

## EVİRİMSEL TIP ve ENDOKRİN FENOTİPLER: ERKEN JUVENİLİTEYE EVİRİMSEL BAKIŞ

Merih BERBEROĞLU\*

**Özet:** Evrimsel açıdan yaşam öyküsü teorisi; büyüme, idame, üreme, çocuk yetiştirme, ölümden kaçış için stratejik enerji paylaşımı öyküsüdür. Değişik çevresel koşullarda genotipin değişik fenotipler üretebilmesi sonucu adaptasyon yanıtı bazen kısalık bazen de kilolu oluş ve hastalık riskleridir. Modern çevre riskleri, eski çağlardan farklı olduğundan yaşam öyküsü evrimi, pahalıya mal olan uzlaşma bedellerine yol açar. İnsan yaşam öyküsü, endokrin fenotiplerle ilişkisi ve erken juvenilite evrimsel tıp açısından ele alındığında, insan sağlığındaki anlaşılamamış konulara açıklık getirmektedir.

**Anahtar sözcükler:** yaşam öyküsü, juvenilite, adrenarş, evrim

### *Evolutionary Medicine and Endocrine Phenotypes: Evolutionary Approach to Early Juvenility*

**Abstract:** The theory of life history is a strategically energy allocation for growing up, maintenance, reproduction, raising kids, and escape from death. Sometimes shortness and also sometimes being overweight are risks that occur as a result of the possibility of generation of different phenotypes by the genotype in various environmental conditions. The evolution of life history results inexpensive trade off consequences since the modern environmental risks differ from the risks that were present in the old ages. When the life history of human, its relationship with endocrine phenotypes, and early juvenility are evaluated in the scope of evolutionary medicine, it provides answers to some of the unanswered questions in human health.

**Key words:** life history, juvenility, adrenarş, evolution

Fizyopatoloji, insan fizyolojisindeki sapmalar ve hastalıklar konusunda "nasıl" sorusuna yanıt verebilmekle birlikte, toplumdaki farklılıkları ve nedenlerini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. İnsanların bazılarının neden kısa veya uzun oldukları, bazı çocukların neden erken bazılarının neden geç olunlaştığı, bazı insanların çok üremesine karşın bazılarının neden az ürediği, bazı toplumlar uzun ömürlü iken neden bazı toplumların kısa ömürlü olduğunun açıklaması bir diğer ifade ile gizem ancak evrimsel tıp bakışı ile ortaya konabilmektedir. Bu makalede insanın yaşam öyküsü ve endokrin fenotiplerle ilişkisi ve erken juvenilite evrimsel tