farkın bir ölçümü olarak düşünülebilir”. “Ölçütler: Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (DALY)”, Dünya Sağlık Örgütü, https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en

18. Ve o yaştaki hemen herkes hayatının önemli bir bölümünü doktoru ziyaret ile geçiriyor. *The BMJ* tarafından 2009 yılında yayınlanan araştırmaya göre, 85 yaşındakilerin %94’ü son bir yıl içinde bir doktorla temas kurdu ve her 10 kişiden biri hastane bakımı aldı. J. Collerton, K. Davies, C. Jagger, vd. “85 yaşındakilerde sağlık ve hastalık: Newcastle 85+ kohort çalışmasının temel bulguları”, *British Medical Journal*, (23 Aralık 2009). <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b4904>

19. Bir tümörün gelişmesi için genetik ve epigenetik yaşlanmanın gerekli olma olasılığını “geronkojenez” olarak adlandırdık ve bu, neden genç insanlarda aşırı güneşe maruz kaldıktan sonra bile tümörlerin oluşmadığını, yaşamın ilerleyen dönemlerinde güneşten kaçsanız bile DNA hasarının tümöre dönüşmesinin çoğu zaman onlarca yıl sürdüğünü ve neden kanserlerin genellikle olağandışı bir metabolizması olduğunu (adını Otto Warburg’dan alır) açıklar. Bu metabolizma, aynı yaşlı hücrelerin metabolizması gibi, doğru- dan glukoz tüketir, mitokondriyal aktiviteyi azaltır ve enerji oluşturmak için daha az oksijen kullanır.

20. Dünya Sağlık Örgütü’nün “Küresel Tütün Kontrolünün Durumu”, raporuna göre, (2008). http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_global_control_2008.pdf

21. R. A. Miller, "Extending Life: Scientific Prospects and Political Obstacles", *Milbank Quarterly* 80, no. 1, (Mart 2002): 155-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690099/>. Ayrıca, yeniden çizilen grafiğin alındığı kaynak: D.L. Hoyert, K.D. Kochanek, and S.L. Murphy, "Deaths: Final Data for 1997", *National Vital Statistics Report* 47, no. 19, (30 Haziran 1999): 1-104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10410536>
22. Yazarlar, dört yıl sonra bir kez daha tekrarlanan 593 kişiyle yapılan bir anketi kullanarak yaşlanma sürecini şekillendirmede "özel yaşın" (yani bir bireyin biyolojik yaşının aksine ne kadar yaşlı hissettiği anlamına gelir) rolünü araştırdılar. A.E. Kornadt, T.M. Hess, P. Voss, ve K. Rothermund, "Yaşam süresi boyunca özel yaş: Farklılaştırılmış, boylamsal bir yaklaşım", *Journals of Gerontology: Psychological Sciences* 73, no. 5, (1 Haziran 2018): 767-777. <http://europemc.org/abstract/med/27334638>
23. "David A. Sinclair'ın geçmişteki ve şimdiki danışmanlık rolleri, kurul pozisyonları, fon kaynakları, lisanslı buluşları, yatırımları, finanse ettiği projeler ve davetli olduğu konuşmalar", Sinclair Laboratuvarı, Harvard Tıp Fakültesi, (15 Kasım 2018). <https://genetics.med.harvard.edu/sinclair-test/people/sinclair-other.php>

DÖRT: UZUN YAŞAM İÇİN TAM ZAMANI

1. Clara adında bir kızı olduğuna göre, eşi Veronica ile en azından bir kez daha seks yapmış. L. Cornaro, *Sure and Certain Methods of Attaining a Long and Healthful Life: With Means of Correcting a Bad Constitution*, &c. <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=dul.ark:/13960/t0dv2fm86;view=1up;seq=1>
2. Başka çeviriler de var. Bu çeviri, 1903'te William F. Butner'ın Milwaukee'de yayımladığı versiyon.
3. Yazarlar tarafından alıntılanan bir araştırmacıya göre, insan ömrü açısından ölçülen üç yaşındaki bir sıçan insanda 90 yaşına denk gelecektir. 6 haftalıktan itibaren deneysel bir diyetle yetiştirilen farelerden biri 40 aya kadar yaşarken normal diyetle yetiştirilen farelerin en çok yaşayanı 34 aya ulaştı ki "Kolonimizdeki sıçanların üçte birinden daha azının iki yaşından fazla yaşaması bekleniyordu". T.B. Osborne, L.B. Mendel ve E.L. Ferry, vd. "Büyüme gecikmesinin sıçanların üreme dönemine ve yaşam süresine etkisi", *Science* 45, no. 1160, (23 Mart 1917): 294-95. <http://science.sciencemag.org/content/45/1160/294>

4. I. Bjedov, J.M. Toivonen, F. Kerr, vd. "Rapamisin'in meyve sineği *Drosophila melanogaster*'da yaşamı uzatma mekanizmaları", *Cell Metabolism* 11, no. 1, (6 Ocak 2010): 35-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824086/>

5. Kagawa'nın, batı diyetlerinin Japonlar üzerindeki etkilerine ilişkin bulguları arasında gıda tüketimi Amerikalılar veya Avrupalılardan çok daha az olmasına rağmen kolon ve akciğer kanserinde önemli artış, mide ve rahim kanserlerinde düşüş vardı. Okinawa sakinlerine baktığında, "en düşük toplam enerjiye, şekere, tuza ve en küçük fiziğe sahiplerdi ancak sağlıklı bir ömre ve en yüksek asırlık yaşam oranına sahiplerdi." Y. Kagawa, "Batılılaşmanın Japon beslenmesi üzerine etkisi: Fizik yapısında, kanser oranında, uzun yaşamda ve asırlık kişi sayısında görülen değişiklikler", *Preventive Medicine* 7, no. 2, (Haziran 1978): 205-17. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0091743578902463>

6. Raporun yazarlarından ikisi, biyosferde iki yıl kilitli kalmayı seçen ve kalori tüketimi açısından sadece %12 protein ve %11 yağ ile düşük kalorili diyetle yaşayan katılımcıların bir parçasıydı. Bu kalori kısıtlamasına ve 17 ± 5 kilo kaybına rağmen sekiz katılımcının tamamı iki yıllık süre boyunca sağlıklı ve oldukça aktifti. R.L. Walford, D. Mock, R. Verdery ve T. MacCallum, "Biyosfer 2'de kalori kısıtlaması: 2 yıllık bir süre için kısıtlanan insanlarda fizyolojik, hematolojik, hormonal ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler", *Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 57, no. 6, (Haziran 2002): 211-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023257>

7. L.K. Heilbronn, ve E. Ravussin, "Kalori kısıtlaması ve yaşlanma: Literatürün gözden geçirilmesi ve insan üzerine çalışmalar için çıkarımlar", *American Journal of Clinical Nutrition* 3, no. 178, (Eylül 2003): 361-69. <https://academic.oup.com/ajcn/article/78/3/361/4689958>

8. Yazarlar, obez olmayan gençlerde kalori kısıtlamasında yaşlanma Ulusal Enstitüsü tarafından yürütülen halka açık, 24 aylık bir çalışmanın sonuçlarını kullandılar. D.W. Belsky, K.W. Huffman, C.F. Pieper, vd. "Kalori kısıtlamasına yanıt olarak biyolojik yaşlanma oranındaki değişim: CALERIE Biobank analizi", *Journals of Gerontology, series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 73, no. 1, (Ocak 2018): 4-10. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/73/1/4/3834057>

9. McGlothlin bir makalesinde, "70 yaşındaki bir insanın, okul çağındaki bir çocuğunki gibi sağlıklı biyolojik belirteçlere sahip

olabilmesinden çok memnunum”, diye yazdı. P. McGlothlin, “Kalori kısıtlaması yöntemiyle (CR Way *) daha uzun ve sağlıklı yaşam”, *Life Extension Magazine*, Eylül 2018. <https://www.lifeextension.com/Magazine/2018/9/Calorie-Restriction-Update/Page-01>

10. Yazarlar, kalori kısıtlamasının, hastalıkları ve yaşlanmaya sebep olan etkileri azaltması bakımından insanlara sunduğu potansiyel faydalardan şüphe duymuyorlar. “Yaşa bağlı münferit hastalıkların biyolojik alt yapılarının aksine, yaşlanma biyolojisinin net bir şekilde anlaşılması, sağlıklı yaşlanmayı kolaylaştıracak önleyici stratejiler oluşturmak için yeni yaklaşımların kapısını açabilir”, diye yazdılar. “Kalori kısıtlaması (CR), tüm memeli türleri tarafından paylaşılan hastalıklara karşı genel savunmasızlığın yaş ile artışının hücrel ve moleküler temelini ortaya çıkarmak için güçlü bir paradigma sunuyor”. J.A. Mattison, R.J. Colman, T.M. Beasley, vd. “Kalori kısıtlaması, *rhesus* maymunların sağlığını ve hayatta kalmasını iyileştiriyor”, *Nature Communications*, (17 Ocak 2017). <https://www.nature.com/articles/ncomms14063>

11. Y. Zhang, A. Bokov, J. Gelfond, vd. “Rapamisin, C57BL/6 farelerinde yaşamı ve sağlığı uzatır”, *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 69, no. 2, (Şubat 2014): 119-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682161>

12. *Scientific American*’a 2017’de “Yaşlanmayı anlamak için bunu bir paradigma olarak inceliyoruz,” dedi. “Bunu yapmalarını insanlara tavsiye etmiyoruz.” R. Condiff, “Açlık kazanır: Aşırı kalori kısıtlama diyeti yaşlanmayı geciktirici sonuçlar gösterir”, *Scientific American*, (16 Şubat 2017). <https://www.scientificamerican.com/article/the-hunger-gains-extreme-calorie-restriction-diet-shows-anti-aging-results/>

13. “Optimum oruç miktarı, her 3 günün birinde oruç tutmak gibi görünüyordu ve bu, yavru erkeklerin ömrünü yaklaşık %20 ve yavru dişilerin ömrünü yaklaşık %15 artırdı.” A.J. Carlson ve F. Hoelzel, “Aralıklı Oruç Sayesinde Sıçan Ömrünün Aşikâr Uzaması: Tek vaka”, *The Journal of Nutrition* 31, no. 3, (1 Mart 1946): 363–375. <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/31/3/363/4725632/PredirectedFrom=fulltext>

14. H.M. Shelton, “Bilim ve Güzel Sanat Olarak Oruç”, *The Hygienic System*, vol. III, *Fasting and Sunbathing*, (San Antonio, Texas: Dr. Shelton’un Sağlık Okulu, 1934).

15. C. Tazearslan, J. Huang, N. Barzilai ve Y. Suh, "Uzun ömürle ilişkili insan IGF1R alellerini ifade eden hücrelerde bozulmuş IGF1R sinyali", *Aging Cell* 10, no. 3, (Haziran 2011), 551-54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1474-9726.2011.00697>.

16. Her üç İkaryalıdan biri 90 yaşına erişiyor ve çoğu bunu demans ve diğer birçok kronik yaşlanma hastalığı olmadan gerçekleştiriyor. "İkaria, Yunanistan. İnsanların Ölmeyi Unuttuğu Ada", Blue Zones. <https://www.bluezones.com/exploration/ikaria-greece/>

17. Oruç, yılda 180 güne kadar uzayabilir ve öncelikle süt ürünlerinden, kırmızı kanlı hayvanlardan ve balıklardan uzak durmayı gerektirir, bu da ahtapot ve kalamarın hâlâ yemeye uygun olduğu anlamına gelir. Kutsal Komünyon öncesi, oruç tüm yiyecekleri kapsar. N. Gaifyllia, "Yunan Ortodoks 2018 Tatil ve Oruç Takvimi", The Spruce Eats, (6 Ekim 2018), <https://www.thespruceeats.com/greek-orthodox-calendar-1706215>.

18. Bapan, batılı araştırmacılar tarafından büyük ölçüde görmezden gelinmiştir. Bunun başlıca nedeni, uzun zamandır çok sağlıklı birçok yüz yıllık insanın yaşadığı bir bölge olan Güney Çin'in o kesiminde insanların resmi doğum kayıtlarına sahip olmamasıdır. Ancak kardiyolog John Day ve meslektaşları, iddiaların doğru olduğuna inanmak için sağlam nedenleri olduğunu savunuyorlar. J.D. Day, J.A. Day ve M. LaPlante, *The Longevity Plan: Seven Life-Transforming Lessons from Ancient China*, (New York: HarperCollins, 2017).

19. Hayvansal proteinlerden kaçınmak kolay değildir. Bunun ana nedenlerinden biri, proteinin tokluk sağlamasıdır. Hiç kimse, Avustralya'nın Sidney kentindeki Charles Perkins Merkezi'nin yöneticisi Steven Simpson kadar, karbonhidrat yemenin neden açlığı engellemediğini anlamak için çabalamadı. Simpson kariyerine çekirgelerin neden sürü hâlinde gezdiklerini anlamaya çalışarak başladı. Çözebilseydi, belki de küresel ölçekte her yıl milyonlarca ton mahsulün kaybolmasını önleyebilirdi. Çekirgelerin protein aradığını keşfetti. Protein için ölüyorlar. Yollarında yenilebilir ne varsa tüketerek yürürler ancak diyetlerinde yeterince protein yoksa, olası herhangi bir kaynaktan protein arayan açgözlü, aç bir yaratığa dönüşürler. Ve en yakın protein kaynağı, önündeki çekirgedir. Bu koşullar altında, hayatta kalmanın en iyi yolu ilerlemeye devam etmek, ara sıra daha yavaş bir akrabayı yemek için mola vermektir. Simpson'ın son çalışması büyüleyici: Aynı tetikleyicinin memeli beyninde de var olduğunu gösteriyor.

Proteinden yoksun olduğumuzda, aynı şekilde açgözlülük yaparız ama açlık atakları içinde komşularımızı yemeye çalışmayız... Tabii aşırı açlık baş gösterene kadar. Tüm bunların bize söylediği şey, zor olsa da en iyisinin çok fazla hayvansal protein tüketmemek olduğudur. F.P. Zanotto, D. Raubenheimer ve S.J. Simpson, "Besinsel olarak dengesiz yiyeceklerle beslenen çekirgeler tarafından seçilerek lizin çıkarılması", *Journal of Insect Physiology* 40, no. 3, (Mart 1994): 259-65. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022191094900493>

20. Ara sıra sosisli sandviç veya hamburger yemeniz kabul edilebilir gibi görünse de 22 uzmanın 800 çalışmasının gözden geçirilmesi sonucunda, 50 gram işlenmiş et içeren günlük bir diyetin, kolorektal kansere yakalanma riskinizi %18 artırdığı bulundu. S. Simon, "Dünya Sağlık Örgütü, işlenmiş etin kansere neden olduğunu söylüyor", Amerikan Kanser Cemiyeti, (26 Ekim 2015). <https://www.cancer.org/latest-news/world-health-organization-says-processed-meat-causes-cancer.html>

21. Diyetlerinde büyük ölçüde işlenmiş, kalori açısından zengin yiyecekler bulunmayan ve fiziksel aktivitenin hâkim olduğu bir yaşam tarzı ile yaşayan avcı-toplayıcı topluluklarda obezite veya kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı çok düşüktür. H. Pontzer, B.M. Wood ve D.A. Raichlen, "Halk sağlığında model olarak avcı-toplayıcılar", *Obesity Reviews* 19, ek 1, (Aralık 2018): 24-35. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.12785>

22. M. Song, T.T. Fung, F.B. Hu, vd., "Hayvansal ve Bitkisel Protein Alımının Tüm Sebeplere Bağlı Ölümler ve Sebep Spesifik Ölümlemlerle İlişkisi", *JAMA Internal Medicine* 176, no. 10, (1 Ekim 2016): 1453-63. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2540540>

23. 2011'de yapılan bir çalışma, mTOR'u etkinleştirmek için amino asitler tarafından kullanılan yeni bir sinyal yolu tanımladı. I. Tato, R. Bartrons, F. Ventura ve J.L. Rosa, "Amino asitler, PI3K/Akt sinyali yoluyla memelilerde rapamisin hedefi kompleksi 2'yi (mTORC2) aktive eder", *Journal of Biological Chemistry* 286, no. 8, (25 Şubat 2011): 6128-42. <http://www.jbc.org/content/286/8/6128.full>

24. C. Hine, C. Mitchell ve J.R. Mitchell, "Transsülfürasyon yolu ile endojen hidrojen sülfid üretiminin kontrolünde kalori ve metiyonin kısıtlaması", *Experimental Gerontology* 68, (Ağustos 2015): 26-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523462>

25. Lamming Laboratuvarı'ndaki araştırmacılar, kalori kısıtlamasından ziyade yağ kütlesini azaltan, normal vücut ağırlığını geri kazandıran ve hem erkek hem de dişi farelerde glisemik kontrolü yeniden sağlayan kısa vadeli bir metiyonin yoksunluğu rejimi tasarladılar. D. Yu, S.E. Yang, B.R. Miller, vd., "Kısa süreli metiyonin yoksunluğu, cinsel olarak dimorfik, mTORC1'den bağımsız mekanizmalar yoluyla metabolik sağlığı iyileştirir", *FASEB Journal* 32, no. 6, (Haziran 2018): 3471-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401631>

26. Yazarların, iyi dengelenmiş bir diyetin ebedi arayışında önerdiği çözüm, "planlı beslenen hayvanlarda uzun ömürlülüğün, mTOR aktivasyonunu engellemek için makro besinlerin oranını değiştirerek uzatılabileceği", ile ilgili. S.M. Solon-Biet, A.C. McMahon, J.W. Ballard, vd., "Planlı beslenen farelerde kardiyometabolik sağlığı, yaşlanmayı ve uzun ömürlülüğü belirleyen, kalori alımı değil makro besinlerin oranıdır", *Cell Metabolism* 3, no. 19, (4 Mart 2014): 418-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087279/>

27. Diğer bir deyişle, bir kişinin diyetindeki spesifik amino asit bileşimi, tüm amino asitleri sınırlamaktan daha önemli olabilir. Bunu yapmanın en kolay yolu, yine de et tüketimini azaltmaktır. L. Fontana, N.E. Cummings, S.I. Arriola Apelo, vd. "Dallı zincirli amino asit tüketiminin azalması metabolik sağlığı iyileştiriyor", *Cell Reports* 16, no. 2, (12 Temmuz 2016): 520-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947548/>

28. Bazıları, bu bağlantının daha iyi anlaşılmasının, araştırmacıların kas israfını önlemek için mTOR hedefli tedaviler geliştirmelerine yardımcı olabileceğini öne sürdü. M.S. Yoon, "İskelet kasi kütlesinin korunmasında önemli bir düzenleyici olarak mTOR", *Frontiers in Physiology* 8 (2017): (17 Ekim 2017): 788. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650960/>

29. Dallı zincirli amino asitleri bir gün boyunca kesmek, insülin duyarlılığını hızla artırır. F. Xiao, J. Yu, Y. Guo, vd., "Bireysel dallı zincirli amino asit yoksunluğunun farelerde insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizması üzerindeki etkileri", *Metabolism* 63, no. 6, (Haziran 2014): 841-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684822/>

30. İşin içinde kesinlikle başka yaşam tarzı faktörleri vardır. Ancak 2012'de *Annals of Nutrition and Metabolism*'de yayınlanan, yaklaşık 125.000 katılımcıyı içeren yedi çalışmanın meta-analizi, ikna edici kanıttır. Çalışmayı vejetaryenler arasında yürüten araştırmacılar, dolaşım hastalıklarından % 16 ve serebrovasküler hastalıktan

%12 daha düşük ölüm oranları gözlemledi. T. Huang, B. Yang, J. Zheng, vd., “Vejetaryenlerde kardiyovasküler hastalık mortalitesi ve kanser insidansı: Bir meta-analiz ve sistematik inceleme”, *Annals of Nutrition and Metabolism* 4, no. 60, (1 Haziran 2012): 233-40. <https://www.karger.com/Article/FullText/337301>

31. Çalışma, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ne kayıtlı yaklaşık 6.000 erkek ve kadını kapsıyordu. Hareketsiz bir yaşamın varoluşu uzatmak için ne kadar az işe yaradığına dair bir hatırlatma istiyorsanız, rapordan bunu çıkarabilirsiniz: “Yüksek aktiviteye sahip yetişkinlerin, hareketsiz yetişkinlere göre 9 yıllık (140 baz çifti ÷ 15.6) biyolojik yaşlanma avantajına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek ve düşük aktiviteye sahip olanlar arasındaki hücre yaşlanmasındaki belirgin fark, 8,8 yıldır. Yüksek ve Orta aktiviteye sahip olanların arasındaki fark gibi: 7,1 yıl”. L.A. Tucker, “ABD’li erkek ve kadınlarda fiziksel aktivite ve telomer uzunluğu: Bir NHANES araştırması”, *Preventive Medicine* 100, (Temmuz 2017): 145-51. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743517301470>

32. Orta yaşlı, düzenli bisiklet sürücülerinin sağlığı ve fizikselliliği tarafından sağlanan yaşlanmayla ilgili potansiyel içgörülerden etkilenen İngiliz biliminsanları, kendi aralarında rekreasyon amaçlı spor yapanlarda, egzersizin uzun yaşamı nasıl etkileyebileceğine baktılar. Çalışmaları için 55 - 79 yaş arasındaki yaşlı erkek ve kadın bisikletçileri çalışmaya aldılar ve onları daha yaşlı ve daha genç hareketsiz insanlarla karşılaştırdılar. “Bisikletçiler, hareketsiz yaşlı gruba göre 30 yaşındakilere daha çok benzeyen reflekslere, anılara, dengeye ve metabolik profillere sahip olduklarını kanıtladılar”, G. Reynolds, “Yaşlanan kaslar ve bağışıklık sistemleri, egzersizle nasıl ‘genç’ tutulabilir?” *New York Times*, 14 Mart 2018, <https://www.nytimes.com/2018/03/14/well/move/how-exercise-can-keep-aging-muscles-and-immune-systems-young.html>

33. D. Lee, R.R. Pate, C.J. Lavie, vd., “Boş zaman koşusu, tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltır”, *Journal of the American College of Cardiology* 54, no. 5, (Ağustos 2014): 472-81. <http://www.onlinejacc.org/content/64/5/472>

34. Yazarlar, kardiyorespiratuvar fitness algoritmalarının, kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişileri nasıl belirleyebileceğini ve ayrıca bir bireyin başlangıçtaki zindelik düzeyine bağlı olarak uygun egzersiz rejimleri geliştirebileceğini gösteriyor. E.G. Artero, A.S. Jackson, X. Sui, vd., “Kardiyorespiratuvar zindeliği tah-

min etmek için uzunlamasına algoritmalar: Ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık ve hastalığa özgü mortalite ile ilişkiler”, *Journal of the American College of Cardiology* 63, no. 21, (3 Haziran 2014): 2289-96. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714016301?via%3Dihub>

35. T.S. Church, C.P. Earnest, J.S. Skinner ve S.N. Blair, “Yüksek tansiyona sahip, hareketsiz, aşırı kilolu veya obez postmenopozal kadınlarda farklı dozlarda fiziksel aktivitenin kardiyorespiratuvar zindelik üzerindeki etkileri: Rasgele kontrollü bir deney”, *Journal of the American Medical Association* 297, no. 19, (16 Mayıs 2007): 2081-91. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1108370>

36. M.M. Robinson, S. Dasari, A.R. Konopka, vd., “Gelişmiş protein çevirisi, genç ve yaşlı insanlarda farklı egzersiz eğitimi modlarına gelişmiş metabolik ve fiziksel adaptasyonların temelini oluşturur”, *Cell Metabolism* 25, no. 3, (7 Mart 2017): 581-92. [https://www.cell.com/cell-metabolism/comments/S1550-4131\(17\)30099-2](https://www.cell.com/cell-metabolism/comments/S1550-4131(17)30099-2)

37. Mayo Klinik’ten bilgece bir tavsiye, yüzme veya çim biçme gibi aktivitelere ayrılmış haftada 150 dakika ya da 75 dakikalık spinning veya koşma gibi daha zorlu egzersizdir. Klinik çalışanları, “Gerçekçi olun ve kendinizi çok fazla zorlamayın”, yazmış. “Fitness ömür boyu süren bir taahhüttür, bitiş çizgisine koşmak değil”, “Egzersiz Yoğunluğu: Nasıl Ölçersiniz?” Mayo Clinic, (12 Haziran 2018). <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/fitness/in-depth/exercise-intensity/art-20046887>

38. Hipotalamusun yaşlanmanın yönü üzerindeki potansiyel etkisini araştıran yazarlar, “hipotalamusta/beyinde bağışıklık inhibisyonu veya GnRH restorasyonu”nun yaşam süresini uzatmak ve yaşlanmayla birlikte gelen sağlık sorunları ile mücadele etmek için iki olası yön sunduğunu keşfettiler. G. Zhang, J. Li, S. Purkayastha, vd., “IKK-b, NF-kB ve GnRH, içeren sistemik yaşlanmanın hipotalamik programlaması”, *Nature* 497, no. 7448, (9 Mayıs 2013): 211-16. <https://www.nature.com/articles/nature12143>

39. Ekip bunun neden olduğunu söyleyemedi, sadece olduğunu söyledi. O zamanlar farelerin vücut sıcaklığını düşürmenin metabolizmayı yavaşlatabileceğini ve böylece kötü şöhretli serbest radikalleri azaltabileceğini teori olarak ileri sürdüler. O zamandan beri çok şey öğrendik. B. Conti, M. Sanches-Alvarez, R. Winskey-Sommerer, vd., “Düşük vücut sıcaklığına sahip transgenik farelerin yaşam süresi uzar.” *Science* 314, no. 5800, (3 Kasım 2006): 825-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082459>

40. Fareler artan obezite, beta hücre disfonksiyonu ve tip 2 diyabet oranlarından mustarıpti. C.Y. Zhang, G. Baffy, P. Perret, vd., "Ayrıştırıcı protein-2, insülin salgılanmasını negatif olarak düzenler ve obezite, beta hücre disfonksiyonu ve tip 2 diyabet arasında önemli bir bağlantıdır", *Cell* 105, no. 6, (15 Haziran 2001): 745-55. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867401003786>
41. Araştırmacılar ayrıca bunun oksidatif hasardaki azalma nedeniyle gerçekleştiğine inanıyorlardı. Y.V.C. Fridell, A. Sanches-Blanco, B.A. Silvia, vd., "İnsan ayrıştırıcı protein 2'nin (hUCP2) yetişkin nöronlara hedeflenen ekspresyonu, sineğin ömrünü uzatır", *Cell Metabolism* 1, no. 2, (Şubat 2005): 145-52. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041310500032X>
42. Araştırmacılar, UCP2'nin esterleşmemiş yağ asitleri yoluyla kahverengi yağ dokusu termojenezini düzenlediği sonucuna varmışlardır. A. Caron, S.M. Labbe, S. Carter, vd. "UCP2 kaybı, kahverengi adipoz dokusunda glukoz kullanımına doğru bir kaymayı teşvik ederek soğuktan kaynaklanan titremeyen termojenezi bozar", *Biochimie* 134, (Mart 2007): 118-26. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030090841630270X?via%3Dihub>
43. Alabama Üniversitesi'nden Justin Darcy liderliğindeki araştırmacılar, yaşlılarından %40-60 daha uzun yaşayan hayvanlarda gelişmiş kahverengi yağ dokusu işlevi gösterdiler. J. Darcy, M. McFadden, Y. Fang, vd. "Kahverengi yağ dokusu işlevi, uzun ömürlü erkek Ames cüce farelerinde geliştirildi", *Endocrinology* 157, no. 12, (1 Aralık 2016): 4744-53. <https://academic.oup.com/endo/article/157/12/4744/2758430>
44. Endocrine Society dergisindeki bir araştırmanın yazarları, 2014 yılında, "Kahverengi yağın insanlarda nasıl düzenlendiği ve metabolizma ile nasıl ilişkili olduğu belirsizliğini koruyor", diye yazdı. O zamandan beri, mesele daha net hâle geldi. "Soğuğa maruz kalma, faydalı kahverengi yağ büyümesini teşvik eder", *Science Daily*, (23 Haziran 2014). <https://www.sciencedaily.com/releases/2014/06/140623091949.htm>
45. T. Shi, F. Wang, E. Stieren ve Q. Tong, "Bir mitokondriyal sirtuin deasetilazı olan SIRT3, kahverengi adipositlerde mitokondriyal işlevi ve termojenezi düzenler", *The Journal of Biological Chemistry* 280, no. 14, (8 Nisan 2005): 13560-67. <https://www.jbc.org/content/280/14/13560.long>
46. A.S. Warthin, "Dinitrofenolün neden olduğu ölümcül bir tok-

sik sarılık vakası", *Bulletin of the International Association of Medical Museums* 7 (1918): 123-26.

47. W.C. Cutting, H.G. Mertrens, ve M.L. Tainter, "Dinitrofenolün ey-lemleri ve kullanımları: Ümit verici metabolik uygulamalar", *Journal of the American Medical Association* 101, no. 3, (15 Temmuz 1933): 193-95. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/244026>

48. Yazarlar, 1934'te Stanford Kliniği tarafından sağlanan 1,2 milyon kapsülün, 4.500 hastada, üç aylık bir tedaviye tekabül ettiğini hesapladılar. Genel olarak, ABD'de en az 100.000 kişinin bu ilaçla tedavi edildiğini düşünüyorlar. M.L. Tainter, W.C. Cutting ve A.B. Stockton, "Beslenme bozukluklarında dinitrofenol kullanımı: Klinik sonuçların kritik bir araştırması", *American Journal of Public Health* 24, no. 10, (1935): 1045-53. <https://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.24.10.1045>

49. Dinitrophenol'ün internette çeşitli isimleri vardır. Yazarlar, DNP'nin yanı sıra, "Dinosan", "Dnoc", "Solfo Black", "Nitrophen", "Alidfen" ve "Chemox"u listelediler. Vücut geliştiriciler ve kilo takıntılılar için çevrimiçi pazarlamanın arttığı 2000'li senelerde, DNP ile ilgili ölümlerde yükselme gözlemlendi. J. Grundingh, P.I. Dargan, M. El-Zanfaly ve D.M. Wood, "2,4-Dinitrophenol (DNP): Önemli akut toksisite ve ölüm riski olan bir kilo verme ajanı", *Journal of Medical Toxicology* 7, no. 3, (Eylül 2011): 205-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550200/>

50. T.L. Kurt, R. Anderson, C. Petty, vd., "Kilo vermede dinitrofenol: Zehir merkezi ve halk sağlığı güvenliği", *Veterinary and Human Toxicology* 28, no. 6, (Aralık 1986): 574-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3788046>

51. Aşırı dozda DNP'nin neden olduğu korkunç bir ölüm, Vice'in bir hikâyesinde anlatılıyor. G. Haynes'a bakınız: "Öldürücü kilo verme ilacı DNP, hâlâ genç yaşamları tehdit ediyor", Vice, (6 Ağustos 2018). https://www.vice.com/en_uk/article/bjbyw5/the-killer-weight-loss-drug-dnp-is-still-claiming-young-lives. Ayrıca, Grundingh vd. bakınız: "2,4-Dinitrophenol (DNP)".

52. Türden türe farklı şekilde gerçekleşse de genel eğilim açıktır: Soğuk ve egzersiz, birlikte kahverengi yağ oluşmasına sebep olur. F.J. May, L.A. Baer, A.C. Lehnig, vd., "Egzersiz yanıt olarak beyaz ve kahverengi yağ dokusunda lipidomik adaptasyonlar, moleküler türe özgü yeniden şekillenmeyi gösterir", *Cell reports* 18, no. 6, (7 Şubat 2017): 1558-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558157/>

53. 2014'te Uluslararası bir araştırma ekibi, "Daha fazla araştırma mevcut olana kadar sporcular, yerel buz paketi uygulaması veya soğuk suya dalma gibi daha ucuz kriyoterapi modlarının karşılaştırılabilir olumlu fizyolojik ve klinik etkiler sunduğunu bilmelidir", şeklinde yayın yaptılar. C.M. Bleakey, F. Bieuzen, G.W. Davison ve J.T. Costello, "Tüm vücut kriyoterapisi: Ampirik kanıtlar ve teorik perspektifler", *Open Access Journal of Sports Medicine* 5, (10 Mart 2014): 25-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956737/>
54. 80°C saunada geçirilen ortalama süre 15 dakikaydı. T.E. Strandberg, A. Strandberg, K. Pitkala ve A. Benetos, "Seksenli yaşlardaki erkeklerde sauna banyosu, sağlık ve yaşam kalitesi: Helsinki İşadamları Araştırması", *Aging Clinical and Experimental Research* 30, no. 9, (Eylül 2018): 1053-57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188579>
55. T. Laukkanen, H. Khan, F. Zaccardi ve J.A. Laukkanen, "Sauna banyosu ile ölümcül kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm olayları arasındaki ilişki", *Journal of American Medical Association Internal Medicine* 175, no. 4, (Nisan 2015): 542-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25705824>
56. H. Yang, T. Yang, J.A. Baur, vd., "Besine duyarlı mitokondriyal NAD⁺ seviyeleri, hücrenin hayatta kalmasında etkilidir", *Cell* 130, no. 6, (21 Eylül 2007): 1095-107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366687/>
57. R. Madabhushi, F. Gao, A.R. Pfenning, vd., "Aktivite kaynaklı DNA kırılmaları, nöronal erken yanıt genlerinin ekspresyonunu yönetir", *Cell* 161, no. 7, (18 haziran 2015): 1592-605. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4886855/>
58. H. Katoka, "Kromatografi ile amino asitlerin ve aminlerin miktar tayini", *Journal of Chromatography Library* 70, (2005): 364-404. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/aromatic-amine>
59. Plastik şişelerde ve yiyecek-içecek kutularında kullanılan oldukça yaygın bir diğer kimyasal Bisfenol A veya BPA'dır. Yazarlar, neredeyse her Amerikalının idrarında bulunabileceği ve yüksek miktarlarda "kardiyovasküler hastalık ve diyabetle bağlantılı olduğu ve anormal embriyonik karyotipli düşükler için artmış riskle ilişkili olabileceğini" belirtiyorlar. P. Allard ve M.P. Colaiácovo, "Bisphenol A, eşey hücrelerin çift sarmallı kırılma onarım makine-

sini bozar ve kromozom anormalliklerine neden olur”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, no. 47, (23 Kasım 2010): 20405-10. <http://www.pnas.org/content/107/47/20405>

60. “Bulgularımız, bu renklendiricinin cilt tarafından metabolize edilmesi veya emilmesi hâlinde insanlara zararlı etkilere neden olabileceğini gösteriyor.” F.M. Chequer, V. de Paulo Venancio, vd., “Kinolin sarısı kozmetik boyası, in vitro DNA hasarına neden olur”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 777, (1 Ocak 2015): 54-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726175>

61. Bira içenler için uyarı: “Bira, bazı Alman markalarında litrede 70 mikrograma kadar çıkabilen bir NDMA kaynağıdır. Ancak normal seviyeleri çok daha düşüktür (litrede 10 veya 5 mikrogram). Bu, günde birkaç litre içen ağır bir bira içicisi için önemli miktarda alım anlamına gelebilir.” Yazar, bununla birlikte iyi haber olarak, son birkaç on yılda nitrat seviyesindeki azalmanın sadece gıdalarda olmadığını, aynı zamanda “bira yapımında kullanılan maltın nitrojen oksitlere maruz kalmasının daha fazla kontrol altına alındığını” de ekliyor. W. Lijinsky, “Diyetteki N-Nitroso bileşikleri”, *Mutation Research* 443, no. 1-2, (15 Temmuz 1999): 129-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415436>

62. L. Robbiano, E. Mereto, C. Corbu ve G. Brambilla, “İnsan ve sıçan böbrek hücrelerinin birincil kültürlerinde yedi N-nitroso bileşiğinin neden olduğu DNA hasarı”, *Mutation Research* 368, no. 1, (Mayıs 1996): 41-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8637509>

63. Massachusetts eyaleti, 1988’de ilçelere göre radon yaygınlığını tespit etmek için bir çalışma yaptı. Görünüşe göre, dört evden birinin EPA tarafından tanımlanan 4pCi/L seviyesinin üzerinde değerlere sahip olduğunu buldular ve bunun da ek araştırma gerektirdiğine hükmettiler. “Radon hakkında Halk Sağlığı Bilgi Sayfası”, Health and Human Services, Commonwealth of Massachusetts, (2011). <http://web.archive.org/web/20111121032816/http://www.mass.gov/eohhs/consumer/community-health/environmental-health/exposure-topics/radiation/radon/public-health-fact-sheet-on-radon.html>

64. “Balıkları kirleten cıvanın çoğu, kömür ve diğer fosil yakıtların yakılması sırasında yakılan veya açığa çıkan evsel ve endüstriyel atıklardan geliyor. Uygunsuz bir şekilde çöpe atılan veya kanali-

zasyona aktarılan cıva içeren ürünler çöplüklere, yakma fırınlarına veya kanalizasyon arıtma tesislerine gönderiliyor”, “Balıklardaki Kirleticiler”, Washington Eyaleti Sağlık Bakanlığı, <https://www.doh.wa.gov/CommunityandEnvironment/Food/Fish/ContaminantsinFish>

65. S. Horvath, “İnsan doku ve hücre tiplerinin DNA metilasyon yaşı” *Genome Biology* 14, no. 10, (2013): R115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138928>

BEŞ: DAHA İYİ İLAÇLARIN EŞİĞİNDE

1. Schrödinger, hayatın ne olduğu sorusuna tam olarak cevap veremediyse de kitabı muhtemelen bundan başka her şeyi yaptı. Yirminci yüzyılda bilimsel düşüncenin gelişiminde önemli bir etken olarak kabul edildi ve moleküler biyolojinin ortaya çıkışı ve DNA'nın keşfi için zemin hazırlamaya yardımcı oldu. E. Schrödinger, *What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell* (Cambridge, İngiltere: Cambridge University Press, 1944).

2. V.L. Schramm ve S.D. Schwartz, “Titreşimleri ve enzimlerin işlevini tetiklemek. Ortaya çıkan teorik ve deneysel yakınsaklık”, *Biochemistry* 57, no. 24, (19 Haziran 2018): 3299-308. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29608286>

3. “Hücre Boyutu ve Ölçeği”, Genetik Bilimi Öğrenme Merkezi, Utah Üniversitesi, <http://learn.genetics.utah.edu/content/cells/scale/>

4. İsimleri “-ase” ile biten makromoleküler biyolojik katalizörler, enzimdir.

5. Pek çok seçkin alıntıdan, biliminsanlarının asırlardır bilgelik olarak kabul ettikleri budur: “Şiar edinmeniz gereken şey şudur: Kendinizi kandırmamalısınız ve kandırılması en kolay insan sizsiniz.” R.P. Feynman, *The Quotable Feynman*, editor: Michelle Feynman. (Princeton, NJ: Princeton University Press, 2015), 127.

6. Sehgal'ın işvereni uluslararası sağlık şirketi Wyeth tarafından satın alındıktan sonra rapamisin üzerindeki çalışmalarına devam etti. “1999'da ABD Gıda ve İlaç İdaresi, organ nakli hastaları için rapamisini bir ilaç olarak onayladı. Sehgal, FDA onayından birkaç yıl sonra, parlak buluşunun binlerce nakil hastasının hayatını kurtardığını ve Wyeth'e yüz milyonlarca Dolar kazandırdığını göremeden, çok erken öldü.” B. Gifford, “Gerçek bir yaşlanma karşıtı hap var mı?” *Bloomberg* (12 Şubat 2015).

<https://www.bloomberg.com/news/features/2015-02-12/does-a-real-anti-aging-pill-already-exist->

7. Yazarlar, "açlıkla tetiklenen strese oluşan yanıtın regülasyonunun, maya ve daha yüksek ökaryotlarda yaşam süresinin uzatılması için önemli olduğu" sonucuna varmışlardır. R.W. Powers III, M. Kaerberlein, S.D. Caldwell vd., "Azalan TOR sinyali ile mayadaki kronolojik yaşam süresinin uzatılması", *Genes and Development* 20, no. 2, (15 Ocak 2006): 174-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356109/>

8. I. Bjedov, J.M. Toivonen, F. Kerr, vd., "Meyve sineği *Drosophila melanogaster*'de rapamisin ile yaşam süresini uzatma mekanizmaları", *Cell Metabolism* 11, no. 1, (6 Ocak, 2010): 35-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824086/>

9. Yazarlar, bunların, mTOR'un yaşamın uzatılmasında rol oynayabileceğini gösteren ilk sonuçlar olduğunu belirtmişlerdir. "Rapamisin, kanserden ölümü erteleyerek yaşlanmanın mekanizmalarını geciktirerek veya her ikisini birden yaparak yaşam süresini uzatabilir." D.E. Harrison, R. Strong, Z.D. Sharp, vd., "Yaşamın ileri dönemlerinde rapamisin ile beslenme, genetik olarak heterojen farelerde yaşam süresini uzatır", *Nature* 460 (8 Temmuz 2009): 392-95.

<https://www.nature.com/articles/nature08221>

10. K. Xie, D.P. Ryan, B.L. Pearson, vd., "Yaşlı baba farelerde, uzun ömür düzenleyicilerindeki epigenetik değişiklikler, yaşam süresinin kısalması ve yaşlanmaya bağlı patolojinin şiddetlenmesi", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115, no. 10, (6 Mart 2018): E2348-57. <https://www.pnas.org/content/115/10/E2348>

11. Bu kadar çok kazananı nasıl biliyorlar? Bir basın açıklamasına göre, bir Thomson Reuters yöneticisi bunu şu şekilde açıkladı: "Çok alıntılanan makaleler, birinci sınıf araştırmaların en güvenilir göstergelerinden biri hâline geldi ve hangi araştırmanın Nobel Ödülü kazanma şansının en yüksek olduğuna dair bir fikir veriyor." Thomson Reuters, "Web of Science, 2016 Nobel Ödülü kazananlarını tahmin ediyor", PR Newswire, (21 Eylül 2016). <https://www.prnewswire.com/news-releases/web-of-science-predicts-2016-nobel-prize-winners-300331557.html>

12. Bu vakada yazarlar, 3 aylık rapamisinin orta yaşlı farelerin yaşam beklentisini %60 artırdığını ve sağlıklı sürelerini iyileştirdiğini gösterdiler. A. Bitto, K.I. Takashi, V.V. Pineda, vd., "Geçici rapamisin tedavisi, orta yaşlı farelerde yaşam süresini ve sağlıklı yaşam

süresini artırabilir.” *eLife* 5, (23Ağustos 2016): 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996648/>

13. *Everolimus* adlı bir ilacın düşük seviyeli dozları 65 yaşın üzerindeki kişilere verildi. Grip aşısına bağışıklık cevapları yaklaşık %20 oranında iyileşti. R. Regalado, “Bu hepimizin beklediği yaşlanma karşısı hap mı?” *MIT Technology Review*, (28 Mart 2017), <https://www.technologyreview.com/s/603997/is-this-the-anti-aging-pill-weve-all-been-waiting-for/>

14. İki araştırmacı, özellikle diyabetli hastalara verilen metforminin umut verici olduğunu belirtti. “Bu nitelikte çalışmalar ile ilgili uyarılar olsa da bulgular metforminin sadece tip 2 diyabetin değil, birden fazla kronik hastalığın altında yatan temel yaşlanma süreçlerini etkilediğini gösteriyor.” B.K. Kennedy ve J.K. Pennypacker, “Yaşlılığa karşı müdahaleler daha insani hâle geliyor”, *Oncotarget* 6, no. 2, (Ocak 2015): 590-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359240/>

15. C.J. Bailey, “Metformin: Tarihsel İnceleme”, *Diabetologia* 60, (2017): 1566-76, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00125-017-4318-z.pdf>

16. Araştırmacılar, metformin alan hastaların yalnızca şeker hastalarına kıyasla değil, aynı zamanda şeker hastası olmayanlara kıyasla daha düşük ölüm oranları sergilediklerini buldu. Diğer sonuçlar, metformin dozu alanlarda daha az kanser ve daha az kardiyovasküler hastalığı gösteriyordu. J.M. Campbell, S.M. Bellman, M.D. Stephenson ve K. Lisy, “Metformin, diyabet kontrolü üzerindeki etkisinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı ölümleri ve yaşa bağlı hastalıkları azaltıyor: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz”, *Ageing Research Reviews* 40, (Kasım 2017): 31-44. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163717301472>

17. R.A. DeFronzo, N. Barzilai ve D.C. Simonson, “Obez ve insüline bağımlı olmayan zayıf diyabetik deneklerde metformin etki mekanizması”, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 73, no. 6, (Aralık 1991): 1294-301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1955512>

18. A. Martin-Montalvo, E.M. Mercken, S.J. Mitchell vd., “Metformin, farelerde sağlığı ve yaşam süresini iyileştirir”, *Nature Communications* 4 (2013): 2192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736576/>

19. V.N. Anisimov, "Yaşlanma ve kanserin önlenmesi için metformin" *Aging* 2, no. 11, (Kasım 2010): 760-74.
20. S. Andrzejewski, S.P. Gravel, M. Pollak ve J. St-Pierre, "Metformin, hücrel biyoenerjitiği değiştirmek için doğrudan mitokondriye etki eder", *Cancer & Metabolism* 2, (28 Ağustos 2014): 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147388/>
21. N. Barzilai, J.P. Crandal, S.P. Kritchevsky ve M.A. Espeland, "Yaşlanmayı hedef alan bir araç olarak Metformin", *Cell Metabolism* 23, (14 Haziran 2016): 1060-65. [https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(16\)30229-7.pdf](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(16)30229-7.pdf)
22. C.P. Wang, C. Lorenzo, S.L. Habib, vd., "Tip 2 diyabetli yaşlı erkeklerde metforminin yaşa bağlı komorbiditeler üzerindeki farklı etkileri", *Journal of Diabetes and Its Complications* 31, No. 4, (2017): 679-686. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654524/>
23. J.M. Campbell, S.M. Bellman, M.D. Stephenson ve K. Lisy, "Metformin, diyabet kontrolü üzerindeki etkisinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı ölümleri ve yaşlanmaya bağlı hastalıklarını azaltır: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz", *Ageing Research Reviews* 40, (Kasım 2017): 31-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802803>
24. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, vd., "SEER kanser istatistikleri incelemesi, 1975-2009," Ulusal Kanser Enstitüsü, (20 Ağustos 2012). https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/
25. Yazarlar, 90 yaşınıza vardığınızda kanser olasılığında üç kat azalma olduğunu buldular. 100'ünüze ulaşırsanız, olasılık minimumdur, %0-4. N. Pavlidis, G. Stanta ve R.A. Audisio, "Asırlık yaşamlarda kanser prevalansı ve ölüm oranı: Sistematik bir inceleme", *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 83, no. 1, (Temmuz 2012), 145-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22024388>
26. I. Elbere, I. Silamikelis, M. Ustinova, vd., "Sağlıklı bireylerde metformin kullanımının ani etkisinin bir sonucu olarak önemli ölçüde değiştirilmiş periferik kan hücresi DNA metilasyon profili", *Clinical Epigenetics* 10, no. 1, (2018). <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-018-0593-x>
27. B.K. Kennedy, M. Gotta, D.A. Sinclair, vd., "Susturucu proteinlerin telomerlerden çekirdekçiye yeniden dağıtılması, *S. cerevisiae*'de yaşam süresinin uzatılmasıyla ilişkilidir", *Cell* 89, No. 3, (2 Mayıs 1997): 381-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SIR4-42+sinclair+gotta>. Ayrıca, D.A. Sinclair ve L. Guarente,

"Ekstrakromozomal rDNA çemberleri - Mayada yaşlanmanın nedeni", *Cell* 91, no. 7, (26 Aralık 1997): 1033-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428525>. Ve, D.A. Sinclair, K. Mills ve L. Guarente, "Maya SGS1 mutantlarında hızlandırılmış yaşlanma ve nükleolar parçalanma," *Science* 277, No. 5330 (29 Ağustos 1997): 1313-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271578>

28. Resveratrol araştırması, bunun hem kanser hem de kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için umut verici olduğunu gösterdi. Resveratrolün tümör büyümesi üzerine etki etme yeteneği, diğer olasılıkları gündeme getirdi. "Tümör teşvik edici ajanlar, ürünleri iltihaplanma ile ilişkili olan genlerin ekspresyonunu değiştirdiğinden, kardiyovasküler hastalıkların ve kanserin kemokorunması aynı ortak mekanizmaları paylaşabilir". E. Ignatowicz, ve W. Baer-Dubowska, "Revesratrol, dejeneratif hastalıklara karşı doğal bir kemokoruyucu ajan", *Polish Journal of Pharmacology* 53, no. 6, (Kasım 2001): 557-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11985329>

29. Makalemizin başlığı iki Yunanca kelimenin birleşiminden oluşuyor: "Yunanca, yabancı için kullanılan *xenos* ve hücresel hasar veya beslenme eksikliği gibi hafif biyolojik stresin sağladığı sağlık yararları için kullanılan *hormesis*." K.T. Howitz, ve D.A. Sinclair, "Zenohormez: Diğer türlerin kimyasal ipuçlarını algılama", *Cell* 133, no. 3, (2 Mayıs 2008): 387-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2504011>

30. Ortalama bir bardak kırmızı şarapta yaklaşık 1-3 miligram resveratrol bulunur. Beyaz şarapta resveratrol yoktur çünkü resveratrol büyük ölçüde beyaz şarap üretiminde kullanılmayan üzüm kabukları tarafından üretilir. Daha fazla bilgi ve resveratrol diyet kaynakları için bkz. J.A. Baur, ve D.A. Sinclair, "Resveratrolün tedavi potansiyeli: *In vivo* kanıt", *Nature Reviews Drug Discoveries* 5, no. 6, (Haziran 2006): 493-506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732220>

31. Bizim çalışmamızdan ortaya çıkan verileri kullanarak devam eden araştırmacılar, "bitki stres tepkisinin ürünlerinin, stres toleransı sağladığı ve hayvanlarda uzun ömürlülüğü uzattığı yeni bir yol" önerdi. Araştırmacılar ayrıca, zenohormezin sağlık vermeyi ve tıbbi etkiyi nasıl artırabileceğinin altını çizdiler ve sürekli değişen bir dünyaya uyum sağlama konusundaki sorunları ele aldılar. P.L. Hooper, M. Tytell ve L. Vigh, "Zenohormez: Binlerce yıllık bitki

stres tepkisi evriminin sağlık yararları”, *Cell Stress & Chaperones* 15, no. 6, (Kasım 2010): 761-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024065/>

32. Fazla kilolu insanlar için çıkarımların net olduğunu bulduk. “Bu çalışma, insanlarda elde edilebilen dozlarda ağızdan alınabilen küçük bir molekülün, sağlık ve hayatta kalma konusunda genel bir iyileşme ile aşırı kalori alımının birçok olumsuz sonucunu güvenli bir şekilde azaltabileceğini gösteriyor.” J.A. Baur, K.J. Pearson, N.L. Price, vd., “Resveratrol, yüksek kalorili bir diyetle farelerin sağlığını ve hayatta kalmasını iyileştirir”, *Nature* 444, no. 7117, (1 Kasım 2006). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990206/>

33. J.A. Baur ve D.A. Sinclair, “Resveratrolün tedavi potansiyeli: *In vivo* kanıt”, *Nature Reviews Drug Discovery* 5, (2006): 493-506. <https://www.nature.com/articles/nrd2060>

34. K.J. Pearson, J.A. Baur, K.N. Lewis, vd., “Resveratrol, yaşa bağlı bozulmayı geciktirir ve yaşam süresini uzatmadan diyet kısıtlamasının transkripsiyonel yönlerini taklit eder”, *Cell Metabolism* 8, no. 2, (6 Ağustos 2008): 157-68. <https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131%2808%2900182-4>

35. Bulgularımız, medyada kaçınılmaz olarak, kırmızı şarap içmenin uzun ömürlülüğü artırabileceği heyecanını uyandırdı; kuşkusuz, *New York Times*’teki “Bazı kırmızı şaraplarda hayat uzatan kimyasallar bulundu” haberi daha sakin örneklerden biriydi. K.T. Howitz, K.J. Bitterman, H.Y. Kohen, vd., “Sirtuinlerin küçük molekülü aktivatörleri *Saccharomyces cerevisiae*’nin ömrünü uzatıyor”, *Nature* 425, no. 6954, (11 Eylül 2003): 191-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12939617>

36. Farelerde yaşlanmaya karşı savaşmak için onları günde yaklaşık 100 bardak kırmızı şaraba eşdeğer (“1000” değil) besledik ki her ikisini de hiç önermiyorum.

37. Martin-Montalvo ve diğerleri “Metformin, farelerde sağlığı ve yaşam süresini iyileştiriyor.”

38. Çeşitli derecelerde sedef hastalığı olan kırk hasta çalışmaya katıldı ve cilt biyopsilerine göre üçte birinden biraz fazlası, “iyi ile mükemmel arasında” iyileşme gösterdi. J.G. Kreuger, M. Suarez-Farinas, I. Cueto, vd., “Orta/şiddetli sedef hastalığı olan hastalarda bir SIRT1 aktivatörü olan SRT2104’ün randomize, plasebo

kontrollü çalışması” *PLOS One*, (10 Kasım 2015). <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142081>

39. Hidrojen, hücrede yüzlerce redoks denen reaksiyonda kullanılır. NAD, bir “hidrojen taşıyıcısıdır.” “NAD⁺” üzerindeki artı, hidrojen bağlı olmayan NAD formunun adıdır. Bağlı bir hidrojen olduğunda buna “NADH” denir.

40. NAD seviyeleri yaşla birlikte düştükçe, vücut hastalığa daha duyarlı hâle geliyor. Ben ve iki çalışma arkadaşım, “Yaşlı veya hasta hayvanlarda NAD⁺ seviyelerinin restorasyonu sağlığı geliştirebilir ve yaşamı süresini uzatabilir, bu da güvenli ve etkili NAD artıran molekül arayışına yol açar. Bu moleküller, sadece tek bir hastalık için değil, ama birçoğu için vücudun direncini artırma vaadi taşırlar ve böylece sağlıklı yaşam süresini uzatırlar.” L. Rajman, K. Chwalek ve D.A. Sinclair, “NAD artıran moleküllerin terapötik potansiyeli: *In vivo* kanıtlar”, *Cell Metabolism* 27, no. 3, (6 Mart 2018): 529-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29514064>

41. Y.A.R. White, D.C. Woods, Y. Takai, vd., “Üreme çağındaki kadınların yumurtalıklarından arındırılmış mitotik olarak aktif germ hücreleri tarafından oosit oluşumu”, *Nature Medicine* 18, (26 Şubat 2012): 413-21. <https://www.nature.com/articles/nm.2669>

42. J.L. Tilly, ve D.A. Sinclair, “Eşey hücrelerde enerji, yaşlanma ve kadınlarda kısırlık”, *Cell Metabolism* 17, no. 6, (Haziran 2013): 838-50. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413113001976>

43. SIRT2’nin canlı bir organizmada yaşam süresinin düzenlenmesinde kilit rol oynadığını gösterdiğimiz makalemiz 2014 yılında yayınlandı. B.J. North, M.A. Rosenberg, K.B. Jeganathan, vd., “SIRT2, yaşam süresini uzatmak için kontrol noktası kinaz BubR1’i indükler”, *The EMBO Journal* 33, no. 13, (1 Temmuz 2014): 1438-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194088/>

44. Araştırmacılar, sonuçlarını geliştirmekte olan ülkelerdeki obezite salgını ve bunun sadece polikistik fibroz değil, aynı zamanda gestasyonel diyabet ve endometriyal kanser de dahil olmak üzere üreme sağlığı sorunları ile olan bağlantısı ile çerçevelendiriyor. “Metforminin, bu popülasyonlarda obezitenin toksik etkilerini değiştirmeye yetkin bir alternatif veya yardımcı olabileceği” sonucuna vardılar. V.N. Sivalingam, J. Myers, S. Nicholas, vd., “Üreme sağlığı, gebelik ve jinekolojik kanserde metformin: Oluşmuş ve ortaya çıkan endikasyonlar”, *Human Reproduction* 20, no. 6, (Kasım 2014):

853-68. <https://academic.oup.com/humupd/article/20/6/853/2952671>

45. “Kemoterapi ile tedavi edilen hayvanlar, diğer tüm tedavi gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha az doğurganlığa sahipken, mTOR inhibitörleri ile birlikte tedavi normal doğurganlığı korumuştur.” K.N. Goldman, D. Chenette, R. Arju, vd., “mTORC1/2 inhibisyonu, genotoksik kemoterapi sırasında yumurtalık fonksiyonunu ve doğurganlığı korur”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, no. 2, (21 Mart 2017): 3196-91. <http://www.pnas.org/content/114/12/3186.full>

46. Yazarlar, mTORC1 eksikliği olan farelerde, “mTORC1’in salgı bezi boyutu ve seminal vezikül sıvısı bileşimini kontrol etmenin dışında epididimden geçiş sırasında sperm fizyolojisini de düzenlediğini düşündüren, azalmış hareketliliğe sahip spermatozoa bulunduğunu” ortaya çıkardılar. P.F. Oliveira, C.Y. Cheng, M.G. Alves, “Erkek doğurganlığında memelilerde rapamisin hedefi için ortaya çıkan rol”, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 28, no. 3, (Mart 2017): 165-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499664>

47. “Yerinde Yaşlanma” terimi, batı ülkelerinde yakın zamanda gelişen, yaşlıları ihtiyaçlarını ve koşullarını karşılayan yerlerde yaşlanmaya teşvik etme felsefesine atıfta bulunmaktadır. Avustralya, diğer pek çok ülke gibi, önemli bütçesel ve toplumsal etkileri olan, yaşlı nüfusun demografik patlaması ile karşı karşıyadır. Avustralya’nın 65 - 84 yaş arası nüfusunun 2050 yılına kadar iki katına çıkması veya daha fazla olması bekleniyor. H. Bartlett, ve M. Carroll, “Avustralya’da yerinde yaşlanma”, *Global Ageing: Issues & Action* 7, No. 2, (2011): 25-34. <https://www.ifa-fiv.org/wp-content/uploads/global-ageing/7.2/7.2.bartlett.carroll.pdf>

ALTI: GELECEĞE DOĞRU BÜYÜK ADIMLAR

1. Yazarlar, müdahalelerin geniş kapsamlı bir araştırmasında, çeşitli küçük moleküllerin, egzersiz ve oruç rejimlerinin sağlık ve yaşamı uzatan faydalarını ele almaktadır. “Mevcut obezite salgınları, diyabet ve ilgili bozukluklar sağlıklı yaşlanmanın önünde büyük engeller oluşturuyor,” diye yazıyorlar. “Sadece sağlıklı insan yaşam süresini uzatarak Romalı şair Cicero’nun önermesini gerçekten karşılayabiliriz: Kimse kendisinin bir yıl daha yaşamayacağını düşünecek kadar yaşlı değildir.” R. de Cabo, D.

Carbona-Gutierrez, M. Bernier, vd., "Yaşlanma karşıtı müdahaleler için araştırma: İksirlerden oruç rejimlerine kadar", *Cell* 157, no. 7, (19 Haziran 2014): 1515-26. [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(14\)00679-5](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(14)00679-5)

2. J. Yost, ve J.E. Gudjonsson, "Psoriasis tedavisinde TNF inhibitörlerinin rolü: İlişkili komorbiditeler için yeni çıkarımlar", *F1000 Medicine Reports* 1, no. 30, (8 Mayıs 2009), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924720/>

3. Yazar, Baker ve Van Deursen'in çalışmaları üzerine *Nature* dergisine yazdığı bir hikâyede, "Yaşlı hücreleri öldürdüğümüzde farelerde daha sağlıklı bir yaşamın kapısını açıyoruz," diye yazdı. Farelerin böbrek fonksiyonları gelişti, kalpleri strese karşı daha dirençli hâle geldi, kafeslerini daha fazla keşfetme eğilimindediler ve daha ileri yaşlarda kanser gelişimi görüldü. E. Callaway, "Yıpranmış hücreleri yok etmek farelerin daha uzun yaşamasını sağlıyor", *Nature*, (3 Şubat 2016). <https://www.nature.com/news/destroying-worn-out-cells-makes-mice-live-longer-1.19287>

4. Enjekte edilen yaşlanmış hücrelerin genç fareler üzerindeki etkisi, yıkıcılıklarında da dikkat çekiciydi. NIH basın açıklamasına göre, "Transplantasyondan iki hafta sonra, SEN fareleri maksimum yürüme hızı, kas gücü, fiziksel dayanıklılık, günlük aktivite, gıda alımı ve vücut ağırlığı ile belirlenen fiziksel fonksiyon bozuklukları gösterdi." Ve, "İlave olarak, araştırmacılar enjekte edilenin ötesinde, yaşlanma etkisinin komşu hücrelere yayıldığını düşündüren artan sayıda yaşlanmış hücre gördüler." "Senolitik ilaçlar, farelerde yaşlanan hücrelerin neden olduğu hasarı tersine çevirdi", Ulusal Sağlık Enstitüleri, (9 Temmuz 2018), <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/senolytic-drugs-reverse-damage-caused-senescent-cells-mice>

5. R.M. Labege, Y. Sun, A.V. Orjalo, vd., "MTOR, IL1A çevirisini teşvik ederek tümörjenik yaşlanma ile ilişkili salgi fenotipini düzenler", *Nature Cell Biology* 17, no. 8, (6 Temmuz 2015): 1049-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691706/>

6. P. Oberedoerffer, S. Michan, M. McVay, vd., "Kromatinde DNA hasarının neden olduğu değişiklikler, genom bütünlüğüne ve gen ekspresyonunda yaşa bağlı değişikliklere katkıda bulunur", *Cell* 135, No. 5, (28 Kasım 2008): 907-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853975/>

7. M. De Cecco, S.W. Criscione, E.J. Peckham, vd., “Replikatif olarak yaşlanmış hücrelerin genomları, genin susturulmasına ve yer değiştirebilir öğelerin aktivasyonuna yol açan küresel epigenetik değişikliklere uğrar”, *Aging Cell* 12, No. 2, (Nisan 2013): 247-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618682>

8. Araştırmacılar, “aşı ile tedavi edilmiş tümör taşıyan farelerden izole edilen T hücrelerinin aşılınmamış alıcılara transfer edilmesi-nin, alıcılarda tümör büyümesini önlediğini, iPSC aşısının antijene özgü bir anti-tümör T hücresi tepkisini teşvik ettiğini” buldular. N.G. Kooreman, K. Youngkyun, P.E. de Almeida, vd., “Otolog iPSC tabanlı aşılar, *in vivo* anti-tümör yanıtları ortaya çıkarıyor”, *Cell Stem Cell* 22, no. 4, (5 Nisan 2018). [http://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(18\)30016-X](http://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(18)30016-X)

9. Streisand’ın köpeğinin yanağından ve karın derisinden hücreler alındı ve Teksas’taki bir laboratuvara gönderildi. Klonlama süreci, biri doğumdan kısa bir süre sonra ölmesine rağmen dört bebek köpek ile sonuçlandı. Streisand, köpeklerin fiziksel olarak çok sevdiği Samantha’ya benzemesinin yeterli olduğunu yazdı. “Bir köpeğin görünüşünü klonlayabilirsin ama ruhunu asla. Yine de yüzlerine her baktığımda Samantha’mı düşünüyorum... ve gülümsüyorum.” B. Streisand, “Barbara Streisand açıklıyor: Köpeğimi neden klonladım”, *New York Times*, (2 Mart 2018). <https://www.nytimes.com/2018/03/02/style/barbra-streisand-cloned-her-dog.html>

10. Bu, şimdiye kadar okuduğum en ilginç ve önemli makalelerden biri. C.E. Shannon, “İletişimin Matematiksel Teorisi” *Bell System Technical Journal* 27, no. 3, (Temmuz 1948): 379-423 ve no. 4 (Ekim 1948): 623-66. <http://math.harvard.edu/~ctm/home/text/others/shannon/entropy/entropy.pdf>

11. Sebep olan moleküler değişiklikleri durdurarak yaşlanmayı yavaşlatmaya başladığında deneylerinin sonuçları son derece ümit vericiydi. “In vivo yeniden programlamaya neden olan moleküler değişimler, potansiyel olarak doku homeostazının daha iyi korunmasına ve ömrün uzamasına yol açabilir,” diye yazdılar. A. Ocampo, P. Reddy, P. Martinez-Redondo, vd., “Kısmi yeniden programlama ile yaşa bağlı özelliklerin in vivo iyileştirilmesi”, *Cell* 167, no. 7, (15 Aralık 2016): 1719-33. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)31664-6.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)31664-6.pdf)

12. Associated Press’e, “Sadece bir ilki yapmak değil, aynı zamanda bir örnek oluşturmak konusunda güçlü bir sorumluluk hissediy-

yorum,” dedi. Bu tür deneylerin devam etmesi veya yasaklanması konusunda, “Toplum bir sonraki adımda karar verecek,” dedi. M. Marchione, “Çinli araştırmacı ilk genetiği düzenlenmiş bebekleri yaptığını iddia ediyor”, *Associated Press* (26 Kasım 2018). <https://www.apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d>

YEDİ: İNOVASYON ÇAĞI

1. H. Singh, A.N.D. Meyer ve E.J. Thomas, “Ayakta tedavi hizmetlerinde teşhis hatalarının sıklığı: ABD’li yetişkin popülasyonlarını içeren üç büyük gözlemsel çalışmadan elde edilen tahminler”, *BMJ Quality & Safety* 23, no. 9, (12 Ağustos 2014). <https://qualitysafety.bmj.com/content/23/9/727>

2. M. Jain, S. Kohen, K.H. Miga, vd., “Nanopore sekanslama ve ultra uzun okumalarla bir insan genomunun kurgusu” *Nature Biotechnology* 36, no. 4, (2018): 338-45. <https://www.nature.com/articles/nbt.4060>

3. Böylesi bir teknolojinin evrimi, mucitlerinin şirketlerden çok topluma fayda sağlama arzularına bağlıdır. Bununla birlikte, yazara göre bu şirket, bireyleri genomik verilerini biliminsanlarıyla paylaşmaya teşvik etmek için yatırım veya teminat amacıyla olmasa da bir “coin” veya dijital para birimi çıkarma fikrini destekliyordu. “Altında yatan fikir, daha büyük tıbbi keşifler yapabilmek için kullanıcıları kişisel genomik verilerini biyomedikal ve sağlıkla ilgili araştırmalara sunmaya teşvik etmektir.” B.V. Bigelow, “Luna DNA, genomik verileri ‘kamu yararına’ paylaşmak için blockchain kullanıyor”, *Exome*, (22 Ocak 2018). <https://xconomy.com/san-diego/2018/01/22/luna-dna-uses-blockchain-to-share-genomic-data-as-a-public-benefit/>

4. S.W.H. Lee, N. Chaiyakunapruk ve N.M. Lai, “G6PD’den yoksun bireylerin gerçekten kaçınması gerekenler”, *British Journal of Clinical Pharmacology* 83, no. 1, (Ocak 2017): 211-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338146>. Ayrıca, “Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği”, MedlinePlus <https://medlineplus.gov/ency/article/000528.htm>

5. J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makover, vd., “Meme Kanserinde 21-Gen Ekspresyon Deneyi Rehberliğinde Adjuvan Kemoterapi” *New England Journal of Medicine* 379, (12 Temmuz 2018): 111-21.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804710>

6. K.A. Liu ve N.A.D. Mager, "Kadınların klinik araştırmalara katılımı: Tarihsel perspektif ve gelecek çıkarımları", *Pharmacy Practice* 14, No. 1, (Ocak-Mart 2016): 708-17. <https://www.pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/708/424>

7. mTOR tedavisi alan dişi fare, kontrol grubundaki tedavi edilmeyen farelere göre %20 daha uzun yaşadı. Yaşlanma çalışmalarında Leibniz Enstitüsü, Fritz Lipmann Enstitüsü, "Daha az daha mı çoktur? Sağlıklı yaşlanma için gen anahtarı bulundu", *Medical Xpress* (25 Mayıs 2018). <https://medicalxpress.com/news/2018-05-gene-healthy-aging.html>

8. İsveç kayıtları, 1800'den beri her geçen yıl kadınların erkeklerden daha uzun yaşadığını gösteriyor. "Kadınların erken yaşamda, geç yaşamda ve toplam yaşamda erkeklere kıyasla bu dikkate değer ölçüde tutarlı hayatta kalma avantajı İsveç ile sınırlı değildir ve her yıl güvenilir doğum ve ölüm kayıtlarının bulunduğu her ülkede gözlenmektedir." Yazarlar, "İnsan biyolojisinde daha sağlam bir model olmayabilir," dedi. S.N. Austad ve A. Barkte, "Uzun ömürlülükte ve yaşlanma karşıtı müdahalelere yanıtlarda cinsiyet farklılıkları: Mini inceleme", *Gerontology* 62, No. 2, (2015): 40-46. <https://www.karger.com/Article/FullText/381472>

9. E.J. Davis, I. Locach ve D.B. Dubal, "Dişi XX cinsiyet kromozomları, yaşlanan farelerde hayatta kalmayı artırır ve yaşam süresini uzatır", *Aging Cell* 18, no. 1, (Şubat 2019), e12871. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351820/>

10. İlaç reçetesini belirlemek için farmakogenomik bilginin hâlihazırda kullanıldığı bir örnek HIV'dir. Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü'nün web sitesinde yer alan bir bilgi formuna göre, HIV'li hastalar, *abacavir* adı verilen bir antiviral ilaca karşı yan etki gösterip göstermeyeceklerini anlamak için belirli bir genetik varyant açısından test edilir. Bu konuda "Farmakogenetik Hakkında Sık Sorulan Sorular" bölümüne bakınız. Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü, (2 Mayıs 2016). <https://www.genome.gov/27530645/>

11. 14. Yüzyıl'da yaşamış İtalyan bir savaş lordunun mumyalanmış cesedinin otopsis, Treviso'yu fethinden günler sonra, 38 yaşındaki Cangrande I della Scala'nın *digitalis* ile zehirlendiği konusunda yüzyıllardır süren söylentilere dayanak verdi. H. Thompson, "Ze-

hir, bu İtalyan mummyasının zamansız sonu oldu”, Smithsonian. com, (14 Ocak 2015). <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/poison-hath-been-italian-mummys-untimely-end-digitalis-foxglove-180953822/>

12. M. Vamos, J.W. Erath ve S.H. Hohnloser, “Digoksin ile ilişkili ölümler: Literatürün sistematik bir incelemesi ve meta-analizi”, *European Heart Journal* 36, No. 28, (21 Temmuz 2015): 1831-38. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/28/1831/2398087>

13. M.N. Miemeijer, M.E. van derBerg, J.W. Deckers, vd., “ABCB1 gen varyantları, digoksin ve genel popülasyonda ani kardiyak ölüm riski”, *BMJ Heart* 101, no. 24, (Aralık 2015). <https://heart.bmj.com/content/101/24/1973?heartjnl-2014-307419v1=>. Ayrıca, A. Oni-Orisan, ve D. Lanfear, “Kalp yetmezliğinde farmakogenomik: Neredeyiz ve klinik uygulamalara nasıl uygulayabiliriz?” *Cardiology in Review* 22, no. 5, (1 Eylül 2015): 193-98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329642/>

14. Johnson, 2015 yılında, genomumuzun biz hayattayken kullanılmak üzere tanımlanıp depolanmasının bir 10 yıl daha alacağını düşünüyordu. “Bu olduğunda, doğru ilaç ve doğru doz ile ilgili kararları alabilmek için genetik bilginin kullanılması, muhtemelen genetik verilerin ilaçlar ve genler ile ilgili bilgilerle bir araya getirilerek bilgisayar desteğinde kişiselleştirilmiş bir tedavi önerisine yol açacak,” diye yazdı. J.A. Johnson, “Genleriniz hangi ilaçların sizin için doğru olduğunu nasıl etkiler?” *The Conversation*, (20 Kasım 2015). <https://theconversation.com/how-your-genes-influence-what-medicines-are-right-for-you-46904>

15. Yazarlara göre, meslektaşlarının çoğu bu alanda yeni makaleler yayınladıkça, bu durum değişiyor gibi görünüyor. “Bağırsak mikrobiyotasının gölgelerden çıktığını ve ilaç güvenliği çalışmalarında ve kişiselleştirilmiş tıp hizmetlerinde odak noktası olmaya doğru ilerlediğini,” yazdılar. I.D. Wilson, ve J.K. Nicholson, “Bağırsak mikrobiyomunun, ilaç metabolizması, etkinliği ve toksisitesi ile etkileşimleri”, *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 179, (Ocak 2017): 204-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718288>. Ayrıca, B. Das, T.S. Ghosh, S. Kedia, vd., “Deniz seviyesinde ve yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan kırsal ve kentsel sağlıklı Kızılderi lilerin

bağırsak mikrobiyomunun analizi”, *Nature Scientific Reports* 8, (4 Temmuz 2018), <https://www.nature.com/articles/s41598-018-28550-3>

16. P. Lehouritis, J. Cummins, M. Stanton, vd., “Yerel bakteriler kemoterapötik ilaçların etkinliğini etkiler”, *Nature Scientific Reports* 5, (29 Eylül 2015). <https://www.nature.com/articles/srep14554>

17. Merrit Hawkins’ın yaptığı araştırmaya göre, bekleme süresi 2014’te 18,5 günden 2017’de 24 güne çıktı. B. Japsen, “Doktor bekleme süreleri ABD’nin büyük şehirlerinde %30 arttı”, *Forbes*, (19 Mart 2017). <https://www.forbes.com/sites/brucejapsen/2017/03/19/doctor-wait-times-soar-amid-trumpcare-tartisma/#7ac0753b2e74>

18. “myDNAge” web sitesinde cesaret verici, “Genlerinizi değiştirmezsiniz ancak epigenetik yoluyla genlerinizin davranışını değiştirebilirsiniz,” yazar bir etiket satırı altta kayıyor. Tek yapmanız gereken vücut sıvılarınızı (kan veya idrar) göndermek. Test, “DNA’nızdaki epigenetik değişiklikleri ölçerek” biyolojik yaşınızı belirliyor. “Epigenetik yoluyla biyolojik yaşınızı öğrenin”, myDNAge, 2017. <https://www.mydnage.com/>. Ayrıca, “Teloyears”, hücresel yaşınızı telomerleriniz üzerinden takip etmeyi teklif ediyor ve web sitesi okuyucularına “telomerlerinizin, atalarınızdan farklı olarak, değiştirebileceğiniz DNA kapakları” olduğunu yazıyor. Teloyears, 2018. <https://www.teloyears.com/home/>

19. M.V. Snyder, M. Kircher, A.J. Hill, vd., “Hücresiz DNA, menşе dokuları hakkında bilgi veren bir *in vivo* nükleozom ayak izi içerir”, *Cell* 164, no. 1-2, (14 Ocak 2016): 57-68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715266/>

20. “Küresel otomotiv sensör pazar analizi, trendler, etkenler, zorluklar ve tahminler 2018-2022, pazarın yıldan yıla %4,13 büyümesi bekleniyor - ResearchAndMarkets.com”, *Business Wire*, (2 Mayıs 2018), <https://www.businesswire.com/news/home/20180502005988/en/Global-Automotive-Level-Sensor-Market-Analysis-Trends>

21. Cincinnati Üniversitesi’nden kıdemli bilim insanı Jason Heikenfeld ve ekibi, havacıların diyet, stres ve yaralanmadan, ilaç kullanımı ve hastalıklara kadar her şeye nasıl tepki verdiğini takip etmek için Ohio’daki bir ABD Hava Kuvvetleri Araştırma Laboratuvarı ile çalıştı. Teri hem uyaran hem de izleyen ve ardından bir akıllı telefona veri gönderen yamalar geliştirdiler. J. Heikenfeld, “Ter sensörleri, giyilebilir cihazların sağlığını izleme şeklini değiştirecek”, *IEEE Spectrum*, (22 Ekim 2014). <https://spectrum.ieee>

org/biomedical/diagnostics/sweat-sensors-will-change-how-wearables-track-your-health

22. Owlstone, Birleşik Krallık'ta akciğer kanseri klinik denemelerine başladı ve yüzlerce hastayı erken belirtiler için test etti. Owlstone, web sitesinde, "İnsanların sadece %14,5'ine erken evre, tedavi edilebilir akciğer kanseri teşhisi konulduğunu belirtiyor. Bunu %25'e çıkarabilirsek sadece İngiltere'de 10.000 hayat kurtarılabilir." D. Sfera, "Nefes testi kanser belirteçlerini arıyor," Medium, (2 Ağustos 2018). <https://medium.com/@TheRealDanSfera/breath-test-detects-cancer-markers-c57dcc86a583>. Ayrıca firma, ilaç tedavilerindeki gelişmelerle birlikte, erken teşhisin hayat kurtarmak için yeni ilaçlar geliştirmekten daha güçlü bir araç olduğuna işaret ediyor. "Hastalık İçin Nefes Ölçer", Owlstone Medical. <https://www.owlstonemedical.com/>

23. İki örnek, Öura yüzüğü (<https://ouraring.com/>) ve Motiv yüzüğüdür (<https://mymotiv.com/>).

24. "Giderek artan sayıda kanıt, bir dizi zihinsel ve fiziksel koşulun sözlerinizi gevelemenize, sesleri uzatmanıza veya daha nazal bir tonda konuşmanıza neden olabileceğini gösteriyor." R. Robbins, "Ses tonunuz hastalığı teşhis edebilir", *Scientific American*, (30 Haziran 2016). <https://www.scientificamerican.com/article/the-sound-of-your-voice-may-diagnose-disease/>

25. Araştırmacılar, bilgisayardaki bir tuşa basıp bırakmak için harcadığımız süreyi kullandılar ve bunu Parkinson hastalığı motor indeksine dönüştürdüler. L. Giancardo, A. Sanchez-Ferro, T. Arroyo-Gallego, vd., "Erken Parkinson hastalığının bir göstergesi olarak bilgisayar klavyesi etkileşimi", *Nature Scientific Reports* 6 (5 Ekim 2016): 34468 <https://www.nature.com/articles/srep34468>

26. Neyin gelmekte olduğu ile ilgili daha ayrıntılı bilgi için bu kitap okunmaya değer. E. Topol, *The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care*, Kindle versiyonu, (New York: Basic Books, 2011).

27. Massachusetts merkezli bir Segterra şirketi olan InsideTracker'ın hem yatırımcısı hem de eski bir yönetim kurulu üyesiyim. (<http://www.insidetracker.com/>) Şirkete yatırım yaptım ve tavsiyelerde bulundum. Aynı zamanda, yaşla birlikte değiştiği bilinen belirteçlere dayalı olarak biyolojik yaşı hesaplamak için yapılan bir patent başvurusunda mucitim.

28. Uygulamanın adı "Clue". E. Avey, "Clue uygulaması hayatımı kurtardı: Siklus izleme yoluyla erken teşhis", Clued In, (24 Eylül 2017), <https://medium.com/clued-in/the-clue-app-saved-my-life-early-detection-through-cycle-tracking-91732dd29d25>

29. Son otuz yılda, dünyanın bazı yerlerinde her yıl yeni bir bulaşıcı hastalık ortaya çıktı. Yazar, araştırmacıların kuşlarda ve memelilerde insanları enfekte edebilecek bilinmeyen virüslerin toplam sayısının 631.000 ile 827.000 arasında olduğunu yazıyor. Tüm bu virüsleri tespit etmek için devam eden çabalar olsa da "büyük olasılıkla bundan sonra hangisinin yayılacağını tahmin edemeyeceğiz. 1947'de keşfedilen Zika gibi uzun süredir bilinen virüsler bile aniden öngörülemeyen salgınlara dönüşebilir." E. Yong, "Bir sonraki veba geliyor. Amerika hazır mı?" *The Atlantic*, Temmuz-Ağustos 2018. <https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2018/07/when-the-next-plague-hits/561734/>

30. L.M. Mobula, M. MacDermott, C. Hoggart, vd., "Ebola Virüsü Hastalığında Klinik Belirtiler ve Ölüm Şekilleri, Monrovia, Liberia, 2014", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 98, no. 4, (Nisan 2018): 1186-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928808>

31. Gates'in bir başyazısında uygulamaya konması gerektiğini ileri sürdüğü, gelecekteki bir salgına hazırlanmak için alınacak önlemler arasında, salgınlara karşı savunmasız ülkelerde halk sağlığı sistemleri oluşturmak ve ordunun savaşa hazırlanışını taklit etmek var. Böylece, "mikrop oyunları ve diğer hazırlık egzersizleri ile hastalıkların nasıl yayılacağını, insanların panik içinde nasıl tepki vereceğini ve aşırı yüklü otoyollar ve iletişim sistemleri gibi şeylerle nasıl başa çıkılacağını daha iyi anlayabiliriz". B. Gates, "Bill Gates: Yeni bir tür terörizm bir yıldan kısa bir süre içinde 30 milyon insanı yok edebilir - ve biz hazırlıklı değiliz", *Business Insider*, (18 Şubat 2017). <http://www.businessinsider.com/bill-gates-op-ed-bio-terrorism-epidemic-world-threat-2017-2>

32. Şirketler, ancak 2009 yılında çıkarılan bir yasadan sonra herhangi bir ihlali kamuoyuna ve hükümete bildirmek zorunda kaldı. O zamandan beri, sağlık hizmeti sağlayıcılarında 2010'da 150 olan ihlallerin hacmi, yedi yıl sonra 250'ye yükseldi. Tüketici Raporları, "Bilgisayar korsanları tıbbi kayıtlarınızı istiyor. Bilgilerinizi

onlardan nasıl saklayacağınız aşağıda açıklanmıştır”, *Washington Post* (17 Aralık 2018). https://www.washingtonpost.com/national/health-science/hackers-want-your-medical-records-heres-how-to-keep-your-info-from-them/2018/12/14/4a9c9ab4-fc9c-11e8-ad40-cdf0e0d-d65a_story.html?utm_term=.ea4e14662e4a

33. A. Sulleyman, “NHS siber saldırısı: Neden çalınan tıbbi bilgiler finansal verilerden çok daha değerli?” *Independent*, (12 Mayıs 2017). <https://www.independent.co.uk/life-style/gadgets-and-tech/news/nhs-cyber-attack-medical-data-records-stolen-why-so-valuable-to-sell-financial-a7733171.html>

34. S. Dominy, C. Lynch, F. Ermini, vd., “Alzaymır hastalarının beyinlerinde *Porphyromonas gingivalis*: Hastalığa neden olan kanıtlar ve küçük molekülü inhibitörlerle tedavi”, *Science Advances* 5, no. 1 (23 Ocak 2019). <https://advances.sciencemag.org/content/advances/5/1/eaau3333.full.pdf>

35. Pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılmaya ihtiyaç duyan yaşlı sayısındaki azalma sayesinde, bu düşüş takip eden birkaç sene boyunca devam etti. “2009 yılına kadar, ülkedeki pnömoniden yatış sayısındaki düşüşün yarısından fazlası yaşlılara atfedilebilirken 85 yaş ve üstü, yılda 70.000 daha az hastane yatışı yaptı.” “Pnömoni bebek aşısı, yaşlıların korunmasına da yardımcı oluyor”, VUMC Muhabiri, (11 Temmuz 2013). <http://news.vumc.org/2013/07/11/infant-vaccine-for-pneumonia-helps-protect-elderly/>

36. M.R. Moore, R. Limk-Gelles, W. Schaffner, vd., “Çocuklarda kullanılan 13 valanslı konjuge pnömokok aşısının Amerika Birleşik Devletleri’ndeki çocuklarda ve yetişkinlerde invazif pnömokok hastalığı üzerindeki etkisi: Çok bölgesi, popülasyon temelli sürveyans analizi”, *Lancet Infectious Diseases* 15, no. 3, (Mart 2015): 301-09. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876855/>

37. Evcil bir hayvan sahibiyseniz, ona da Lyme hastalığı aşısı yaptırabilirsiniz.

38. *Médecins Sans Frontieres*’de aşı politikası danışmanı olan Kate Elder, “Araştırma ve geliştirme modeli bozuldu,” dedi. “Öncelikler, paranın nerede olduğuna göre seçiliyor... ağırlıklı olarak gelişmiş dünyada görülen hastalıklar,” diye ekledi. H. Collis, “Aşıların yeni bir iş modeline ihtiyacı var”, *Politico* (27 Nisan 2016), <https://www.politico.eu/article/special-report-vaccines-need-a-new-business-model/>

39. "Analiz, Tufts CSDD ve Tufts Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yardımcı araştırma profesörü ve Pasifik Üniversitesi'nde Thomas J. Long Eczacılık ve Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde yardımcı profesör olan Ronald Evens tarafından şirket raporlarından elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirildi. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America'dan alınan biyoteknoloji raporları, IMS satış verileri ve FDA ve Tufts CSDD veri tabanları." M. Powers, "Tufts: Aşı hattı hızla artıyor ve küresel satışlar 2020 yılına kadar 40 milyar dolara ulaşabilir", Bio World, (21 Nisan 2016). <http://www.bioworld.com/content/tufts-vaccine-pipeline-soaring-and-global-sales-vurulabilir-40b-2020>

40. Afrika, dünyadaki sıtma vakalarının ve ölümlerinin %90'ından fazlasının yükünü üstlendi. "Sıtma", Dünya Sağlık Örgütü, (19 Kasım 2018). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

41. "Gana, Kenya ve Malavi, DSÖ sıtma aşısı pilot programına katılacak", Dünya Sağlık Örgütü, Afrika Bölge Ofisi, (24 Nisan 2017). <http://www.afro.who.int/news/ghana-kenya-and-malawi-take-part-who-malaria-vaccine-pilot-programme>

42. Araştırmacılar, *Boston Globe* muhabirine, Ebola salgını gibi krizlerin tıbbi araştırma ve ilaç geliştirmedeki temel bir kusuru ortaya çıkardığını söyledi. Kamuoyunun ilgisi olmadığı süreçte, araştırmacılar ve ilaç şirketleri "az görülen hastalıklar için hızlı bir şekilde aşı ve ilaç geliştirme konusunda çok istekli değiller". Y. Abutaleb, "Ebola ve diğer hastalıklarla mücadeleyi hızlandırmak", *Boston Globe* (22 Ağustos 2014). <https://www.bostonglobe.com/metro/2014/08/21/faster-development-vaccines-and-drugs-targeting-diseases-such-ebola-horizon/yrkrN56VgehrSzCtETPzzH/story.html>

43. Aynı derecede iç karartıcı istatistiklere göre, her gün 20 kişi organ nakli sırasında hayatını kaybederken sadece bir organ bağışçısı sekiz hayat kurtarabilir. "Organ Nakli Trendleri", United Network for Organ Sharing. <https://unos.org/data/>

44. Bununla birlikte, Crouch, Cruise'un son *Görevimiz Tehlike* destanı olan *Mission: Impossible - Fallout*'ta 56 yaşındaki Cruise'un canlandırdığı Ethan Hunt karakterinin, ilerleyen yaşını belli eden, uzun bir kavgada kötü adamı yenmek için daha genç bir ortağa ihtiyaç duyması veya gittikçe daha genç kadınlara ilgi göstermesi

gibi sınırlamalar geldiğini kabul ediyor gibi görünüyor. I. Crouch, "Tom Cruise'un yaşlanmamasını ölçmeye yardımcı olan Wilford Brimley meme'i", "Rabbit Holes," *New Yorker*, (11 Ağustos 2018). <https://www.newyorker.com/culture/rabbit-holes/the-wilford-brimley-meme-that-helps-measure-tom-cruises-agelessness>

SEKİZ: GELECEĞİN NESNELERİ

1. A. Jenkins, "Hangi 19. Yüzyıl fizikçisinin söylediği, fizikte yapılmamış tek şey, başka bir ondalık basamağın hesaplanmasıdır, sözü meşhur olmuştur?" Quora, (26 Haziran 2016). <https://www.quora.com/Which-19th-century-physicist-famously-said-that-all-that-remained-to-be-done-in-physics-was-compute-effects-to-another-decimal-place>
2. "The Road Ahead (Bill Gates kitabı)", Wikipedia, [https://en.wikipedia.org/wiki/The_Road_Ahead_\(Bill_Gates_book\)#cite_note-Weiss06-3](https://en.wikipedia.org/wiki/The_Road_Ahead_(Bill_Gates_book)#cite_note-Weiss06-3)
3. Ve Kelley, bu mükemmel mantraya bir anahtar nokta ekliyor: "Bunu kullanarak neyin iyi olduğunu anlıyoruz." Bu belki de, "Kendini akışa bırak ve seni nereye götürdüğünü gör," demenin başka bir yolu. J. Altucher, "Göremediğin geleceği tahmin etmenin kuralı...", *The Mission*, (15 Temmuz 2016), <https://medium.com/the-mission/kevin-kelly-one-rule-for-predicting-what-you-never-saw-coming-1e9e4eeae1da>
4. L. Gratton, ve A. Scott, *The 100 Year Life: Living and Working in an Age of Longevity*, (London and New York: Bloomsbury Publishing, 2018).
5. İlahiyatçı Theodore Parker'dan gelen ancak Dr. Martin Luther King, Jr. tarafından meşhur edilen ve Başkan Barack Obama tarafından defalarca kullanılan bir cümle.
6. Bu, insanların görünüşleriyle ilgilenmeye başladığı, özellikle boncuklar ve pigmentlerle görünüşlerini değiştirdikleri, yeterli nüfus yoğunluğunun olduğu bir zamandı. E. Trinkaus, "Geç Pleistosen yetişkin ölüm kalıpları ve modern insanın yaratılışı", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, no. 4, (25 Ocak 2011): 12267-71, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220336>
7. *Global Environmental Alert Service*'teki bir yazara göre, 4000 yıl öncesine kadar insan sayısı asgari düzeydeydi. O zamandan beri,

büyüme daha hızlı arttı ve bu oran 1960'larda zirveye ulaştı. Birleşmiş Milletler, yüzyılın sonunda 10,1 milyar olacağımızı tahmin ediyor. "Bir gezegen, kaç kişi? Dünyanın taşıma kapasitesinin bir incelemesi", UNEP Küresel Çevresel Uyarı Servisi, (Haziran 2012), https://na.unep.net/geas/archive/pdfs/geas_jun_12_carrying_capacity.pdf

8. *Pew Reach Center* anketine göre, Amerikan halkı da benzer duygular besliyor. %59'u nüfus artışının etkisi konusunda, "karamsar bir görüşe sahip olduğunu, bunun büyük bir sorun olacağını çünkü yeterli yiyecek ve kaynak olmayacağını söylüyor". "Halkın ve biliminsanlarının bilim ve toplum ile ilgili görüşleri", *Pew Research Center Science & Society*, (29 Ocak 2015). <http://www.pewinternet.org/2015/01/29/chapter-3-attitudes-and-beliefs-on-science-and-technology-topics/#population-growth-and-natural-resources-23-point-gap>

9. M. Blythe, "Profesör Frank Fenner, mikrobiyolog ve virolog", Avustralya Bilim Akademisi, 1992-1993. <https://www.science.org.au/learning/general-audience/history/interviews-australian-scientists/professor-frank-fenner>

10. Fenner, insanlığın kaderini, 1600'lerde kendi kestikleri ormanlar sayesinde geçinen, kestikten sonra da telef olan Paskalya Adası sakinlerinininkiyle karşılaştırdı. Azalan gıda kaynaklarının ardından iç savaş, sonrasında şiddet ve hastalık getiren yabancı denizcilerin gelişi, nüfusunun 1872'ye kadar 111 kişiye düşmesine sebep oldu. O zamandan beri nüfus sayısı toparlanırken Fenner'in *Australian* muhabirine verdiği röportajda, insanlığın geleceği ile ilgili görüşleri adanın toparlanması kadar iyimser değildi. "Nüfus yedi, sekiz veya dokuz milyara yükselince, yiyecek için çok daha fazla savaş olacak," şeklinde konuşuyor. "Günümüz nesillerinin torunları, çok daha zor bir dünyayla karşı karşıya kalacak." C. Jones, "Frank Fenner insanlar için umut görmüyor", *Australian*, (16 Haziran 2010). <https://www.the-australian.com.au/higher-education/frank-fenner-sees-no-hope-for-humans/news-story/8d77f0806a8a3591d47013f7d75699b9?nk=099645834c-69c221f8ecf836d72b8e4b-1520269044>

11. Michael Schuman, "Şaşırtıcı ekonomik refaha rağmen son 60 yılda her gün aç uyuyan 925 milyon insan var," diyor Malthus'un öngörülerine üzerine *Time* için yazdığı bir yazıda. "Ve son üç yılda iki kez, on milyonlarca insanı yoksulluk içine hapseden, gıda maliyetlerinde istikrarı bozan ani artışlar yaşadık. Bugün fiyatlar

neredeyse tarihin en yüksek seviyelerinde.” M. Schuman, “Malthus haklı mıydı?” *Time*, (15 Temmuz 2018). <http://business.time.com/2011/07/15/was-malthus-right/>

12. P.R. Ehrlich, *The Population Bomb*, (New York: Ballantine Books, 1968), 1.

13. Age., 3.

14. Bazı istatistikler akıllara durgunluk veriyor. Sadece küresel nüfusumuz yılda 74 milyon artmakla kalmıyor. “Son 50 yılda bizden önceki tüm insanlıktan daha fazla kaynak tükettik” S. Dovers, “Nüfus ve Çevre: Küresel Bir Zorluk”, Avustralya Bilim Akademisi (7 Ağustos 2015). <https://www.science.org.au/curious/earth-environment/population-environment>

15. “Yerel Yönetim Katı Atıkları,” Çevre Koruma Ajansı (29 Mart 2016). <https://archive.epa.gov/epawaste/nonhaz/municipal/web/html>

16. Günlük öğelerin karbon ayak izine ilişkin bir *Guardian* köşe yazısına göre, kurutucunuzu yılda 200 kez çalıştırırsanız, bu yaklaşık yarım ton CO₂ üretecektir. M. Berners-Lee ve D. Clark, “Bir yığın çamaşırın karbon ayak izi nedir?” *Guardian*, (25 Kasım 2010). <https://www.theguardian.com/environment/green-living-blog/2010/nov/25/carbon-footprint-load-laundry>

17. MIT öğrencilerinin tahminine göre, “İster bir karton kutuda ister lüks bir malikanede yaşayın, ister evde yetiştirilen sebzelerle geçinin ister sürekli ithal pirzola tüketin, ister bir jet sosyete ister durgun bir emekli olun, ABD’de yaşayan herkes, dünyadaki ortalamanın iki katından fazla sera gazı üretiyor.” Massachusetts Institute of Technology, “En iyi tasarrufla bulunan Amerikalıların karbon ayak izi hâlâ küresel ortalamanın iki katı”, *Science Daily*, <https://www.sciencedaily.com/releases/2008/04/080428120658.htm>

18. *Global Footprint Network*’e göre, Lüksemburg, Katar, Avustralya ve Kanada’da yaşayanlar daha yüksek ortalama tüketim ve atık seviyelerine sahiptir. <https://www.footprintnetwork.org/>

19. “Ülke sınır aşım günleri”, Dünya Sınır Aşım Günü, <https://www.overshootday.org/about-earth-overshoot-day/country-overshoot-days/>

20. Yale ekonomisti William D. Nordhaus, 2°C ulaşılamaz olması na rağmen 2,5°C’nin mümkün olabileceğini, ancak oraya ulaşmak

için aşırı küresel politika önlemleri alınması gerekeceğini savunuyor. W.D. Nordhaus, "Minimal iklim politikaları çağında iklim değişikliği ile ilgili korumalar ve belirsizlikler", *Cowles Foundation for Research in Economics*, Yale Üniversitesi, (Aralık 2016). <https://cowles.yale.edu/sites/default/files/files/pub/d20/d2057.pdf>

21. Pennsylvania Eyalet Üniversitesi profesörü David Titley, 2°C üzerindeki sıcaklık limitlerinde geçişler için güçlü bir metafor ortaya koyuyor: 2°C'nin tepeden aşağı inen bir kamyonun gittiği, işaret levhasında yazan 50 km/saat hız olduğunu düşünün. 2°C üzerindeki artan her fraksiyon veya tam derece, inişe geçen kamyonun hızını ve dolayısıyla giderek yaklaşan felaket olasılığını artırır. D. Titley, "İklim değişikliğinin 2°C ısınma sınırı neden bu kadar önemli?" *The Conversation*, (23Ağustos 2017). <https://theconversation.com/why-is-climate-changes-2-degrees-celsius-of-warming-limit-so-important-82058>

22. Büyük Set resifi, sadece dünyadaki en çarpıcı ve benzersiz ekosistemlerden biri olmakla kalmıyor, aynı zamanda Avustralya turizm endüstrisinin de büyük bir parçasıdır. Turizmden yıllık 4,5 milyar dolar gelir edilmesini sağlıyor ve 70.000 kişiye iş sağlıyor. B. Kahn, "Mercan beyazlaması, Büyük Set resifinin %93'ünü vurdu", *Scientific American*, (20 Nisan 2016), <https://www.scientificamerican.com/article/bleaching-hits-93-percent-of-the-great-barrier-reef/>

23. Mercanlarla ilgilenen biliminsanlarına göre, küresel sıcaklık artışı 1,5°C'yi aşarsa, İtalya'nın büyüklüğüne denk gelen resif hayatta kalamayacak. N. Hasham, "Avustralya hükümetleri Büyük Bariyer resifinin 'çöküşünü kabul etti'", *The Sydney Morning Herald*, (20 Temmuz 2018). <https://www.smh.com.au/politics/federal/australian-governments-concede-great-barrier-reef-headed-for-collapse-20180720-p4zsof.html>

24. Yüzyılın sonunda biliminsanları, deniz seviyesinin 0,5-1,4 metre arasında yükselebileceğini tahmin ediyorlar. 5 metrelik bir artış, 3,2 milyon kilometrekarelik kıyı şeridini basarak 670 milyon insanı etkileyebilir. Isınan sular Grönland ve Antarktika buzunu erittikçe, dünya çapında yükselen deniz seviyesinin hızını artıracak. "Araştırmaya göre, 1 milyar kişi deniz seviyesindeki yükselmenin tehdidi altında", *Worldwatch Institute*, (27 Ocak 2019), <http://www.worldwatch.org/node/5056>

25. Dünya Sağlık Örgütü, 2030-2050 yılları arasında iklim değişikliğine bağlı olarak yılda 250.000 ilave ölüm olacağı tahminini şu alt kategorilere ayırmaktadır: Yaşlıları öldüren ısıya maruz kalma (38.000), ishal (48.000), sıtma (60.000) ve çocuklukta yetersiz beslenme (95.000). “İklim Değişikliği ve Sağlık”, Dünya Sağlık Örgütü. (1 Şubat 2018) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs266/en/>

26. Max Planck'ın *Wissenschaftliche Selbstbiographie* kitabı, Frank Gaynor tarafından Almandan tercüme edildi ve 1949 yılında *A Scientific Autobiography* olarak yayımlandı. Greenwood Press Publishers, Westport, Connecticut.

27. Önder, Brexit'in buna iyi bir örnek olduğunu belirtiyor. Gençlerin sadece dörtte biri Avrupa Birliği'nden ayrılmak için oy verirken 65 yaş ve üstü 10 kişiden 6'sı AB'yi terk etmek için oy kullandı. H. Önder, “Yaş faktörü ve yükselen milliyetçilik”, *Brookings*, (18 Temmuz 2016). <https://www.brookings.edu/blog/future-development/2016/07/18/the-age-factor-and-rising-nationalism>

28. 80 yaş ve üstü (Birleşmiş Milletlere göre “en yaşlı-yaşlılar”) nüfusun sayıları genel olarak 60 yaş üstü yaşlılardan daha hızlı artıyor. 2015'te 80 yaş üstü nüfus 125 milyondur; 2050'ye kadar 450 milyona yakın olması bekleniyor. Ekonomik ve Sosyal İlişkiler Departmanı, Nüfus Bölümü, *World Population Ageing 2015*, (New York: Birleşmiş Milletler, 2015). http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf

29. “Strom Thurmond'un oylama kayıtları”, Akıllı Oy Verin. <https://votesmart.org/candidate/key-votes/53344/strom-thurmond>

30. *Nation*'da, UCLA ve Columbia Hukuk okullarının profesörü Kimberle Williams Crenshaw, Thurmond'u çevreleyen iğrenç çifte standartların bazılarını dikkat çekiyor. “Cinsel ırkçılığa karşı eleştirilerin çoğu, aynı cinsel davranışın, Afrikalı-Amerikalı birini ölüm cezasına gönderirken beyaz adamın hafif cezalarla kurtulacağına ilişkin bir ders kitabı vaka oluşturuyor,” diye yazdı. Nitekim, 1942'de Yargıç Thurmond, “tecavüz kurbanı olduğu iddia edilen birinin karşı ırk kimlik tespiti sonucu, artık son derece kuşkulu olduğu bilinen ifadesine dayanarak” siyah bir adamı elektrikli sandalyeye gönderdi. K.W. Crenshaw, “Strom tecavüzçü müydü?” *Nation*, (26 Şubat 2004). <https://www.thenation.com/article/was-strom-rapist/>

31. Yaşlı yoksulların tek alternatifi aile yanı, arkadaşlar veya yoksul eviydi. B. Veghte, "Sosyal Güvenlik, geçmiş, şimdi ve gelecek", *National Academy of Social Insurance*, (13 Ağustos 2015). <https://www.nasi.org/discuss/2015/08/social-security%E2%80%99s-past-present-future>

32. 1940'ta 65'ine ulaşan erkekler, ortalama olarak 12,7 yıl daha yaşadı. 1990'da bu ortalama 15,3 yıla çıktı. Kadınların aynı dönemdeki ortalama yaşam beklentisi (65'e kadar yaşadıklarını varsayarsak) neredeyse 5 yıl artarak 19,6 yıla ulaştı. "Sosyal Güvenlik Açısından Yaşam Beklentisi", *Social Security*. [https://www.ssa.gov/history/ifeexpect.html](https://www.ssa.gov/history/lifeexpect.html)

33. 2015 yılına kadar yaşlıların yaklaşık %8'i yoksulluk sınırının altındaydı. "Kişi başı Sosyal Güvenlik harcamaları ve yaşlı yoksulluk oranı, 1959-2015", *The State of Working America*, (26 Eylül 2014). <http://www.stateofworkingamerica.org/chart/swa-poverty-figure-7r-capita-social-security/>

34. "Fiili Yaşam Tablosu", Sosyal Güvenlik, 2015. <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>

35. William Safire, 2007'de *New York Times* için bu alıntının kaynağını buldu: Tip O'Neill'in baş yardımcılarında Kirk O'Donnell'di. W. Safire, "Third Rail", *New York Times*, 18 Şubat 2007. <http://www.nytimes.com/2007/02/18/magazine/18wwinsafire.t.html>

36. "Sosyal Güvenlik Yararlanıcısı İstatistikleri," Social Security, <https://www.ssa.gov/oact/STATS/OASDIbenies.html>

37. "İstatistiksel Gerçekler, ABD", Birleşik Devletler Nüfus Sayım Bürosu. <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045217>

38. Harvard siyaset profesörü Stephen Ansolabehere, ön seçimler söz konusu olduğunda yaşlı seçmenlerin özellikle daha fazla etkisi olduğunu söylüyor. "Yaşlı insanlar ön seçimlerde daha sık oy kullanma eğilimindedir. Ve birincil katılım daha düşük olma eğiliminde olduğu için bu, yaşlı bloğunun daha da etkili olabileceği anlamına geliyor." D. Bunis, "Yaşlı Oy Verenlerin Muazzam Gücü", *AARP Bulletin*, (30 Nisan 2018). <https://www.aarp.org/politics-society/government-elections/info-2018/power-role-older-voters>

39. *Washington Post*'tan Edward Cody, uzun yaz tatillerinin (Kıta Avrupa'sı başkentlerini neredeyse boş bırakarak), erken emekliliğin

ve geniş kapsamlı genel sağlık sigortasının Avrupa'da geçmişte kaldığını yazıyor. "Yeni gerçeklikte, işçiler maaş dondurmalarını, azaltılmış çalışma saatlerini, ertelenen emeklilikleri ve sağlık hizmetleri kesintilerini kabul etmek zorunda kaldılar." E. Cody, "Avrupalılar, sosyal faydaların dokunulmaz olduğu konusunda uzun bir süredir görüş değiştiriyorlar", *Washington Post*, (30 Nisan 2011). https://www.washingtonpost.com/world/europeans-shift-long-held-view-that-social-benefits-are-untouchable/2011/02/09/AFLdYzdE_story.html?utm_term=.bcf29d628eea

40. Halk sağlığı araştırmacılarına göre, beklenen yaşam sürelerinde bu kadar keskin bir fark olmasının nedenlerinden biri, sigaranın zengin ve eğitilmiş insanların yaşam tarzlarından çıkmasıdır. S. Tavernise, "Zengin ve fakirlerin yaşam sürelerindeki eşitsizlik artıyor", *The New York Times*, (12 Şubat 2016). <https://www.nytimes.com/2016/02/13/health/disparity-in-life-spans-of-the-rich-and-the-poor-is-growing.html>

41. "Geçmiş Yasalar, Mevcut Yasa ve Federal Varlık Transferi Vergi Sisteminin Analizi", JCX-52-15, ABD Kongresi, Müsterek Vergilendirme Komitesi, (16 Mart 2015). <https://www.jct.gov/publications.html?func=startdown&id=4744>

42. "SOI Vergi İstatistikleri Geçmiş Tablosu 17", IRS, (21 Ağustos 2018). <https://www.irs.gov/statistics/soi-tax-stats-historical-table-17>

43. Arabaları çeken atlar sokaklara dışkı dökerdi. Taşan mezarlıklarda cesetler çürürdü. Sokaklarda çöp yığınları vardı. L. Jackson, *Dirty Old London: The Victorian Fight Against Filth*, (New Haven, CT: Yale University Press, 2015).

44. W. Luckin, "Son Felaket - Londra'da Kolera, 1886" *Medical History* 21. No. 1, (Ocak 1977): 32-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1081893/?page=5>

45. H.G. Wells, atomun bölünmesinden kaynaklanan dünyanın yok olma olasılığını vurguladı, diye yazıyor *Smithsonian* yazarı Brian Handwerk. Ayrıca kitle imha kabiliyetine sahip taşınabilir cihazların gelecekteki tehdidini de vurguladı. "Wells, nükleer silahların yayılmasının tehlikesini ve her iki ulusun, 'Karşılıklı imha güvencesi' kabiliyetine sahip olduğunda veya devlet dışı aktörler veya teröristlerin de büyük resme dahil olduklarında ortaya çıkabilecek kıyamet günü senaryolarını da açıkça gördü." B. Handwerk,

“H.G. Wells’in Birçok Fütüristik Tahmini Gerçekleşti”, Smithsonian.com (21 Eylül 2016). <https://www.smithsonianmag.com/arts-culture/many-futuristic-predictions-hg-wells-came-true-180960546/>

46. Yazar ve film tarihi uzmanı Mark Clark’a göre, Wells’in bilim-kurgu klasiği *Things to Come* ve Clark’ın yazarın yaratıcı kontrolü altında yapıldığını iddia ettiği, takip eden 1936 filmi, onun “kelimenin tam anlamıyla dünyayı kurtarma girişimiydi”. Bu, kurtuluşun yalnızca Havacılar tarafından gerçekleştirilebileceği, savaşın harap ettiği bir dünyanın hikâyesiydi. “Onlar, dünyanın geri kalanından uzakta gizlenmiş, büyük bilimsel ilerlemeler kaydetmiş ve şimdi insanlığı daha parlak bir geleceğe götürmeye hazır olan biliminsanları ve mühendislerden oluşan bir topluluktur. Kurtuluş, insanların bu topluluğun iyiliksever yönetimine boyun eğmeleri ile gelecekti”. M. Clark, “Ortak Konu: Wells ve Roddenberry”, Onstage and Backstage, (29 Temmuz 2013). <https://onstageandbackstage.wordpress.com/tag/gene-roddenberry/>

47. Clark, Roddenberry’nin çalışmalarının H.G. Wells’in ütöpik temalı yazımını yinelediğine dikkat çekti. Age.

48. H.G. Wells’in yazılarında defalarca belirttiği gibi, insanlık için tek iki seçenek bunlardı.

49. A. van Leeuwenhoek, “Mektuplar 43-69”, Digitale bibliotheek oor de Nederlandse, (25 Nisan 1679). http://www.dbnl.org/tekst/leeu-027alle03_01/leeu027alle03_01_0002.php#b0043

50. Mallar ve hizmetler söz konusu olduğunda, teknolojik gelişmeleri nüfus artışının çevresel etkisiyle dengeleme mücadelesini uzun süredir kaybediyoruz. “Bir gezegen, kaç kişi? Dünyanın taşıma kapasitesinin bir incelemesi”.

51. Edward O. Wilson, *The Future of Life*, (2002; tekrar basım, New York, Vintage Books), 33. 4 Mart 2002 tarihli *New Yorker*’da çıkan bir değerlendirmeye göre, “Ünlü bir evrimsel biyolog olan Wilson, insan refahının bilgi çağında bile çeşitlilik içeren bir doğal dünyanın temeline ne ölçüde dayandığını gösteriyor çünkü herhangi bir ekosistem ne kadar çok türe sahipse, o kadar istikrarlı ve üretken olacak”.

52. Bir arazinin taşıma kapasitesiyle ilgili tartışma hiçbir yerde Avustralya’dakinden daha fazla olmamıştır. Hollandalılar, büyük

güney arazisi *Terra Australis*'i keşfeden ilk Avrupalılar olabilirler ancak 1788'de yaşanabilir güneydoğu kıyı şeridini kalıcı olarak kolonileştiren İngilizlerdi. Mahkumların Sidney sahillerine ilk adımlarını atmalarından yüz yıl sonra ve orijinal yerlilerin çoğu silahlar ve çiçek hastalığı yüzünden yerlerinden kovulmuş ya da ortadan kaldırıldıktan sonra, İngilizler ülkenin geleceği konusunda iyimserlikle doluydu. Bu mantıklıydı: İngilizlerin zevkine göre biraz fazla olsa da Amerikan kolonileri geliyordu ve Avustralya kıtası da Amerika kadar büyüktü. 1888'de *London Spectator* dergisindeki bir hikâye, gururlu bir annenin, çocuğunun geleceği ile ilgili konuşması gibi gelmişti, tek fark Amerikalılar hakkında sadece ırkçı, cinsiyetçi ve küçümsemeyle dolu bir üsluptaydı: "1988'de Avustralya'nın bir Federal Cumhuriyet olacağına dair makul bir olasılık var. Birliğin Amerikalıları ile aynı ırklardan gelen 50 milyon İngilizce konuşan insandan oluşan, ayrı ve tanınabilir bir prototip geliştirmiş olarak... Avustralyalıları, daha güler yüzlü ve tamamen daha sıcak bir iklime sahip olarak tasarlıyoruz. Püriten gelenekler, ilk günlerden gelen zenginlikle... daha zayıf değil, daha yumuşak, lükse düşkün ve sanattan zevk almaya daha uygun bir halk olacaklar... Tüm Amerikan karakterine nüfuz eden hoşnutsuzluk olmayacak ve tam olarak daha mutlu olmasalar da daha rahat olacaklardır. Tipik Avustralyalı, daha güneşli bir adam olacaktır."

Avustralyalı erkeğin olumluluğu ve Puritanizmin göreceli yetersizliği hakkındaki tahmin doğru olsa da matematiği yanlıştı. 1888'den sonra, Avustralya'nın nüfusu, büyük ölçüde, Amerika'ya aykırı ekilebilir arazilerin bulunmaması ve muhtemelen uzun mesafeli aramaların maliyeti nedeniyle tahmin edilenin yarısından daha az arttı. Ülkenin 2018 yılında, yılda 170.000 göçmen almasına rağmen sadece 25 milyonluk bir nüfusu vardı. Milyoner olduğunuz sürece Avustralya'ya göç etmek kolaydır. Göçmenliğin nedeni tamamen ekonomiktir: Zengin, eğitilmiş göçmenlere düşük doğurganlık oranını dengelemek ve emekli ve kronik hastalığı olanların ücretini ödemek için çok ihtiyaç duyulmaktadır. Bu, Greg Sheridan tarafından *The Australian*'da zarif bir şekilde özetlenen ulusal bir politikadır: "Bir ulus olarak, 28 milyon yaşlı yerine 40 milyon insanla daha iyi durumda olacağız." Ancak çoğu Avustralyalı, fikirleri sorulduğunda Sheridan'a katılmıyor, hatta birkaç biradan sonra daha da fazla. Ülkenin zaten aşırı kalabalık olduğuna ve ara-

zinin taşıma kapasitesine yaklaştığına inanıyorlar. Göçü sınırlama çağrıları, Amerika Birleşik Devletleri'nde moda olmadan çok önce otuz yıldır konuşmalara, talk şovlara ve siyasete hâkim oldu. Birçok Avustralyalı, sürekli artan konut maliyetleri ve işe gidiş geliş süreleri konusunda derinden öfkeleniyor. Bazıları sadece ırkçıdır. Diğerleri profesyonel korkutucudur. Avustralya'nın Paul Ehrlich'e yanıtı Ted Trainer, tüm kariyeri boyunca insan tüketimi ve kaynak kullanımı düzeylerinin zaten sürdürülemez olduğunu tartışıyor. Biliyorum çünkü onun üniversite dersini 1988'de almıştım.

Trainer'a göre, petrol 2000'lerden önce tükenecekti ve şimdiye kadar hepimizin açlıktan ölmesi gerekiyordu. Trainer'ın ütopya versiyonu, kendisinin alternatif yaşam tarzıdır. Sidney'in güneyine arabayla bir saatlik mesafede olan bakımsız eğitim çiftliğine, Pigface Noktası adı verilir. Orada bir gün geçirdim, örneğin dünyayı kurtarmak için üç dönümlük çiftliklerde yaşamaya başlamamız, evde yetiştirilen yumurtaları pişirmek için güneş enerjisiyle çalışan fırınları kullanmamız ve yeşil yaşam üzerine ders vermek için duman püskürten bir araba ile her yöne bir saat gidip gelmemiz gerektiğini öğrenerek yaşadım. Evet, çözmemiz gereken büyük sorunlarımız var, en tehdit edici olan iklim değişikliği. Ancak Trainer'ın öğretilerinin aksine teknoloji düşman değildir. İnsanlık tarihinin eğrisinde, teknoloji nihayetinde bizi kurtarmaya geldi. Çoğumuz için günlük hayatımız geliyor ve tıpkı 1840'ta Londra ve 1900'de New York'ta olduğu gibi gelişmeye devam edecek. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralasya şehirlerinde her zamankinden daha fazla insan var ancak bugün her insanın etkisi hızla azalıyor ve bana 1980'lerde gelecek hakkında öğretilenlerin aksine, şehirler daha temiz. Petrolden doğalgaza, güneşe ve elektriğe geçiyoruz. Bangkok'a yapılan bir ziyaret, solunum sıkıntısına neden oluyordu. Şimdi mavi gökyüzü var. 1995'te Boston'a vardığımda, limandan bir damla su sizi hastaneye veya mezara götürebilirdi, artık yüzmeniz için güvenlidir.

53. E.C. Ellis, "Aşırı nüfus sorun teşkil etmiyor", *The New York Times*, 13 Eylül 2013. <https://www.nytimes.com/2013/09/14/opinion/overpopulation-is-not-the-problem.html>

54. "Dünya Nüfusu Yansımaları", Worldometer, <http://www.worldometers.info/world-population/world-population-projections/>

55. Age. ve Nüfus Bölümü, Birleşmiş Milletler, Ekonomik ve Sosyal İşler Departmanı, “Dünya Nüfus Beklentileri: 2017 Revizyonu”, <https://population.un.org/wpp>

56. Gates’in argümanı yeterince basit: Çocukların sağlık durumunu iyileştirdiğinizde ve küçük yaşlarda ölmelerini önlediğinizde, aileler daha az çocuk sahibi olmayı seçiyor. B. Gates, “Çocukların hayatını kurtarmak aşırı nüfusa yol açar mı?” *YouTube*, (13 Şubat 2018). <https://www.youtube.com/watch?v=obRG-2jurz0>

57. Diğerleri Danimarka, Finlandiya, Norveç, İngiltere, Almanya ve Fransa idi. M. Roser, “Dünyanın daha iyi hâle geldiğini düşünen nüfusun payı”, *Our World in Data*, <https://ourworldindata.org/wp-content/uploads/2016/12/Optimistic-about-the-future-2.png>

58. *The Guardian* şöyle sordu: “Bugünün gençliğinin, ebeveynlerinin neslinden ne ölçüde daha iyi veya daha kötü bir hayata sahip olacağını düşünüyorsunuz?” Ankete katılan Çinliler gençlerinin geleceği için iyimser iken, Birleşik Krallık halkının sadece %20’si geleceğin gençlere daha iyi bir hayat sunacağına inanıyor. %54’ü ise gidişatın daha kötüye gitmesini bekliyor. Anket, Britanya’da artan kiralara, ev fiyatları ve üniversite maliyetleri ile ücretlerdeki ani düşüşün ciddi kemer sıkma politikalarını zaruri hâle getirdiği sırada yapıldı. S. Malik, “Gelişmekte olan ülkelerdeki yetişkinler, zengin ülkelerdekilere göre daha iyimser”, *Guardian* (14 Nisan 2014) <https://www.theguardian.com/politics/2014/apr/14/developing-nations-more-optimistic-richer-countries-survey>

59. Hâlâ yüksek çocuk ölüm oranlarına sahip olabilecek geliştirmekte olan ülkelerde, yine de sayılarda düşme görülüyor. *Our World in Data*’dan Max Roser, Sahraaltı Afrika’da çocuk ölümlerinin 50 yıl boyunca sürekli olarak düştüğüne dikkat çekti. 1960’larda dörtte bir iken şimdi onda bir. M. Roser, “Çocuk Ölümleri”, *Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/child-mortality>

60. Steven Pinker, *Enlightenment Now: The Case for Reason, Science, Humanism and Progress*, (New York: Viking, 2018), 51.

61. Onun pek çok cazibesi, becerisi ve yeteneği arasında, berrak, kendini beğenmekten arınmış bir zekâsı da vardı. Thompson, ölümden kısa bir süre önce kadın yöneticiler için katıldığı bir öğle yemeğinde, son maratonu hakkında şunu anlattı: “İlk sıralarda olmama rağmen pek ilgi görmedim, yaş grubumdaki tek kişi ben-

dim.” R. Sandomir, “Harriette Thompson, 90’lı yaşlarında Maraton Koşucusu, 94 Yaşında Öldü”, *New York Times*, (19 Ekim 2017), <https://www.nytimes.com/2017/10/19/obituaries/harriette-thompson-dead-ran-marathons-in-her-90s.html>

62. “Yaşlılık: Kişisel Kriz, ABD Sorunu”, *Life*, (13 Temmuz 1959), ss. 14-25.

63. İşi olmayan yaşlı işçilerin bu ayrımcılık sonucu ödediği bedel ağırdır. AARP yazarı Nathaniel Reade, istatistiklerden birkaçını ortaya koyuyor: “Pew araştırmasına göre, 55 yaş ve üstü işsiz çalışanların %44’ü 2012’de bir yıldan fazla bir süredir işsizdi. Ve yaşlı işçiler genel olarak daha düşük işsizlik oranına sahipken, işlerini kaybedenler uzun iş arayışlarını dayanılmaz bulabilirler.” Birçoğu, yalnızca faydalarını değil, aynı zamanda finansal olarak güvenli bir emekliliği de riske atan bir şekilde, Sosyal Sigorta’larından yararlanmak zorunda kalıyor. N. Reade, “Yaşlı İşçiler ile İlgili Şaşırtıcı Gerçek”, *AARP The Magazine*, (Eylül 2015). <https://www.aarp.org/work/job-hunting/info-07-2013/older-workers-more-valuable.html>

64. Bu, Avustralya’daki Griffith Üniversitesi’nde işletme profesörü olan Fabrizio Carmignani’nin araştırmasına uygun. F. Carmignani, “Hükümetin eğitime yaptığı harcamalar ekonomik büyümeyi teşvik ediyor mu?” *The Conversation*, (2 Haziran 2016). <https://the-conversation.com/does-government-spending-on-education-promote-economic-growth-60229>

65. M. Avendano, M.M. Glymour, J. Banks ve J.P. Mackenbach, “50-74 Yaş arası ABD’li yetişkinlerde sağlık dezavantajı: Zengin ve fakir Amerikalıların sağlık durumlarının Avrupalılarınki ile karşılaştırılması”, *American Journal of Public Health* 99, no. 3, (Mart 2009): 540-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150903>

66. Birleşik Krallık, tüm Avrupa ülkeleri arasında emeklilik yaşını 2046’ya kadar 69’a çıkararak en yaşlı çalışan nüfusa sahip olacak. “Avrupa’da Emeklilik” *Wikipedia*. https://en.wikipedia.org/wiki/Retirement_in_Europe

67. “Otomasyonun etkisi”, *Life*, (19 Temmuz 1963): 68-88.

68. A. Swift, “Amerikalı mevcut çalışanların büyük kısmı, emeklilik yaşından daha fazla çalışmayı düşünüyor”, Gallup, (8 Mayıs 2017). http://news.gallup.com/poll/210044/employed-adults-plan-work-past-retirement-age.aspx?g_source=Economy&g_medium=lead&g_campaign=tiles

69. Gallup'a göre, sadece %25'lik bir grup emeklilik yaşında çalışmayı tamamen bırakacaklarını söyledi. Ankete katılanların %63'ü emeklilik yaşından sonra yarı zamanlı olarak çalışmayı planladıklarını söyledi. Age.

70. Eyalet çapında buluş yapanlara verilen patent sayısında geçtiğimiz 10 yıl boyunca %81,3 artış izlenen Massachusetts, 2014 yılı için ülke genelinde verilen patent sayısı açısından beşinci sırada yer aldı. E. Jensen-Roberts, "Patent söz konusu olduğunda, Massachusetts büyük bir oyuncu", *Boston Globe*, (9 Ağustos 2015). <https://www.bostonglobe.com/magazine/2015/08/08/when-comes-patents-massachusetts-big-player/3AmNfmSE8xWzzNbUnDzvPK/story.html>

71. D. Goldman, "Gecikmiş Yaşlanmanın Ekonomik Taahhüdü", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6, no. 2, (18 Aralık 2015): a025072. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/2/a025072.full>

72. Yazarlar, "bu tür ilerlemelerden kaynaklanacak sosyal, ekonomik ve sağlık yararlarının" aynen bir "barış taahhütünün" ülkelerin yoksulluktan çıkmasına sebep olacağı gibi, "uzun ömür temettüleri" olarak düşünülebileceğini iddia ediyorlar ve 21. yüzyılda sağlığın teşviki ve geliştirilmesi ve hastalıkların önlenmesine yönelik yeni bir yaklaşımın ciddi bir şekilde takip edilmesi gerektiğini söylüyorlar." S.J. Olshansky, D. Perry, R.A. Miller ve R.N. Butler, "Uzun ömürlülüğün getirisinin peşinde: Yaşlanan bir dünya için bilimsel hedefler", *Annals of the New York Academy of Sciences* 114, (Ekim 2017): 11-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986572>.

73. %0,1'lik bir oran, küresel nüfusun büyük bir kısmı gibi görünme de yine de 7,8 milyon tam zamanlı araştırmacıyı betimler. "Facts and Figures: Human Resources" UNESCO. <https://en.unesco.org/node/252277>

74. Deney belirsiz bir şekilde tanıdık geliyorsa, sebebi belki de ilhamının 1964'te Queens New York'taki Kitty Genovese cinayetinden gelmesidir. Yardım çılgınlıkları 38 komşusunun kulaklarına ulaştı ama hiçbiri ona yardım etmeye yanaşmadı. I. Shenker, "Samaritan Meseli Testi: Muhtaçlara Kim Yardım Eder?" *New York Times* (10 Nisan 1971). <https://www.nytimes.com/1971/04/10/archives/test-of-samaritan-parable-who-helps-the-helpless.html>

75. MÖ 5-MS 65 yılları arasında yaşamış bir filozof olan Seneca,

yaşamın kısalığı, yaşama sanatı ve ahlakın ve aklın önemi hakkın-da yazdı. Seneca, *On the Shortness of Life: Life Is Long if You Know How to Use It*, çev., G.D.N. Costa, Penguin Books Great Ideas, (New York: Penguin Books, 2004).

DOKUZ: GELECEĞE GİDEN YOL

1. J.M. Spaight, *Aircraft in War*, (Londra: MacMillan, 1914).
2. Bu, hepsi Clarke tarafından kaleme alınan, her biri kendi başına ünlü olan üç “kanun” dan biriydi. Diğer ikisi şöyleydi: “Mümkün olanın sınırlarını keşfetmenin tek yolu, onları biraz aşarak imkân-sıza doğru ilerlemektir” ve “Yeterince gelişmiş herhangi bir teknoloji sihirden ayırt edilemez.” A.C. Clarke, “Hazards of Prophecy: The Failure of Imagination”, *Profiles of the Future: An Inquiry into the Limits of the Possible*, (New York: Orion, 1962), 14, 21, 36.
3. L. Gratton ve A. Scott, *The 100 Year Life: Living and Working in an Age of Longevity*, (Londra ve New York: Bloomsbury Publishing, 2018).
4. “İshak yüz seksen yıl yaşadı. Kocamış, yaşama doymuş olarak son soluğunu verdi. Ölüp halkına kavuştu. Oğulları Esav’la Yakup onu gömdüler.” Yaratılış 35:28. <https://incil.info/kitap/gen/35>
5. Başlangıçta Hazine Bakanlığı’ndan bir memur tarafından finanse edildi ve birkaç sözleşmeli hastaneye ödemek üzere her bir denizcinin maaşından ayda yirmi Cent kesildi. “Ulusal Sağlık Enstitülerinin Kısa Bir Tarihi”, *Office of NIH History*. <https://history.nih.gov/exhibits/history/index.html>
6. Buck Yaşlanma Araştırma Enstitüsü’ne göre, “Akademik araştırmanın dışına, özel şirketler tarafından ticarileştirilmiş araştırma uygulamalarına harcanan para söz konusu olduğunda, pastayı oldukça değiştirir. Genel anlamda, ilaç şirketleri her yıl ArGe için NIH’in harcadığından 20 milyar doların üzerinde daha fazla harcıyor.” “ABD’de temel yaşlanma araştırmalarına kim fon sağlıyor?”, *Fight Aging!*, (25 March 2015), <https://www.fightingaging.org/archives/2015/03/who-funds-basic-aging-research-in-the-us/>
7. Yazarlar, artan yaşlı sayısı açısından dünyanın karşı karşıya kaldığı krizin altını çiziyor. 2050’de 60 yaş üzerindekiilerin 2 milyarın biraz üzerinde olacağını tahmin ediyorlar, bu sayı bir yüzyıl önce-

ki sayının beş katı. Ve bunların 1,5 milyarı, gelişmekte olan ülkelerden olacak. L. Fontana, B.K. Kennedy, V.D. Longo, vd., “Tıbbi Araştırma: Yaşlanmayı Tedavi Edin”, *Nature* 511, no. 750, (23 Temmuz 2014): 405-7, 24 Temmuz 2014. <https://www.nature.com/news/medical-araştırma-tedavi-etme-yaşlanma-1.15585>

8. “Çeşitli Araştırma, Durum ve Hastalık Kategorileri (RCDC) için Finansman Tahmini”, Ulusal Sağlık Enstitüleri, (18 Mayıs 2018). https://report.nih.gov/categorical_spending.aspx

9. R. Brookmeyer, D.A. Evans, L. Hebert, vd., “Amerika Birleşik Devletleri’nde Alzaymır hastalığının yaygınlığına ilişkin ulusal tahminler”, *Alzheimer’s & Dementia* 7, no. 1, (Ocak 2011): 61-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052294/>

10. Ortalama bir Amerikalı her yıl kahveye 1,100 Dolar harcıyor. “2017 Money Matters Report”, Acorns, 2017, https://sqy7rm.media.zestyio.com/Acorns2017_MoneyMattersReport.pdf

11. “Aktüeryal Yaşam Tablosu” Sosyal Güvenlik, (2015). <https://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>

12. Hayflick, Nautilus’tan Jordana Cepelewicz ile hayatının geçmişini değerlendirdiği geniş kapsamlı bir röportajda, yaşlanma araştırmalarına yatırılan paranın olması gerektiği yere gitmediğini kaydetti. Yaşlanmayla ilgili çoğu araştırmanın, uzun yaşam belirleyicilerine veya yaşla bağlantılı hastalıklara odaklandığını söyledi. “Son 10 yılda, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü bütçesinin %3’ten azı, yaşlanmanın temel biyolojisi üzerine araştırmalara harcanmıştır.” J. Cepelewicz, “Dâhiyane: Leonard Hayflick”, *Nautilus* (24 Kasım 2016). <http://nautil.us/issue/42/fakes/ingenious-leonard-hayflick>

13. *Gattaca* filmi, çocukların en iyi kalıtsal özelliklere sahip olmalarını sağlamak için genetik olarak seçildiği, öjenik felsefe ile yönlendirilen gelecekteki bir toplum ile ilgilidir. Bir baba, genetikçiye sorar: “Bazı şeyleri şansa mı bırakmalıyız?” Genetikçi: “Çocuğunuza mümkün olan en iyi başlangıcı vermek istiyorsunuz. İnanın bana, zaten yeterince kusurumuz var. Çocuğunuzun herhangi bir ilave yüke ihtiyacı yok.” A. Nicols, (Yönetmen) *Gattaca*, 1997.

14. Yazarlar, “1970-2000 yılları arasında, beklenen yaşam süresindeki kazanımların ulusal servete yılda yaklaşık 3,2 trilyon Dolar eklediğini, bu kazanımların yalnızca yarısının kalp hastalıklarına karşı kazanılan ilerlemeden kaynaklandığını” hesapladı. Kanserin

tedavisi, “yaklaşık 50 trilyon Dolar değerindedir”. K.M. Murphy ve R.H. Topel, “Sağlık ve Uzun Ömrün Değeri”, *Journal of Political Economy* 114, No. 5, (Ekim 2006): 871-904. https://ucema.edu.ar/u/je49/capital_humano/Murphy_Topel_JPE.pdf

15. D. Goldman, B. Shang, J. Bhattacharya ve A.M. Garber, vd., “Gelecekteki yaşlılar için sağlık trendlerinin ve tıbbi yeniliklerin sonuçları”, *Health Affairs* 24, ek 2, (Şubat 2005): W5R5-17. https://www.researchgate.net/publication/7578563_Consequences_Of_Health_Trends_And_Medical_Innovation_For_The_Future_Elderly

16. İyi bir okuma için Bill Bryson’ın bu konudaki kitaplarını tavsiye ederim. *Notes From a Big Country (UK) / I’m a Stranger Here Myself (USA)*, 1999; ve *Down Under*, 2000, benim favorilerim.

17. ABD’li politikacılar tarafından sıklıkla kullanılan, İsa’nın Dağdaki Vaazı’ndan alınmış Tuz ve Işık benzetmesi. İsa Mesih, Matta 5: 14’te dinleyicilerine, “Sen dünyanın ışığısın. Bir tepeye kurulmuş bir şehir gizlenemez,” der.

18. İşgücünü açıkça etkiliyor. *Sydney Morning Herald* gazetesinden Matt Wade, “Daha uzun yaşama eğilimi, yaşlı Avustralyalıların, özellikle de kadınların işgücüne katılım oranlarında istikrarlı bir artışa katkıda bulunan faktörlerden biri,” diye yazdı. “Avustralyalı işçilerin yaklaşık beşte biri, 1980’lerde ve 1990’larda gördüğümüz her onda bir oranına kıyasla, şu anda 55 yaşın üzerindedir. M. Wade, “Avustralyalıların daha uzun yaşama eğilimi ekonomiyi yeniden şekillendiriyor”, *The Sydney Morning Herald*, (12 Ağustos 2018), <https://www.smh.com.au/business/the-economy/trend-for-australians-to-live-longer-reshapes-economy-20180810-p4zwuv.html?btis>

19. “Herkes için Medicare” ifadesi ne anlama geliyor? Bir CNBC makalesine göre, Reuters bunu “kamu tarafından finanse edilen, tüm Amerikalıların kayıtlı olduğu ve tıbbi olarak gerekli tüm hizmetlerin kapsandığı özel bir sistem” olarak tanımlıyor. Bu arada, Amerikan vatandaşları için sağlık hizmetlerinin maliyeti artmaya devam ediyor. Yoni Blumberg, CNBC *Make It* için yazdığı bir makalede şöyle anlatıyor: Henry Kaiser Vakfı’na göre, “ABD’deki planların çoğunu oluşturan işveren sponsorluğundaki sağlık hizmetleri planları için ortalama yıllık indirilebilir tutar, 2006’daki 303 Dolar’a kıyasla 2017’de 1.505 Dolar’dı”. Y. Blumberg, “Amerikalıların %70’i artık herkes için Medicare’i destekliyor. Tek geri

ödeme kuruluşu sizi nasıl etkiler?” *CNBC Make It*, (28 Ağustos 2018), <https://www.cnbcm.com/2018/08/28/most-americans-now-support-medicare-for-all-and-free-college-tuition.html>

20. “Avustralyalılar daha uzun yaşıyor ancak ABD ve Birleşik Krallık’ta ortalama yaşam süresi düşüyor”, *Guardian*, (16 Ağustos 2018). <https://www.theguardian.com/society/2018/aug/16/australians-living-longer-but-life-expectancy-dips-in-us-and-uk>

21. Gerçekten de en yüksek gelirli eyaletlerde yaşayan Amerikalılar, en fakir bölgelerde yaşayanlara göre ortalama 20 yıl daha fazla yaşıyorlar, diye yazdı Senatör Bernie Sanders ve bu en azından kısmen, “kaliteli sağlık erişiminde büyük eşitsizlik” anlamına geliyor. B. Sanders, “Çoğu Amerikalı, evrensel sağlık hizmeti istiyor. Biz ne bekliyoruz?” *Guardian*, (14 Ağustos 2017). <https://www.theguardian.com/commentisfree/2017/aug/14/healthcare-a-human-right-bernie-sanders-single-payer-system>

22. Aslında, *Patient Factor*’a göre, dünyadaki en iyi sağlık sistemleri listesinin en üstünde (Dünya Sağlık Örgütü’nün onayıyla) aşağıdaki ülkeler yer alır: 1. Fransa, 2. İtalya, 3. San Marino, 4. Andorra, 5. Malta. “Dünya Sağlık Örgütü’nün dünyanın sağlık sistemleri sıralaması”, *The Patient Factor*. <http://thepatientfactor.com/canadian-health-care-information/world-health-organizations-ranking-of-the-worlds-health-systems/>

23. “Babam, Amerika’nın dünyadaki en iyi sağlık sistemine sahip olduğunu söylüyor. Yanıldığını kanıtlamak için ne söyleyebilirim?” *Quora*. <https://www.quora.com/My-father-says-that-America-has-the-best-healthcare-system-in-the-world-What-can-I-say-to-prove-him-wrong>

24. N. Hanauer, “Fakirler geliyor... Biz zenginler için.” *Politico*, (Temmuz/Ağustos 2014). <https://www.politico.com/magazine/story/2014/06/the-pitchforks-are-coming-for-us-plutocrats-108014>

25. Lütfen, *International Journal of Astrobiology* linkine bakınız. <https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-astrobiology>

26. P. Dayal, C. Cockell, K. Rice ve A. Mazumdar, “Yaşamın beşiği için bir arayış: En yaşanabilir galaksi türünü bulmak için temel metalik ilişkisini kullanmak”, *Astrophysical Journal Letters*, (15 Temmuz 2015). <https://arxiv.org/abs/1507.04346>

27. “En yakın dünya benzeri dış gezegen adaylarının listesi”, *Wikipedia*. https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_nearest_terrestrial_exoplanet_candidates

28. George Monbiot, “Tüketimi kısmak nüfusu kısıtlamaktan çok daha önemli”, “George Monbiot’nun blogu”, *Guardian*, (25 Şubat 2009). <https://www.theguardian.com/environment/georgemonbiot/2009/feb/25/population-emissions-monbiot>

29. S. Pinker, *Enlightenment Now: The Case for Reason, Science, Humanism, and Progress*, (New York: Penguin Random House, 2018), 333

30. Bir müteahhit, CNBC muhabiri Dana Olick’e, benzer olanaklara sahip bir daire satın almaya gücü yetmeyen genç yetişkinlerin, ev sahiplerinin “tatil köyü benzeri” şeklinde cazip hâle getirdikleri kiralık dairelere daha fazla talep gösterdiklerini söyledi. Olick, küçük alanları “büyük olanaklarla” donatan teknolojinin temelini oluşturan küçük ev trendine olan talebi öne sürerek genç Amerikalıların “daha küçük, daha basit yaşamı tercih ettiklerini” tespit etti. D. Olick, “Amerika’daki evler neden küçülüyor?” CNBC, (23 Ağustos 2016). <https://www.cnbc.com/2016/08/23/why-houses-in-america-are-getting-smaller.html>

31. WeWork adlı 20 milyar dolarlık bir New York girişimi, hemen erişilebilir olanaklarla ortak paylaşımlı çalışma ortamları sunmaya odaklanıyor. David Gelles’in, *New York Times*’ta yazdığı zamanlarda sekiz yaşında olan işletme, “dünya çapında 212 adet paylaşımlı çalışma alanı sunan bir ağ kurmuştu” ve East River’da 15 katlı Dock 72’yi kurma sürecindeydi. Geniş bir ortak çalışma alanının yanı sıra, “bir meyve suyu barı, gerçek bir bar, boks stüdyosu olan bir spor salonu, açık hava basketbol sahası ve Manhattan’ın panoramik manzaraları olacak. Ayrıca, lokantalar ve hatta kuru temizleme hizmetleri ve bir berber dükkânı olacak.” D. Gelles, “WeWork manifestosu: Önce ofis alanı. Sonra, dünya”, *New York Times*, (17 Şubat 2018). <https://www.nytimes.com/2018/02/17/business/the-wework-manifesto-first-office-space-next-the-world.html>

32. Ekinleri ve asla yemediğimiz eti üretmek için harcadığımız suyu da unutmayalım. 2013 tahminleri, 2050 yılına kadar gıda üretimi için kullanılacak su miktarının yılda 10-13 trilyon metreküpü bulabileceğini ortaya koyuyor; bu rakam, şu anda gezegen nüfusu tarafından tüketilen tatlı su miktarından 3,5 kat

daha fazladır. J. von Radowitz, “Dünyadaki yiyeceklerin yarısı ‘atılıyor’”, *Independent*, (10 Ocak 2013). <https://www.independent.co.uk/environment/green-living/half-of-the-worlds-food-is-just-thrown-away-8445261.html>

33. Carl R. Woese Genomik Biyoloji Enstitüsü, Illinois Üniversitesi, Urbana-Champaign. “Bilim mühendisleri, fotosentetik kusurlar için kestirme yol geliştirerek, mahsul büyümesini %40 artırıyorlar”, *Science Daily*, (3 Ocak 2019). <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/01/190103142306.htm>

34. P. Mirocha ve A. Mirocha, “Atalarımızın yedikleri”, *Edible Baja Arizona*, (Eylül/Ekim 2015). <http://ediblebajaarizona.com/what-the-ancestors-ate>

35. J Wenz, “Tüm elmaların annesi yok oluyor”, *Discover*, (8 Haziran 2017). http://blogs.discovermagazine.com/crux/2017/06/08/original-wild-apple-going-extinct/#.W_3i8ZNKjOQ

36. 2017 sonu bir UNICEF raporuna göre, “A vitamini eksikliği, önlenabilir çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedenidir ve ishal gibi yaygın çocukluk hastalıklarından ölüm riskini artırır.” Rapor, A vitamininin “tüm nedenlere bağlı ölümleri %12-24 oranında azalttığı ve bu nedenle çocuk ölümlerini azaltma çabalarını destekleyen önemli bir program” olduğunu söylüyor. “A Vitamini Eksikliği”, UNICEF, (Şubat 2019). <https://data.unicef.org/topic/nutrition/vitamin-a-deficiency/>

37. Illinois, Northwestern Üniversitesi’nden Eric Sontheimer ve Luciano Marraffini, CRISPR’nin bakterileri yabancı DNA’dan nasıl koruduğunu gösteren ilk kişilerdi: Müdahale mekanizması doğrudan DNA’yı hedefliyor. “Pratik bir bakış açısından, DNA’nın spesifik, müdahale edilebilir yıkımını yönetme yeteneği... özellikle sistem doğal bakteri veya arka plan bağlamının dışında çalışabiliyorsa, önemli ölçüde işlevsel faydaya sahip olabilir,” diye yazdılar. L.A. Marraffini, ve E.J. Sontheimer, “CRISPR müdahalesi, DNA’yı hedefleyerek stafilokoklarda yatay gen transferini sınırladı”, *Science* 322, no. 5909, (19 Aralık 2008): 1843-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695655>. Ayrıca J. Cohen’e bakınız; “CRISPR üzerinden savaş hatları nasıl çizildi”, *Science*, (17 Şubat 2017). <https://www.sciencemag.org/news/2017/02/how-battle-lines-over-crispr-were-drawn>.

38. M.R. O'Connell, B.L. Oakes, S.H. Sternberg, vd., "Programlanabilir RNA tanıma ve CRISPR/Cas9 tarafından bölünme", *Nature* 516, no. 7530, (11 Aralık 2014): 263-66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274302>
39. L. Cong, F.A. Ran, D. Cox, vd., "CRISPR/Cas sistemlerini kullanarak çoğullama genom mühendisliği", *Science* 339, no. 6121, (15 Şubat 2013): 819-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287718>
40. Avrupa Birliği Adalet Divanı, "Mutagenез yoluyla elde edilen organizmalar GDO'dur ve prensip olarak GDO yönergeleri tarafından belirlenen yükümlülöklere tabidir", (25 Temmuz 2018). <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-07/cp180111en.pdf>
41. ABD Tarım Bakanlığı, "Sekreter Perdue'nün Avrupa Adalet Mahkemesi genom düzenleme kararına ilişkin açıklaması", (27 Temmuz 2018). <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/07/27/secretary-perdue-statement-ecj-ruling-genome-editing>
42. LED'ler bir parka biberden daha küçüktür ve kırmızı, yeşil ve mavi birincil renkli LED'lerin karıştırılması, beyaz ışıkla sonuçlanır. "LED aydınlatması", Energy Saver, <https://www.energy.gov/energysaver/save-electricity-and-fuel/lighting-choices-save-you-money/led-lighting>
43. Melekler Şehri, 2016 yılında, güçlendirilmiş toplu taşıma sistemi ve güneş enerjisi yatırımları sayesinde emisyonlarda %11'lik bir azalma (sokaklarda 737.000 otomobilden çıkan ile aynı) elde ederken, *Wired*'dan Matt Simon, "30.000 yeni yeşil iş" yarattığını yazdı. M. Simoı, "Emisyonlar 27 şehirde şimdiden zirveye ulaştı ve düşmeye devam ediyor", *Wired*, (13 Eylül 2018), <https://www.wired.com/story/emissions-have-already-peaked-in-27-cities-and-keep-falling/>
44. Stephanie Garlock'un Citylab hikâyesine göre, kirliliğin kaynağının "kanalizasyon taşıyan borular ile nehre temiz yağmur suyu taşınması gerekenler arasındaki sorunlu bağlantılar" olduğu ortaya çıktı. Bir fırtına patladığında, "borulardaki, kanalizasyondaki ve diğer her şey, eski drenaj borularından doğrudan Charles nehrine ve onun kollarına akacaktı". Kanalizasyon sistemlerinin yenilenmesi sorunu neredeyse tamamen ortadan kaldırdı. S. Garlock, "50 yıl sonra, Bostondaki Charles nehri yeniden yüzülebilir hâle geldi", Citylab, (19 temmuz 2013). <https://www.citylab.com/life/2013/07/after-50-years-bostons-charles-river-just-became-swimmable-again/6216/>

45. Çiftliğin inşası 200 milyon Avustralya Doları'na mal oldu ve güneşin ısısını bir güneş kulesine yansıtan 23.000 aynadan oluşan bir güneş enerjisi santraline sahip. Domates bitkisi, toprak yerine, "besin açısından zengin hindistancevizi kabuklarıyla beslenen sulu bir çözelti" içinde büyüyor. E. Bryce, "Bu çiftlikler, kurak Avustralya çölünde mahsul yetiştirmek için güneşi ve deniz suyunu kullanıyor", *Wired*, (14 Şubat 2017). <https://www.wired.co.uk/article/sundrop-farms-australian-desert> ve <http://www.sundropfarms.com>
46. Joseph Wharton'dan mektup, (6 Aralık 1880). <https://giving.wharton.upenn.edu/wharton-fund/letter-joseph-wharton/>
47. P. Sopher, "Beş Günlük Çalışma Haftası Nereden Geldi?" *Atlantic*, (21 Ağustos 2014). <https://www.theatlantic.com/business/archive/2014/08/where-the-five-day-workweek-came-from/378870/>

SONUÇ

1. E. Pesheva, "Saati Geri Sarmak", Harvard Tıp Fakültesi, (22 Mart 2018). <https://hms.harvard.edu/news/rewinding-clock>. Ayrıca, A. Das, G.X. Huang, M.S. Bonkowski, vd., "Endotelial NAD⁺-H₂S Sinyal Ağıının Bozulması, Vasküler Yaşlanmanın Tersine Döndürülebilir Bir Sebepidir", *Cell* 173, No. 1, (Mart 2018): 74-89. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418301521>
2. J. Li, M.S. Bonkowski, S. Moniot, vd., "Yaşlanma sırasında protein-protein etkileşimlerini düzenleyen korunmuş bir NAD⁺ bağlama cebi", *Science* 355, no. 6331, (24 Mart 2017): 1312-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456119>
3. Başkanlık Biyoetik Topluluğu, *Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness*, (New York: HarperCollins, 2003), 190.
4. Age., 192.
5. Age., 200.
6. "Mortalite ve Morbidite İstatistikleri için ICD-11: MG2A İleri Yaşı", Dünya Sağlık Örgütü, Aralık 2018. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/>
7. Bravo Probiyotik Yoğurt. <https://www.bravo-probiotic-yogurt.com/>
8. Y. Guan, S.R. Wang, X.Z. Huang, vd., "Bir NAD⁺ öncüsü olan Nikotinamid Mononükleotid, AKT'ye Sirtuin 1'e bağlı bir şekilde yaşla ilişkili duyarlılığı azaltır", *Journal of the American Society of*

Nephrology 28, no. 8, (Ağustos 2017): 2337-52. <https://jasn.asnjournals.org/content/28/8/2337>. Ayrıca, S. Wakino, K. Hasegawa ve H. Itoh, "Sirtuin ve Metabolik Böbrek Hastalığı", *Kidney International* 88, no. 4, (17 Haziran 2015): 691-98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593995/>

Sinclair Açıklaması

Dr. Sinclair, kendini temel keşifleri, dünyaya yardımcı olacak ilaçlara ve teknolojilere dönüştürmeye adanmış bir biliminsanıdır. Akademisyen olmanın ötesinde şirket kurucusu, hisse sahibi, danışman, yönetim kurulu üyesi, yatırımcı, ortak ve mucit olarak çeşitli faaliyetlerin içinde yer almaktadır. İnsanlığın durumunu iyileştirmek üzere çalışan ve patent almalarına vesile olduğu şirketlerden bazıları Vium; CohBar; Galileo Bioscience; Wellomics; EdenRoc Sciences ve bağlı kuruluşları Arc Bio, Dovetail Genomics, Claret Medical, Revere Biosciences, UpRNA, MetroBio-tech, Liberty Biosecurity; Life Biosciences ve bağlı kuruluşları Selphagy Therapeutics, Senolytic Therapeutics, Spotlight Therapeutics, Lua, Animal Biosciences, Iduna, Continuum Innovation, Prana (şimdi Alterity); ve Jumpstart Fertility. Mayo Clinic ve Harvard Tıp Fakültesi tarafından kayıt altına alınan ve Elysium Health'e lisanslı bir patent başvurusu da dahil olmak üzere, çoğu sektöre lisanslı veya şirketler tarafından kayıt altına alınmış kırktan fazla patentin mucididir. Patentlerden doğan gelirinin hepsi araştırmalara bağışlanmıştır. Konferanslarda, müzelerde, kâr amacı gütmeyen etkinliklerde ve ara sıra şirketlerde konuşmalar yapmaktadır ve Amerikan Yaşlanma Araştırmaları Federasyonu da dahil olmak üzere kâr amacı gütmeyen kuruluşların yönetim kurullarında çalışmaktadır. Aynı zamanda Lorraine Cross Ödülleri'nin danışmanlığını yapmaktadır. Güncellenmiş bir etkinlik listesi için aşağıdaki web adresini takip edebilirsiniz:

<https://genetics.med.harvard.edu/sinclair/>

Nesnelerin Ölçeği

1 kum tanesi = 10 deri hücresi	0,5 milimetre
1 deri hücresi = 5 kan hücresi	50 mikrometre
1 kan hücresi = 2 X kromozomu veya ~ 2 maya	10 mikrometre
1 X kromozomu = 1 maya hücresi = 10 <i>E. coli</i>	5 mikrometre
1 <i>E. coli</i> veya mitokondri = 2 <i>M. superstes</i>	0,5 mikrometre
1 <i>M. superstes</i> = 4 ribozom	0,25 mikrometre
1 ribozom = 6 katalaz enzimi	30 nanometre
1 katalaz enzimi = 5 glukoz molekülü	5 nanometre
1 glukoz veya amino asit = ~ 4-6 su molekülü	1 nanometre
1 su molekülü = 275.000 atom çekirdeği	0,275 nanometre
1 atom çekirdeği	1 pikometre

1 inç = 25,4 milimetre
1 <i>foot</i> (= 12 inç) = 0,3048 metre
1 <i>yard</i> (= 3 <i>feet</i>) = 0,9144 metre
1 mil = 1,6093 kilometre

1 milyon = 10 ⁶	(6 sıfırlı)
1 milyar = 10 ⁹	(9 sıfırlı)
1 trilyon = 10 ¹²	(12 sıfırlı)
mili = 10 ⁻³	(binde bir)
mikro = 10 ⁻⁶	(milyonda bir)
nano = 10 ⁻⁹	(milyarda bir)
pico = 10 ⁻¹²	(trilyonda bir)
32°F = 0°C	
212°F = 100°C	

Kitaptaki Karakterler



Joseph Banks (24 Şubat 1743 - 19 Haziran 1820): Kaptan James Cook'a dünya etrafındaki yolculuğunda eşlik eden İngiliz doğabilimci, botanikçi ve Kraliyet Bilimler Akademisi'nin eski başkanı. Lord Sydney ile birlikte, Avustralya Cape Banks'teki Botany Körfezi'nde bir koloni kurulması gerektiğinin sadık savunucusu. *Banksia* adı verilen çiçeğin isim babası.



Nir Barzilai (23 Aralık 1955 -): İsrail doğumlu Amerikalı endokrinolog ve New York'taki Albert Einstein Tıp Fakültesi'nde profesör. Aşkenaz aile üyelerinin 100 yaşından uzun yaşamasına olanak sağlayan genleri, yaşam süresini kontrol eden hormonları ve metforminin yaşam süresi üzerindeki etkilerini aydınlatmak için yaptığı çalışmalarla tanınıyor.



Elizabeth Blackburn:(26 Kasım 1948 -) Avustralyalı Amerikalı Nobel Ödülü kazananı. Carol W. Greider ve Jack W. Szostak ile birlikte telomerleri uzatan enzim telomerazi keşfetti. Söylentiye göre kök hücre araştırmalarını ve siyasetten bağımsız bilimsel araştırmaları savunduğu için 2004 yılında tartışmalı bir şekilde Bush yönetimindeki Biyoetik Konseyi'nden alındı.



Arthur C. Clarke (16 Aralık 1917 - 19 Mart 2008): İngiliz bilimkurgu yazarı ve fütürist. "Uzay Çağının Peygamberi" olarak bilinir. Yetişkinlik hayatının çoğunu Sri Lanka'da geçirdi, uzay yolculuğunun ve uyduların gelişini öngördü. Gorillerin korunmasının savunucusu. 1962'de geçirdiği çocuk felci, çocuk felci sonrası sendroma yol açtı.



Alvise (Luigi) Cornaro (1464 veya 1467 - 8 Mayıs 1566): Sağlıklı ve uzun yaşama giden yol hakkında dört *Discorsi* kitabı yazan, oruç ve ayıklığı deneyimleyen Venedik asilzadesi ve sanat hamisi.



Eileen M. Crimmins: Ortalama sağlıklı yaşam süresini tahmin etmek için sakatlık, hastalık ve ölüm göstergelerini birleştiren ilk kişi olan USC'deki Amerikalı demograf. Kadınlarda demans yaygınlığının büyük ölçüde uzun yaşamlarından kaynaklandığını gösterdi.



Rafael de Cabo (20 Ocak 1968 -) ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde çalışan İspanya doğumlu bilim insanı. Kemirgen ve primatlarda beslenmenin sağlık ve yaşam süresi üzerindeki etkilerinin araştırılmasında uzman.



Benjamin Gompertz (5 Mart 1779 - 14 Temmuz 1865): 1825'te oluşturduğu demografik model Gompertz-Makeham Ölüm Yasası ile tanınan, kendi kendini yetiştirmiş İngiliz matematikçi. Kraliyet Bilimler Akademisi üyesi olduktan sonra akrabası Nathan Mayer Rothschild ile kayınbiraderi Sir Moses Montefiore tarafından kurulan Allianz Sigorta şirketinde istatistikçi oldu.



Leonard P. Guarente (6 Haziran 1952 -): Amerikalı moleküler biyolog ve MIT'de profesör. Tanındığı konu, sirtuinlerin yaşlanmadaki rolü ve NAD+'nın sirtuin aktivitesindeki rolünün eşkâşifi olarak enerji metabolizmasını uzun yaşama bağlaması.



Alexandre Guéniot (1832 - 1935): *Pour vivre cent ans: L'Art de prolonger ses jours* kitabını yazan, yüz seneden uzun yaşamış Fransız doktor. İnsan yaşamının doğal süresini en az yüz yıl olarak belirlediğini öne sürdüğü "kalıtsal yaşam gücü"ne büyük önem atfetti.



John B. Gurdon (2 Ekim 1933 -): 1958'de yetişkin bir kurbağa yavrusunun hücrelerinden, hücrenin çekirdeğini kullanıp, kurbağayı klonlayarak yaşlanmanın sıfırlanabileceğini gösteren İngiliz biyolog. Bu çalışması ile 2012'de Shinya Yamanaka ile Nobel Ödülü'nü paylaştı.



Denham Harman: (14 Şubat 1916 - 25 Kasım 2014): "Yaşlanmanın Serbest Radikal Teorisi" ve "Yaşlanmanın Mitokondri Teorisi"ni formüle eden Amerikalı kimyager. Harman, Amerikan Yaşlanma Derneği'nin kurucularından biridir. 82 yaşına kadar günde 3,5 km koştu ve 98 yaşında öldü.



Leonard Hayflick (20 Mayıs 1928 -): Ters mikroskobu icat eden Amerikalı biyolog, en çok 1962'de yaptığı, normal memeli hücrelerinin sınırlı bir kopyalama kapasitesine sahip olduğunu ispatladığı keşfi ile tanınır. Hücre bölünmesi üzerine yarattığı Hayflick sınırı, 20. yüzyılın başlarında Alexis Carrel tarafından ortaya atılan, normal hücrelerin kültür ortamında sürekli çoğalacağına dair uzun süren inancı tersine çevirdi.



Steve Horvath (25 Ekim 1967 -): Kaliforniya Los Angeles Üniversitesi'nden Avusturya doğumlu Amerikalı profesör.

Epigenetik ve yaşlanma konularındaki öncü çalışmaları ve Horvath Saati olarak bilinen, DNA metilasyon izleklerine dayalı olarak organizmaların yaşını tahmin eden algoritmanın eş-mucidi olarak tanınıyor.



Shin-ichiro Imai (9 Aralık 1964 –): *Heterochromatin Hypothesis of Aging* ile tanınan Japon asıllı Amerikalı biyolog. Memeli sirtuinleri üzerine çalıştı ve Lenny Guarente ile birlikte sirtuinlerin işlemek için NAD’ya ihtiyaç duyduğunu keşfetti.



Cynthia J. Kenyon (21 Şubat 1954 –): Daf-2 mutasyonlarının yuvarlak solucanların yaşamlarını iki misli artırdığını gösteren Amerikalı genetikçi. Nobel Ödülü sahibi Sydney Brenner ile birlikte nematodları model organizma olarak kullandıkları çalışmalar yaptı. Kenyon, UCSF’de profesör ve Calico’da Yaşlanma Araştırmaları Başkan Yardımcısıdır.



James L. Kirkland: Rochester, NY, Mayo Clinic’te çalışan Amerikalı doktor ve biyolog. Yaşlı “zombi” hücre çalışmaları ve onları öldüren “senolitik” adı verilen ilaçların geliştirilmesinde öncü.



Thomas B. L. Kirkwood (6 Temmuz 1951 –): İngiltere Newcastle Üniversitesi’nde Yaşlanma Bölümü dekan yardımcılığı yapan Güney Afrika doğumlu biyolog. Türlerin üremeye ve sağlam, uzun ömürlü bir vücut inşa etmeye yönlendirdikleri enerji ve kaynakları dengelemeyi amaçladıkları fikrinden yola çıkan “Tek Kullanımlık Soma Hipotezi”ni önerdi.



Pierre Lecomte du Noüy (20 Aralık 1883 - 22 Eylül 1947): Yaşlı askerlerin yaralarının, genç olanlardan daha geç iyileştiğini fark eden Fransız biyofizikçi ve filozof. Tanrı’nın evrimi yönettiği şeklindeki “telefinalist” hipotezi bilim dışı olmakla eleştirildi.



Clive M. McCay (21 Mart 1898 - 8 Haziran 1967): Onlarca yılını Cornell Üniversitesi’nde soya fasulyesi ve ununu araştırarak geçiren Amerikalı beslenme uzmanı ve biyokimyacı. Kalori kısıtlamasının farelerin ömrünü uzattığını doğrulayan erken dönem çalışmasıyla tanınır. 1955’te eşi ile birlikte *You Can Make Cornell Bread* kitabı yayımlandı.



Peter Medawar (28 Şubat 1915 - 2 Ekim 1987): Yama reddi ve edinilmiş bağışıklık toleransı çalışmaları, doku ve organ naklinin temelini oluşturan Brezilya doğumlu İngiliz biyolog. Doğal seçim kuvvetinin yaşla düşen “çoğalma değeri” ile azaldığını keşfetti.



Arthur Philipp (11 Ekim 1738 - 31 Ağustos 1814): Botany Körfezi'nde İngiliz ceza kolonisini kurmak için Avustralya'ya yelken açan Kraliyet Donanması subayı ve New South Wales Valisi olan İngiliz amiral. Daha sonra bir liman kuzeye taşınan bu koloni, Sidney şehrinin temellerini oluşturdu.



Claude E. Shannon (30 Nisan 1916 - 24 Şubat 2001): "Bilgi teorisinin babası" olarak bilinen, MIT'de çalışan Amerikalı matematikçi ve mühendis. *A Mathematical Theory of Communication* (1948) makalesi, bilgi kaybı ve geri kazanımı sorunlarını çözdü ve bu kavramlar, internetin temel aldığı TCP/IP protokollerinin temelini oluşturdu. Sonradan akrabası olduğunu öğrendiği Thomas Edison, Shannon'ın kahramanıydı.



John Snow (15 Mart 1813 - 16 Haziran 1858): Anestezi ve tıbbi hijyenin benimsenmesinde liderlik eden, İngiliz anestezi uzmanı. En çok 1854'te Londra, Soho'daki Broad Street pompasından kaynaklanan kolera salgınının kaynağını tespit eden çalışmasıyla tanınır.



Szilárd Leó (11 Şubat 1898 - 30 Mayıs 1964): "Yaşlanmanın DNA Hasarı Hipotezi"ni ortaya atan Macar asıllı Amerikalı fizikçi ve hümanist. Manhattan Projesi ile sonuçlanan mektubu yazdı. Nükleer zincir reaksiyonu, nükleer güç, kemostat, elektron mikroskopları, enzim geribesleme inhibisyonu ve insan hücresinin klonlanması, tasarladığı bazı projeler.



Conrad H. Waddington (8 Kasım 1905 - 26 Eylül 1975): Sistem biyolojisi ve epigenetik bilimlerinin temellerini atan İngiliz genetikçi ve filozof. İsmi verdiği *Waddington Haritası* bir hücrenin bölünerek vücuttaki yüzlerce farklı hücre tipine nasıl dönüştüğünü anlamaya yardımcı olması için tasarlandı.



Roy L. Walford (29 Haziran 1924 - 27 Nisan 2004): Kalori kısıtlaması alanını yeniden canlandıran Amerikalı biyolog. Arizona'da 1991'den 1993'e kadar yapılan Biosfer 2 deneyinin sekiz katılımcısından biri. Tıp fakültesinde okurken, okulun parasını ödemek ve yat almak amacıyla Reno, Nevada'da rulet numaralarını tahmin etmek için istatistiksel analiz kullandı ve Karayip-ler'e bir yıldan uzun süre yelken açtığı söylenir.



Herbert G. Wells (21 Eylül 1866 - 13 Ağustos 1946): İkinci Dünya Savaşı'nda hava saldırılarını öngören, tankları, nükleer silahları, uydu televizyonunu ve interneti uzgören İngiliz

bilimkurgu yazarı. En çok *Dünyalar Savaşı*, *The Shape of Things to Come* ve *Zaman Makinesi* kitapları ile tanınır. Mezarının üzerindeki yazı, *A War in the Air* kitabından alınmıştır: “Size demiştim. Lanet aptallar.”



George C. Williams (12 Mayıs 1926 - 8 Eylül 2010): NY, Stony Brook Eyalet Üniversitesi'nden Amerikalı evrimsel biyolog, evrime gen merkezli bakışı ve neden yaşlandığımızla ilgili önde gelen “Antagonistik Pleiotropi” teorisini geliştirdi. Bu fikrin özünde şu yatar: Bireylere gençken faydalı olan bir gen, yaşlandıklarında zararlı hâle gelebilir.



Shinya Yamanaka (4 Eylül 1962 –): Olağan hücreleri kök hücrelere dönüştüren yeniden programlama genlerini keşfeden Japon biyolog. Bu buluşuyla 2012’de John Gurdon ile Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü’nü paylaştı.

Sözlük



Alel

Bir genin birkaç olası versiyonundan biri. Her biri kendi DNA diziliminde farklı bir varyasyon içerir. Örneğin, “zararlı alel” hastalığa yol açan bir gen formudur.



Amino Asit

Proteinlerin kimyasal yapıtaşı. Okuma sırasında, farklı amino asitler bir protein oluşturacak şekilde katlanan bir zincir oluşturmak için birbirine bağlanır.



Antagonistik Pleiotropi

İlk olarak George C. Williams tarafından yaşlanmanın evrimsel açıklaması olarak önerildi. Geç yaşamda yaşam süresini kısaltan bir gen, erken dönem faydaları, geç dönem zararlarından ağır basıyorsa seçilebilir. Bunun bir örneği hayatta kalma devresidir.



Baz

Genetik kodun dört “harfı”. A, C, T ve G, bazlar veya nükleobazlar olarak adlandırılan kimyasal gruplardır. A = adenin, C = sitozin, T = timin ve G = guanin. RNA, timin yerine urasil (U) adı verilen bir baz içerir.



Baz Çifti

DNA’nın sarmal zincirindeki karşılıklı iki parça. Baz olarak bilinen kimyasallar DNA ipliğini oluşturur, her iplik birbirine zıt durur ve bazlar bir baz çifti oluşturmak için birbirini çeker; G ile C bağlanır, A ile T bağlanır (veya RNA’da U ile).



Biyo-izleme ve Biyohacking

Biyo-izleme, vücudu en iyi hâline getirmek için yiyecek, egzersiz ve diğer yaşam tarzı tercihleri ile ilgili kararlar almak üzere vücudu izleyen cihazların ve laboratuvar testlerinin kullanılması. Biyohacking, yani vücudu en iyi hâline getirmek için “kendin yap” yöntemleri kullanmakla karıştırılmamalıdır.



Kanser

Hücrelerin kontrolsüz büyümesi ile gelişen bir tür hastalık. Kanserli hücreler, tümör olarak bilinen kümeler veya kitleler oluşturabilir ve metastaz olarak bilinen bir süreçte vücudun diğer bölgelerine yayılabilir.



Hücre

Yaşamın temel birimi. Canlı bir organizmadaki hücre sayısı bir (örneğin maya) ile katrilyonlar (örneğin mavi balina) arasında değişir. Bir hücre, işlev görmesine izin veren dört ana makromolekülden oluşur (proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler). Diğer işlevlerinin yanı sıra hücreler molekülleri oluşturabilir ve parçalayabilir, hareket edebilirler, büyüyebilirler, bölünebilirler ve ölebilirler.



Hücresel Yeniden Programlama

Hücrelerin bir tür dokudan önceki bir gelişim aşamasına dönüşmesidir.



Hücresel Yaşlanma

Normal hücreler bölünmeyi durdurduğunda ve bazen telomer kısalması, DNA hasarı veya epigenomik gürültü nedeniyle iltihaplı moleküller salmaya başladığında oluşur. Görünüşteki "zombi" durumlarına rağmen yaşlanan hücreler hayatta kalır ve inflamasyon yaratan salgılarıyla çevredeki hücrelere zarar verir.



Kromatin

Histonlar olarak bilinen protein iskelelerinin etrafına sarılmış DNA iplikçikleri. Ökromatin, genlerin açılmasına izin veren açık kromatindir. Heterokromatin, gen susturan olarak da bilinen, hücrenin bir geni okumasını engelleyen kapalı kromatindir.



Kromozom

Bir hücrenin DNA'sının düzenlendiği, proteinler tarafından bir arada tutulan sıkı yapı. Farklı organizmaların genomları, değişen sayıda kromozomlar hâlinde düzenlenmiştir. İnsan hücreleri 23 çift barındırır.



Tamamlayıcı

Birbirleriyle bir dizi baz çifti oluşturabilen herhangi iki DNA veya RNA dizisini ifade eder. Her baz, tamamlayıcısı ile bağ oluşturur: DNA'da T, RNA'da U ile A ve C ile G bağ kurar.



CRISPR/Cas9

“Krisper” olarak telaffuz edilir. Bakterilerde ve arkelerde bulunan bağışıklık sistemi; genom içinde belirli yerlerde DNA’yı kesmek için genom mühendisliği aracı olarak tercih ediliyor. “Düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrarlar”ın kısaltması olan CRISPR, konakçı genomun alternatif tekrarlayan dizileri ve yabancı DNA parçacıklarını içeren bir bölümüdür. Bir DNA kesme enzimi olan Cas9 gibi CRISPR proteinleri, viral DNA’yı ararken ve yok ederken bunları moleküler sabıka resimleri olarak kullanır.



DAF-16/FOXO

Sirtuinlerin bir müttefiki olan DAF-16/FOXO, hücre savunma genlerini aktive eden, transkripsiyon faktörü olarak adlandırılan gen kontrol proteindir. Hücredeki yoğunluğunun artırılması solucanlar, sinekler, fareler ve belki de insanlarda ömrü uzatır. Daf-2’nin solucanlardaki yaşamı uzatması için gereklidir.



Deasetilasyon

Asetil etiketlerinin proteinlerden enzimler aracılığıyla çıkarılması. Histon deasetilazlar (HDAC’ler) tarafından asetillerin histonlardan uzaklaştırılması, bunların daha sıkı bir şekilde paketlenmesine ve bir geni kapatmasına neden olur. Sirtuinler, NAD bağımlı deasetilazlardır. Deasetilasyon, deasetilasyon ve butiril ile süksiniller gibi diğer daha egzotik etiketlerin kaldırılmasını içeren her şeyi kapsayan bir terimdir.



Demetilasyon

Hücreler, histonlar gibi proteinlere ve DNA’ya metil grupları bağlayarak her zaman olmasa da tipik olarak, genleri kapatsınlar diye gen ifadesinin kontrolü de dahil olmak üzere yeni işlevler kazandırır. Demetilasyon, metillerin uzaklaştırılması olup histon demetilazlar (KDM) ve DNA demetilazlar (TET) adı verilen enzimler tarafından gerçekleştirilir. Metillerin bağlanması, bir histon veya DNA metiltransferazlar (DMT’ler) ile sağlanır.



Tek Kullanımlık Soma

Yaşlanmayı açıklamak için Tom Kirkwood tarafından önerilen hipotez. Türler ya hızla büyümek ve çoğalmak için evrimleşir

veya uzun ömürlü bir vücut oluşturur ancak ikisi birden olmaz. Doğanın sınırlı kaynakları her ikisine izin vermez.

DNA

Deoksiribonükleik asidin kısaltması; bir hücrenin çalışması veya bir virüsün kopyalanması için gereken bilgileri kodlayan molekül. Bir fermuara benzeyen, bükülmüş bir merdiveni andıran çift sarmal bir şekil oluşturur. A, C, T ve G olarak kısaltılan bazlar, merdivenin veya ipliğin karşılıklı iki yanında bulunur. Bazlar birbirlerini çeker ve A, T'ye, C ise G'ye yapışır. Bu harflerin dizilişine genetik kod denir.

DNA Çift Sarmal Kopması

Her iki DNA ipliği de kırıldığında, iki serbest uç oluşur. Cas9 veya I-PpoI gibi bir enzim kullanılarak kasıtlı olarak da yapılabilir. Hücreler, hücre ölümünü önlemek için DNA'larını onarır, bazen kırılma yerindeki DNA dizinini değiştirirler. Bir DNA dizinini değiştirmek amacıyla bu süreci başlatmak veya kontrol etmek, genom mühendisliği olarak bilinir.

DNA Metilasyon Saati

DNA üzerindeki DNA metilasyon etiketlerinin sayısı ve bulundukları bölgelerdeki değişimler, doğumdan itibaren geçen süreyi belirleyerek yaşam süresini tahmin etmek için kullanılabilir. Bir organizmanın epigenomunun yeniden programlanması veya klonlanması sırasında, metil işaretleri kaldırılarak hücrenin yaşı sıfırlanır.

Enzim

Normalde çok daha uzun sürecek veya başka türlü asla gerçekleşmeyecek kimyasal reaksiyonları gerçekleştirebilen, bir top şeklinde kıvrılan amino asit dizilerinden oluşan proteinlerdir. Örneğin sirtuinler, histonlardan asetil kimyasal grupları çıkarmak için NAD kullanan enzimlerdir.

Epigenetik

Bir hücrenin gen ifadesinde, DNA kodunu değiştirmeyi içermeyen değişiklikleri tanımlar. Bunun yerine, DNA'nın etrafına sarıldığı histonlar ve DNA, çıkarılabilir kimyasal sinyallerle "etiketlenir" (bkz. demetilasyon ve deasetilasyon). Epigenetik



işaretler, diğer proteinlere DNA'yı nerede ve ne zaman okuyacaklarını söyler, bu da kitabın bir sayfasına "ATLA" yazan bir not yapıştırmaya benzer. Bir okuyucu bu sayfayı görmezden gelecektir ancak kitabın kendisi değiştirilmemiştir.



Epigenetik Sürüklenme ve Epigenetik Gürültü

Genellikle bireyin çevresel faktörlere maruz kalmasıyla ilgili olan, metilasyondaki değişiklikler nedeniyle yaşla birlikte epigenomda meydana gelen değişiklikler. Epigenomik sürüklenme /gürültü, tüm türlerde yaşlanmanın temel nedeni olabilir. DNA hasarı, özellikle DNA kırıkları, bu sürecin itici gücüdür.



Farklılaşma

Epigenetik gürültüye bağlı olarak hücre kimliği kaybına neden olan gen ifadesindeki değişiklikler. Farklılaşma, yaşlanmanın önemli bir nedeni olabilir (bkz. Epigenomik gürültü).



Ekstrakromozomal Ribozomal DNA Çemberi (ERC)

ERC olarak bilinen ekstrakromozomal ribozomal DNA çemberlerinin oluşumu, eski hücrelerde çekirdekçğin parçalanmasına neden olur ve mayada sirtuinlerin yanlış yönlendirerek yaşlanmaya neden olur.



Gen

Bir protein üretmek için kullanılan bilgileri kodlayan DNA parçası. Her gen, bir hücreye, organizmaya veya virüse işlevinde yardımcı olan belirli bir moleküler makinenin üretilmesine yönelik bir dizi talimattır.



Gen İfadesi

Genden ortaya çıkan bir ürün; RNA veya proteini ifade edebilir. Bir gen açıldığında, hücresel makineler bunu DNA'yı RNA'ya kopyalayarak ve/veya RNA'yı bir amino asit zincirine çevirerek "ifade eder". Örneğin, "yüksek oranda ifade edilen" bir gen, üretilen birçok RNA kopyasına sahip olacaktır ve protein ürünü muhtemelen hücrede bol miktarda bulunacaktır.



Gen Terapisi

Tıbbi bir tedavi olarak insan hücrelerine düzeltici DNA sağlamak. Belirli hücrelerin genomlarına sağlıklı bir DNA dizisi eklenerek belirli hastalıklar tedavi edilebilir ve hatta iyileştirilebilir.

Biliminsanları ve doktorlar, genleri hedeflenen hücrelere veya dokulara taşımak için genellikle zararsız bir virüs kullanırlar; burada DNA, hücrelerin mevcut DNA'sında bir yere eklenir. CRISPR genom düzenlemesi, bazen bir gen terapisi tekniği olarak adlandırılır.



Genetiği Değiştirilmiş Organizma (GDO)

Genetiği değiştirilmiş bir organizmanın DNA'sı, bilimsel araçlar kullanılarak kasıtlı olarak değiştirilmiştir. Mikroplar, bitkiler ve hayvanlar da dahil olmak üzere herhangi bir organizma bu şekilde tasarlanabilir.



Genom

Bir organizmanın veya virüsün tüm DNA dizini. Genom, aslında bir hücrenin tek tek parçalarını üretmek ve her şeyin nasıl çalışması gerektiğini yönlendirmek için devasa bir talimatlar dizisidir.



Genomik

Belirli bir organizmanın tüm DNA'sı olan genom üzerine yapılan çalışmaları ifade eder. Bir genomun DNA dizinini, genlerin organizasyonunu ve kontrolünü, DNA ile etkileşime giren molekülleri ve bu farklı bileşenlerin hücrelerin büyümesini ve işlevini nasıl etkilediğini içerir.



Eşey Hücreler

Cinsel üremeye ilgili hücreler: yumurtalar, spermiler ve yumurta veya sperm hâline gelen öncül hücreler. Herhangi bir mutasyon veya kasıtlı genetik düzenleme dahil olmak üzere eşey hücrelerindeki DNA, bir sonraki nesle aktarılabilir. Erken bir embriyoda genom düzenlemesi, eşey hücre öncülleri düzenlemesi olarak kabul edilir çünkü herhangi bir DNA değişikliği muhtemelen sonunda doğan organizmanın tüm hücrelerinde görülecektir.



Histonlar

Kromozomdaki DNA paketlemesinin nüvesini oluşturan proteinler, yaklaşık bir metrelik DNA'nın bir hücrenin içine sığabilme nedenidir. DNA her histonun etrafını neredeyse iki kez sarar ve ipteki boncuklar gibi görünür. Histonların paketlenmesi,

kimyasal grupları ekleyen ve çıkaran sirtuinler gibi enzimler tarafından kontrol edilir. Sıkı sarmalanma “sessiz” heterokromatin oluştururken gevşek sarmalanma, genlerin açıldığı yerde açık ökromatin oluşturur.



Hormez

Seni öldürmeyen şey, daha güçlü kılar. Hücrenin hayatta kalmasını ve sağlık yararları sağlayan onarım süreçlerini uyaran biyolojik hasar veya sıkıntı düzeyi. Bitkilere seyreltik herbisit püskürtüldüğünde daha hızlı büyüdükleri gözlemlendiğinde keşfedildi.



Yaşlanmanın Bilgi Teorisi

Yaşlanmanın zamanla bilgi kaybından, özellikle kaybedilen epigenetik bilgiden kaynaklandığı fikri. Kaybedilen bilginin çoğu geri kazanılabilir.



Metformin

Fransız Karaca otundan türetilen, tip 2 (yaşla ilişkili) diyabeti tedavi etmek için kullanılan, yaşamı uzatmak için de kullanılacak bir molekül.



Mitokondri

Genellikle hücrenin güç merkezi olarak adlandırılan mitokondri, hücresel solunum adı verilen süreçte enerji oluşturmak için besin maddelerini parçalar. Kendi dairesel genomunda sahiptir.



Mutasyon

Bir genetik harften (nükleotid) diğerine dönüşüm. DNA dizisindeki varyasyon, aynı cinsin farklı organizmaları arasında inanılmaz tür çeşitliliğine yol açar. Bazı mutasyonların hiçbir etkisi olmasa da belirli mutasyonlar doğrudan hastalığa neden olabilir. Mutasyonlar, UV ışınları, uzay radyasyonu veya enzimler tarafından kopyalanan DNA gibi, DNA'ya zarar veren ajanlardan kaynaklanabilir. Genom mühendisliği yöntemleriyle kasıtlı olarak da yapılabilirler.



NAD

Nikotinamid adenin nükleotid, 500'den fazla kimyasal reaksiyon için ve sirtuinlerin, histonlar gibi diğer proteinlerin asetil gruplarını ayırarak genleri kapatmasını veya onlara hücre koruyucu işlevler vermesini sağlayan kimyasaldır. Diyet ve egzersiz

NAD seviyelerini yükseltir. NAD⁺'da olduğu gibi bazen gördüğünüz “+” işareti, onun bir hidrojen atomu taşımadığını gösterir bir işarettir.

Nükleaz

RNA veya DNA'nın omurgasını parçalayan enzim. Bir ipliği kırmak bir çentik oluşturur ve her iki ipliği de kırmak bir çift iplik kopmasına neden olur. Bir endonükleaz, RNA veya DNA'yı ortasından keserken, bir eksonükleaz ipliğin ucundan keser. Cas9 ve I-PpoI gibi genom mühendisliği araçları endonükleazlardır.

Çekirdekçik

Ökaryotik hücrelerin çekirdeğinin içinde bulunan çekirdekçik, ribozomal DNA (rDNA) genlerinin bulunduğu ve proteinleri oluşturmak üzere amino asitleri birbirine dikmek için kullanılan hücresel makinelerin bir araya geldiği bölgedir.

Nükleik Asit veya Nükleotid

DNA veya RNA oluşturmak için birbirine bağlanan temel kimyasal birimleri ifade eder. Baz, şeker ve fosfat grubundan oluşur. Fosfatlar, DNA/RNA omurgasını oluşturmak için şekerlere bağlanırken bazlar, baz çiftleri oluşturmak için tamamlayıcı ortaklarına bağlanır.

Patojen

Hastalığa neden olan mikrop. Çoğu mikroorganizma insanlara patojen değildir ancak bazı suşlar veya türler zararlıdır.

Protein

Üç boyutlu bir yapıda katlanmış bir dizi amino asit. Proteinlerin her biri, hücrelerin büyümesine, bölünmesine ve işlev görmesine yardımcı olmak için belirli bir rolü yerine getirmek üzere uzmanlaşmıştır. Tüm canlıları oluşturan dört makromolekülden (proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler) biridir.

Rapamisin

Sirolimus olarak da bilinen rapamisin, insanlarda bağışıklık sistemini baskılayıcı işlevlere sahip bileşiktir. Sinyal molekülü interlökin-2'ye duyarlılığını azaltarak T hücrelerinin ve B hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder. mTOR inhibisyonu ile yaşamı uzatır.



Yeniden Farklılaşma

Yeniden farklılaşma, yaşlanma sırasında meydana gelen epigenetik değişikliklerin tersine çevrilmesidir.



RNA

Ribonükleik asidin kısaltması. Bir DNA şablonundan kopyalanır ve tipik olarak proteinlerin sentezini yönlendirmek için kullanılır. CRISPR ile ilişkili proteinler, DNA'daki eşleşen hedef dizileri bulmak için kılavuz olarak RNA'ları kullanır.



Ribozomal DNA (rDNA)

Hücreler içinde yeni protein üretiminin önemli bir bileşeni olan ribozomal DNA, ribozomun yapıtaşı olan ribozomal RNA için gen kodunun kaynağıdır. Bu moleküller, yeni protein hâline gelen amino asitleri bir araya getirir.



Senolitikler

Yaşlanmayla ilgili sorunları yavaşlatmak ve hatta tersine çevirmek için yaşlanan hücreleri öldürmesi beklenen, şu anda geliştirilmekte olan ilaçlar.



Sirtuinler

İnsanlarda ve mayada bulunan ve çalışmak için NAD⁺'ya ihtiyaç duyan, uzun yaşamı kontrol eden enzimler. Hücreleri sıkıntı, hastalık ve ölümden korumaları için proteinlere talimat vermek üzere asetil ve asil gruplarını proteinlerden çıkarırlar. Oruç veya egzersiz sırasında, sirtuin ve NAD⁺ seviyeleri artar, bu da bunların neden sağlıklı aktiviteler olduğunu açıklayabilir. Mayadaki *SIR2* uzun yaşam genine ithafen adlandırılmıştır. *SIRT1-7* genleri (1'den 7'ye kadar Sir2 homologları), memelilerde hastalık ve bozulmadan korunmada anahtar rol oynar.



Somatik Hücreler

Çok hücreli bir organizmadaki eşey hücreleri (yumurta veya sperm) dışındaki tüm hücreleri oluşturur. Bunlardaki DNA mutasyonları veya değişiklikleri sonraki nesillere aktarılmayacaktır.



Kök Hücreler

Özel bir hücre tipine dönüşme veya bölünerek daha fazla kök hücre üretme potansiyeline sahip hücrelerdir. Vücudunuzdaki

çoğu hücre farklılaşmıştır, yani kaderlerine çoktan karar verilmiştir ve farklı türde bir hücreye dönüşemezler. Örneğin beyninizdeki bir hücre aniden bir deri hücresine dönüşemez. Yetişkin kök hücreler, vücudu zaman içinde hasar gördükçe yeniler.



İplik

Bir dizi bağlı nükleotid; DNA veya RNA olabilir. İki DNA ipliği birbirini tamamlayıcı olduğunda bir araya gelebilir, bazlar eşleşerek baz çiftlerini oluşturur. DNA tipik olarak bükülmüş bir merdiven veya çift sarmal şeklini alan bu çift iplikçikli biçimde bulunur. RNA, karmaşık şekillere katlanabilmesine rağmen tipik olarak tek bir sarmaldan oluşur.



Hayatta Kalma Devresi

Zor zamanlarda enerjiyi büyüme ve üremeden hücresel onarıma kaydırmak için evrimleşen, hücredeki antik bir kontrol sistemi. Zorluklara yanıt verdikten sonra, sistem tam olarak sıfırlanmayabilir ve bu da zamanla epigenomun bozulmasına ve hücre kimliğinin kaybına yol açarak yaşlanmaya neden olur (bkz. Antagonistik Pleiotropi).



Telomerler / Telomer Kaybı

Bir ayakkabı bağının ucundaki “demir”e benzer şekilde, kromozomun ucunu yıpranmaya karşı koruyan bir başlıktır. Yaşlandıkça, telomerler hücrenin Hayflick Limiti’ne ulaştığı noktaya kadar aşınır. Bu noktada hücre telomeri bir DNA kırılması olarak görür, bölünmeyi durdurur ve yaşlı bir hüce formuna geçer.



Transkripsiyon

Genetik bilginin bir RNA iplikçğine kopyalanması süreci. RNA polimeraz adı verilen bir enzim tarafından gerçekleştirilir.



Kod Çevirisi

Bir RNA molekülünde kodlanan talimatlara göre proteinlerin üretildiği süreç. Bir dizi amino asit yapıtaşını birbirine bağlayan, ribozom adı verilen moleküler bir makine tarafından gerçekleştirilir. Ortaya çıkan polipeptit zinciri, protein olarak bilinen belirli bir 3 boyutlu şekle katlanır.



Virüs

Çoğalabilmek için sadece bir evsahibi organizmayı ele geçirerek hayatietini sürdürebilen bulaşıcı bir varlık. Kendi genomuna

sahiptir ancak teknik olarak canlı bir organizma olarak kabul edilmez. Virüsler, insanlardan bitkilere ve mikroplara kadar tüm organizmaları enfekte eder. Çok hücreli organizmalar, virüslerle savaşan gelişmiş bağışıklık sistemlerine sahipken CRISPR sistemleri bakteri ve arkelerde viral enfeksiyonu durdurmak için geliştirildi.



Waddington'ın Haritası

Çevrenin, üç boyutlu bir kabartma haritada, genleri nasıl etkilediğine dair biyolojik bir metafor. Kök hücreleri temsil eden misketler, her biri hücreler için farklı bir gelişim yolunu işaretleyen çatallı vadilere doğru yuvarlanır.



Xenohormez Hipotezi

Yaklaşan sıkıntı zamanlarında korunmak için bitkiler gibi diğer türlerin stres ipuçlarını algılamak için evrimleştiğimiz fikri. Neden bu kadar çok ilacın bitkilerden üretildiğini açıklıyor.

Dizin

- ağırlık 229, 236, 308, 370
aktinobakteri 162
alfalipoik asit 42
Alt, Frederick 135
Alzaymır hastalığı 59, 328-329, 362
Amerikan Tıp Derneği 349
amfizem 105
amino asit 54, 64, 139-143, 159, 172, 268, 453
Amon, Angelika 364
Amorim, Joao 361
AMPK geni 54, 78, 90, 144, 154, 167-168, 172, 190, 193, 324, 361
amputasyon 398
analog bilgi 49, 51, 9394, 169, 209
Anderson, Rozalyn 134, 380-381
antiretroviral 201
arginin 141
Aristotle 37
Armstrong, David 109
Aron, Jan 166
artrit 45, 53, 115, 196, 200, 253
asetil 53, 64, 67, 77, 79, 161, 178
aspirin 174, 370
astım 53
ateroskleroz 53
atık 161, 199, 278, 292, 301-302, 361
Attia, Peter 138
Austriaco, Nicanor 73
Averill, Meredith 132-133
Avrupa Birliği 351
Avustralya 11, 14, 16, 21-22, 60, 62, 82, 99, 104, 146, 187-189, 258, 275-276, 279-280, 291, 306, 331, 335-339, 363, 371-372, 376, 381
ayrımcılık 307, 314
bağışıklık sistemi 155, 163-164, 202, 228, 258
Baker, Darren 196
bakteri 30, 81, 109, 139, 160, 162, 229, 252, 257, 281, 350-351
balinalar 88-89, 91
Banks, Joseph 22, 99, 296, 377
Bartke, Andrzej 100
Barzilai, Nir 101, 136-137, 169, 364
Bates, Gillian 100
Baur, Joseph 175
Bavarian, Roxanne 363
Bayer 234
bebekler 148, 157, 202, 240, 255-256, 271, 372
beyin 37, 50, 114, 146, 178, 203, 216, 243, 245, 253, 259, 296, 360, 372
Biden, Beau 36
Biden, Joe 36
bilateral simetri 31
bilgi 25-26, 37, 40-41, 43-44, 48-51, 55, 557-58, 60, 62-633, 66, 69-70, 80-81, 84, 91, 93-94, 97, 101, 103,

- 121, 127, 132, 135, 150,
158, 161, 168-169, 173,
179, 181, 183, 188, 190,
200, 205-206, 208, 210,
213, 217-218, 220, 223,
226, 230-231, 234, 245-
246, 250, 252, 267, 271-
272, 274, 306-307, 309,
312, 319, 325, 336-337,
342, 354, 360, 362
- bilimsel yöntem 301
- bilinç 18-19, 89, 187, 190, 248
- Biomol 173
- Birleşmiş Milletler 281, 297, 303,
332, 347
- bisfenol A 68
- Bishop, Bronwyn 336
- Blackburn, Elizabeth 94, 364
- Blasco, Maria 100
- blastosit 81
- Bober, Erica 75
- boğmaca öksürüğü 202
- Boguski, Mark 225-226, 380
- Bonkowski, Michael 96, 100, 360, 381
- Boston Çocuk Hastanesi 110, 253
- Brady, Tom 107
- BRAF engelleyici 37
- Brenner, Charles 178
- Brigham Women's Hastanesi 110
- Brimley, Wilford 262
- Brunet, Anne 364
- Budnik, Bogdan 360
- Buettner, Dan 126
- Buffett, Warren 311
- Bush, George W. 367
- butein 171, 173
- Calment, Jean 25, 269
- Campbell, Keith 43
- Campisi, Judith 198, 202
- Cappelli, Peter 310
- CAR T-hücre tedavisi 228
- Carlson, Anton 135
- Carter, Jimmy 228
- Celexa 233
- Cepko, Connie 359
- CETP 169
- Charpentier, Emmanuelle 350
- Chua, Katrin 75-76
- Church, George 260, 350, 381
- Chwalek, Karolin 360, 379
- Cincinnati Üniversitesi 239
- cinsiyet 232-233, 242, 282, 310, 363
- Clarke, Arthur C. 322-323
- Cobbett, Willia 295
- Cohen, Haim 77, 380
- Çölyak hastalığı 232
- Cook, Tim, 311
- Cooney, Michael 360-361
- Copeland, Royal 151
- Copine2 363
- Coppotelli, Giuseppe 363
- Cornaro, Alvis (Luigi) 128-129
- Crimmins, Eileen 114
- CRISPR 81, 351, 362
- Crouch, Ian 262
- Cruise, Tom 261-262
- Cutting, Windsor 150
- Cyteir Therapeutics 73
- çevre 45, 50, 66, 68, 71, 76, 84, 93,
101, 111, 117, 162, 177,
195-196, 198, 205, 216,
223, 235, 235, 237, 278,
280, 291, 297-299, 346,
349-351
- çiçek hastalığı 203, 275-276
- çift sarmal 56-57, 76, 115, 154
- Çin 90, 137, 171, 223, 306, 308, 338,
361

- Das, Abhirup 363
 Dawes, Ian 60-61, 380-381
 Dayal, Pratika 341
 de Cabo, Rafael 140, 167, 176, 380
 DeStefano, Susan 359, 379, 382
 Deursen, Jan van 196
 Diabet hastalığı 360
 Dickinson, Richard 60, 381
 digoksin 233-234
 dimetil biguanid 166
 din 13, 137, 320, 359
 dinitrofenol 150-151
 Diş hekimliği 332-333
 diyet 42, 55, 126, 129, 131-136,
 138-143, 172, 176,
 238-239, 349
 DNA 30-32, 41, 43, 45, 48-49, 53-55,
 66-57, 63-85, 91-95,
 104, 115, 119, 130,
 154-157, 160-166, 168,
 170, 175, 182, 194-196,
 200,-201, 205-206, 218,
 220, 227-231, 236, 240,
 242, 246, 249, 253-254,
 289, 292, 314, 350-351,
 359-360, 362,-363
 DNA sekanslaması 227-228, 230,
 249, 254, 289, 314
 doğum 18, 24, 41, 62, 71, 88, 110,
 120, 133, 198, 206, 235,
 281, 293, 302, 304, 334,
 366
 doğurganlık 69, 184, 318, 363
 doksisisiklin 212-213, 215
 Dolly 43, 206
 Doudna, Jennifer 350
 DSÖ listesi 349, 369-369
 Duesberg, Peter 35
 Dünya Sağlık Örgütü 102, 166, 248,
 275, 279, 339, 349, 368
 Ebola virus 248, 257
 eğitim 16, 81, 171, 186, 286-287, 294,
 307, 309, 312, 314-315,
 318-320, 336, 355
 egzersiz 52-53, 55, 96-97, 141,
 143-145, 152, 154, 172,
 179-180, 190, 192, 203,
 241, 252, 268-269,
 337-371, 373, 376
 Ehrlich, Anne 276-277
 Ehrlich, Paul 276-277
 Eli Lilly 73
 Ellis, Erle C. 299-300
 Ellison, Martin 286, 382
 elmalar 349
 embriyonik gelişim 49, 185, 211
 emeklilik 188, 276, 283-286, 312-314,
 355-356, 358
 entropi 161, 208
 epigenetik harita 92, 211
 Erbitux 233
 Evagrius Ponticus
 evrim 23, 26, 34, 37-40, 44, 53,
 58-59, 76, 80, 87, 92, 94,
 128, 138, 154, 161, 172,
 174, 191, 195, 196, 198-
 199, 228, 230, 248, 251,
 258, 263, 271-272, 274,
 280, 286, 290, 309, 340,
 346, 352, 355
 Farr, William 294
 Feinstein, Dianne 282
 Feng Zhang 350
 Fenner, Frank 275-276, 278, 279
 Ferry, Edna 128
 Feynman, Richard 161
 fisetin 171, 173
 folik asit 67
 fonlama 365, 367

Foot, Philippa 204

fosfor 159

Fransız leylak 165-169

Friedreich ataksisi 180

Fuller, Ida May 284

Gasser, Susan 73

Gates, Bill 249, 303, 311

Gates, Melinda 257

gelecek 16, 18, 20, 24, 26, 30-31, 37,
125, 138, 153, 163-163,
188, 196, 203, 209, 213,
220, 227, 233-234, 237,
240-241, 243, 245-247,
250, 260-262, 268-269,
272-274, 283-284, 293,
297, 299, 304, 306, 308,
311, 313-314, 316-317,
320-321, 323, 325, 332,
335, 341, 349, 354-355,
357-358

gelir 287, 340, 355

Gems, David 101, 103

Gen A 31, 33, 63-64, 70, 89

Gen B 31, 64, 72, 77

gen terapisi 221

Gencaro 234

gençlik 20, 23, 53, 72, 145, 181, 205,
212-213, 218, 262, 343

Genetik bilimi 413

gıda 24, 127, 130-132, 135, 147, 151,
156, 170, 175, 238, 243,
250, 276-278, 302, 318,
347-351, 369-370

glokom 196, 200, 212, 215, 217

glukokinaz 159

glukoz 77, 130, 142, 148, 159, 169,
239, 242

gluten 231

Goldman, Dana 315-317, 334-335

Goldwater, Barry 285

Gompertz, Benjamin 103-104, 305

Goodall, David 343

Gorbunova, Vera 201

görme 23-24, 45, 64-65, 69, 71-72,
83, 93, 111, 132-133,
182, 185-186, 203, 213,
215, 217-218, 220, 235,
239, 250-251, 253, 259,
260, 262, 272-273, 280,
291, 299, 313-314, 327,
337-338, 344, 355, 372,
374

Gotta, Monica 73

Grassley, Chuck 282

Graunt, John

Gregory-Ksander, Meredith 217, 380

Greider, Carol 194

gri saç 62, 119, 213, 262, 366

Griffin, Marie 256

Griffin, Patrick 362

Grönland balinası 88-89

guanidin 165-166

guanin 48, 115

Guarente, Leonard 60-61, 63, 66, 69,
72-73, 76, 100, 170,
178-179, 364, 377, 381

Gurdon, John 206, 211

Gutenberg, Johannes 309

güven 40, 48, 94, 109, 151, 156,
164-166, 168, 179, 186,
188-189, 194, 199-201,
212, 214, 221-222, 225,
232, 238, 245, 249-250,
256-259, 283-284, 293,
307, 314, -316, 318-319,
323, 335, 343, 347, 349,
353-355, 358

H1N1 virüsü 246

- hafıza 53, 167-168, 180, 184, 253
 Haigis, Marcia 364, 381
 Haldane, J.B.S 37
 Hall, Michael 164
 Hanauer, Nick 340
 harita 57, 61, 92-95, 205, 211, 214, 253, 365
 Harman, Denham 41-42, 140
 Hartley, Ralph 208
 Harvey, William 143
 hastalık 18, 23-25, 40, 44-45, 53, 59-60, 62, 65, 72-73, 90, 104-104, 106-108, 110-120, 125, 127, 130-131, 136, 143, 162, 167-170, 172, 176-178, 180-181, 192-193, 196, 198-199, 203-204, 212, 214, 220-222, 225, 228, 230, 234-237, 239, 245-246, 253, 260, 237, 275-276, 289, 293-295, 301, 307, 312, 317-318, 321, 324-332, 334-336, 340, 342-343, 345, 347, 361, 364-365, 368
 havacılık 331
 Hawking, Stephen 277-278
 Hayflick Sınırı 194
 Hayflick, Leonard 194, 328-329
 He Jiankui 223
 Heaney, Seamus 309
 Heilbronn, Leonie 132
 Heitman, Joseph 164
 Helfand, Stephen 74, 148, 380
 helikaz 63
 hepatit 110, 202
 Hipokrat 128
 hipoksik tepki 145
 Hipotalamus 148
 hipotermi 152
 histon 49, 53, 64, 66, 77, 79, 160-161, 178, 218, 229
 HIV 201, 203, 223-224, 238
 Hobbes, Thomas 300-301
 Hoelzel, Frederick 135
 Holonyak, Nick 352
 homeostaz 147
 Hooke, Robert 158
 Hopper, Grace 92
 hormez 55, 78, 144, 154, 174
 Horvath Saati 83, 218, 220
 Horvath, Steve 83
 Howitz, Konrad 171, 173-174
 Hunt, Greg 331
 Huxley, Thomas Henry 296
 Ideker, Trey 83
 iklim 29, 86, 237, 270, 279, 298, 349-350, 352-353, 357
 Imai, Shin-ichiro 73, 77, 178-179
 inme 245
 intihar 343
 işgücü 272, 286, 310, 312-313, 319, 336
 iyileştirme 45, 53, 93, 112, 144, 165, 199, 225, 256, 316, 328, 333, 452
 izolosin 141
 Japonya 126, 131, 259, 272, 301, 337
 Jenner, Edward 193
 Johnson, Bradley 173
 Johnson, Julie 235
 Johnson, Lyndon 284
 Johnston, John 58
 Jun Li 363
 kabakulak 202, 256

- kadın 11, 107, 110, 115, 125, 128,
136, 151, 176, 183-184,
186, 225, 230, 232, 245,
302-303, 308, 310, 313,
318-319, 367
- Kaeberlein, Matt 72-73
- Kagawa, Yassuo 131
- kalça kırıklığı 19
- kalp pili 334, 345
- kan 97, 106, 109, 131-132, 136,
141-144, 147-148, 165,
166, 168-169, 176, 178,
183, 211, 213, 233-234,
236, 238-242, 245-246,
252-254, 258, 261, 360,
364, 370, 373
- Kane, Alice 363
- kanser 35-37, 57, 59, 73, 94,
100-101, 105-107, 11-
112, 115-116, 131, 134,
139, 142, 156, 167-168,
176, 183, 194, 198, 202,
215, 222, 225-232, 234-
236, 239, 252, 312, 328,
342, 360, 363-364
- kaos 44, 46, 69, 79, 160-161
- karaciğer 50, 136, 176, 187, 221, 228,
242, 258, 261
- karbon 29, 67, 88, 168, 278
- Karcher, Jean-Frederic 250
- kardiyovasküler hastalıklar 139,
167-168
- Kass, Leon 367
- katalaz 160, 453
- katarakt 62, 85, 107
- Kelley, Kevin 271
- kemik kaybı 85
- kemoterapi 35, 80, 111, 184, 186,
199-200, 232-233, 235
- Kennedy, Brian 73, 100
- Kenyon, Cynthia 89, 100
- Kırılğanlık 15, 110
- Kirkland, James 199
- Kirkwood, Thomas 38-39
- kısırlık 63-65, 70-72, 74-75, 77,80,
104, 130, 363
- kızamık 252, 256
- kızamıkçık 256
- klonlama 43, 209, 256
- kolera 292, 294, 326
- kolestrol 132, 242
- körlük 99, 166
- Kriz modu 40, 44
- kromatin 49, 66, 200, 201, 229
- kriyoterapi 152
- Ksander, Bruce 217, 380
- ksenohormez 174, 471
- ksenotransplantasyon 260
- Kuhn, Thomas 44
- küresel ısınma 247, 279, 318, 3149,
351
- Lamming, Dudley 141
- Lassa ateşi 257
- Lawan Kuhn 225-227, 229-230, 232
- Lecomte du Nouy, Pierre 109
- Leeuwenhoek, Antonie van 193,
297-298
- Levine, Benjamin 96
- Li-Huei Tsai 364, 380
- Lombard, David 73
- Longo, Valter 135
- lösin 141-142
- Lyme hastalığı 252-254, 256
- makrofaj 196
- Malthus, Thomas 276-277
- mantar 30, 34, 49, 58, 60, 73, 158,
162-163, 174, 252
- Martin, George 62, 108

- maya 52-53, 58-64, 69-80, 88, 90-91,
100, 104, 130, 163-154,
163-164, 170-171,
173-175, 178-179, 182,
185, 196
- McBurney, Michael 76
- McCay, Clive 129
- McGlothlin, Paul 132-133
- McNabb, David 73
- MECP2 geni 372
- Medawar, Peter B 37-38, 41, 48
- melanom 37, 110, 228
- Melton, Douglas 61-62
- Mendel, Lafayette 129, 380
- menenjit 256
- menstrüasyon 183-184
- metabolizma 54, 74, 77, 165, 167-168
- metformin 166-168, 170, 172, 174,
181, 186-189, 270, 289,
324, 330, 370
- metilfolat
- metiyonin 141
- Michelson, Albert 271
- Miller, Richard 141, 364
- Mills, Kevin 73
- MinION 231
- Mitchell, Jay 381
- mitokondriya 42-43, 69, 121, 150,
167, 180
- Mohammed, Parvez 363
- Monbiot, George 346
- Montefiore, Moses 104, 305
- Morris, Margaret 180, 381
- Mortimer, Robert 58-61
- Mosquirix 257
- Mostovslavsky, Raul 76
- Movva, Rao
- mTOR enzimi 54, 78, 140-142, 144,
154, 164, 172, 186, 193,
233
- multiple sklerosis 267
- Murthy, Mala 73
- NAMPT genes 154, 179
- Navratilova, Martina 108
- nefes alma 42, 147, 155
- Newton, Isaac 99, 296
- niacin 177
- Nicoya, Costa Rica 126
- nikotinamide 53, 179-180, 371
- Noori, Indra 311
- nüfus 102, 104, 112, 114, 116-117,
120, 151, 203, 234-235,
269, 275-278, 281, 285,
287, 291, 293-298, 301-
304, 306-308, 314-315,
318, 325, 327-329, 334,
338, 346-347, 349
- nükleolar patlama 64, 74-75, 130
- Nyquist, Harry 208
- Nyström, Thomas 100
- Obama, Barack 36
- obezite 14, 150-151
- oksidasyon 41
- Olshansky, S. Jay 112
- Onkotype DX 232
- organik gıda 175
- organohalid 156
- Orgel, Leslie 41
- oruç 55, 128-129, 135-139, 146, 152,
154, 176, 179, 190
- Osborne, Thomas 129
- osteoartrit 196, 200
- osteoporoz 53
- otofaji süreci 140
- ölüm 16, 18-20, 24, 32, 37, 39-42,
45, 53, 63, 72, 75, 82,
87-88, 90, 94, 101, 105,

- 108-114, 118, 120,
127-128, 136, 139-140,
144, 151, 154, 160-161,
166, 169, 178, 187, 203,
220-221, 224, 226, 228-
230, 234, 243, 245-246,
248-249, 251-252, 255-
256, 258-259, 275-276,
280-252, 288, 295, 317,
324, 326, 336-337, 342-
346, 349-350, 357, 362,
366-367, 369, 372
- ölümsüzlük 344
- Önder, Harun 281
- Parkinson hastalığı 45
- Partridge, Linda 100
- Paskalya Adası 162, 200
- Pasteur, Louis 295
- patika yürüyüşü 112
- Patrick, Rhonda 239
- Pearce, Christie 107
- Pelosi, Nancy 281
- Pennsylvania Üniversitesi 73, 175,
354
- Perdue, Sonny 351
- Pichardo-Casas, Israel 360
- Pinker, Steven 307, 347
- Planck, Max 280
- Plavix 233
- polifenol 142, 171
- Prevnar aşısı 255
- protein 35-36, 41, 45, 49, 52-55,
57, 63-67, 74, 76-77,
79-80, 89, 93, 100,
139-142, 153, 159, 161,
165-167, 182, 196, 202,
218, 228-229, 232, 235,
350, 360, 362
- proteoztaz 45-46, 121
- quercetin 199
- radasyon 19, 35, 41, 76, 78, 80, 156,
202, 351, 361
- Rajman, Luis 359, 379
- Rando, Thomas 364, 381
- rapamisin 54, 162-165, 167, 172,
181, 186, 270
- Ravussin, Eric 132
- rDNA 64, 69-71, 75, 104, 170
- Rebelo, Bernard 151
- refah 316, 325, 336, 354-355, 374
- Reich, David 359
- resveratrol 172-176, 361
- retrotransposon 200-201, 205
- Richardson, Arlan 43
- Rinaldi, Conrad 363
- RNA 30, 64, 79, 159, 201, 218, 292,
350
- Roddenberry, Gene 293
- Rogan, Joe 152
- Ross, Jaime 362
- Rothschild, Nathan Mayer 104, 305
- Sabatini, David 164
- saç kaybı 62
- Samuelson, Paul 280
- Sardunya 126
- Schrodinger, Erwin 159
- Schultz, Michael 360-361
- Scott, Andrew 87, 286
- Sedivy, John 201
- Sehgal, Suren 162
- Selesniemi, Kaisa 363
- SERPINA1 geni 105
- Serrano, Manuel 202, 214
- seyahat 162, 186, 249, 251-252, 278,
332, 337-338, 341, 343,
345-346, 355
- Shannon, Claude 51, 208-210, 218,
362, 381

- Sharpe, Arlene 228
 Sinclair, David 380, 382
 sıtma 203, 231, 257
 sitokin 196, 198, 201
 sitoplasma 185
 Skerritt, John 331
 Smeal, Tod 73
 Snow, John 294
 sodyum nitrat 156
 Sohn, Joel 362
 Stanford Üniversitesi 41, 75, 150,
 202, 276
 Sterne, Jean 166
 stres 53-55, 90, 135, 140-141, 143,
 145, 147, 152-154,
 173-175, 196, 238-239,
 241
 su tüketimi 278
 suççuğu 255
 Suh, Yousin 136
 Suzanne 245
 Suzuki, Ichiro 108
 Szilard, Leo 41, 43, 48, 51
 Szostak, Jack 194, 359

 şeker 58, 75, 80, 109, 119, 126, 132,
 165-166, 176, 238-239,
 241, 243, 312, 348, 370

 Tainter, Maurice 150
 tamoksifen 82-83
 tarım 131, 155-156, 276, 300, 348,
 351
 Tatar, Marc 175, 380-381
 tedavi 23, 35-37, 42, 82, 97-98,
 111-112, 116, 118-119,
 121, 126, 163-168, 170,
 177, 180-181, 185,
 191-192, 200, 202,
 212-214, 217, 222,
 225-237, 243, 248,
 253-254, 258, 260, 272,
 288-290, 293, 317-318,
 324, 330-335, 345,
 359-361, 364, 366,
 369-370, 372
 teknoloji 40, 51-52, 56-57, 91,
 126-127, 165, 170, 179,
 199, 213-214, 221-223,
 230, 233, 236-238, 240,
 242, 245, 248, 251-252,
 301-302, 304, 310, 313,
 323-324, 326, 239, 332,
 337, 340-341, 250-352,
 354, 359, 366
 teşhis 105-106, 115, 125, 168,
 225-226, 228-230, 234,
 236-237, 239-240,
 244-245, 254, 258, 267,
 369
 Thompson, Harriet 165, 308
 Thompson, Leonard
 Thornton, Janet 100
 Thurmond, Strom 282
 tıbbi bakım 102, 226, 236, 261, 310,
 319, 334, 337, 340
 tıbbi kayıtlar 144, 250
 tıkanmış karotid arter 243
 Tilly, Jonathan 184
 Toles, Tom 176
 tomografi 76, 371
 tüketim 116, 132, 140-141, 151, 276,
 278, 280, 306, 346-349,
 358, 370

 UNICEF 349
 Université Laval 148

 ülseratif kolit 53
 üreme 31-34, 38-39, 53, 64, 76-78,

- 87, 183-185, 194, 198,
289, 359
- valin 141
- Van Remmen, Holly 43
- Vecitibix 233
- Vera, Daniel 360, 381
- Vitrakvi 234
- Vogt, Peter 35
- Wada, Juro 259
- Waddington, Conrad H. 49, 91-93,
95, 97, 182, 211,
213-214, 458, 471
- Wagers, Amy 364, 381
- Walford, Roy 131, 458
- Wells, H.G. 24, 293, 322
- Werner sendromu 62-63, 74, 119
- Werner, Otto 119
- WeWork 347
- Wharton Okulu 354
- Williams, George C. 37, 198
- Wilmot, Ian 43, 206
- Wilson, Edward O. 298
- Wu, Lindsay 363, 379-380
- Wyss-Coray, Tony 364
- Xiao Tian 362
- Yamanaka, Shinya 211-215, 218, 221,
456
- Yang, Jae-Hyun 361
- Yang, Luhan 260
- Yankner, Bruce 364, 379
- yapay zekâ 227, 240-241, 244
- yaş testi 108
- yaşlanma 16, 21, 23-24, 26, 35,
37-38, 40-48, 51-53, 55,
57-63, 65-66, 68-80,
82-88, 90-91, 94, 96-98,
100-104, 106-108,
110-111, 114-121, 125,
127-128, 130-132, 136,
145, 148, 154-157,
161-162, 168-170, 173,
176-178, 181-182,
184-185, 188-196,
198-205, 208, 210-212,
214-216, 218, 220-222,
224, 236, 239, 258, 261,
267, 270, 272, 289, 303,
316-317, 324-325, 327-
331, 334-335, 344-345,
357, 360-370, 382
- yaşlı zihniyeti 107
- yaşlılık 48, 53, 103, 107, 112, 127,
136, 169, 185, 192, 195,
208-208, 309-310, 368
- yeşil çay 174, 241
- YouGov 304
- Yuancheng Lu 214, 361
- yumurtalık 184-186, 233, 261, 363
- Zhang, Kang 83, 350
- Zhigang He 217, 380
- Zika virus 248
- Zipkin, Robert 173, 176

“Yaşam Döngüsü”nde yaşam sürenizi uzatmanın ve her gününüzü sağlıklı ve zinde geçirmenin nasıl mümkün olduğunu bilimsel açıklamalar ve uygulanabilir yöntemlerle keşfedeceksiniz.”

— DR. MARK HYMAN



Biliminsanları yıllarca yaşlanmanın sebeplerini aradı ve sonunda kimsenin yaşlılıktan ölmediği fikrine ulaştılar. Bu düşünceye göre insanlar yaşa bağlı hastalıklardan ölürlər. Çünkü yaşlanma ve ölüm kaçınılmaz sondur. Peki, bu gerçekten doğru mu? Yaşlanma hakkında bildiğimiz her şey yanlış olabilir mi? Yaşlılık aslında bir hastalık mı? Yaşlanmanın tedavisi mümkün mü?

Yaşam Döngüsü’nde, genetik ve yaşlanma konusunda dünyanın önde gelen otoritelerinden biri olan ve hayatını insanların daha uzun, daha sağlıklı ve hastalıksız yaşamalarını sağlamaya adanmış David A. Sinclair tüm bu sorulara açıklık getiriyor. Yazarın Harvard Tıp Fakültesi’ndeki laboratuvarında yaptığı onlarca araştırma, yaşlanmanın aslında tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu ortaya koydu. Genetik yapımızda var olan ve yaşamda karşılaştığımız zorluklara hücrelerimizin içinde karşı koyan bir hayatta kalma devresi, zamanla işleyişinde ortaya çıkan bozulmalarla bizi yaşlandırır. Ancak bu bozulmaları tersine çevirmek ve sadece yaşam süremizi değil, sağlıklı geçirdiğimiz yılların sayısını artırmak da mümkün.

Tıbbi çalışmaların ön saflarında yer alan araştırmacıların keşfettiği en son bulgulardan yararlanan Sinclair, şaşırtıcı ve çok basit yöntemler paylaşarak daha uzun bir yaşam için genetik saati tersine çevirmenin bilimsel kanıtlara dayanan yol haritasını önümüze seriyor. *TIME* dergisinin “Dünyadaki En Etkili 100 Kişisi” listesinde yer alan David A. Sinclair’ın vizyonu, insanların uzun yıllar sağlıklı yaşadığı bir dünyanın nasıl bir yer olacağını ve oraya ulaşmak için neler yapmamız gerektiğini gösteriyor.



Geleceğe hoş geldiniz!



KDV’den
muafır.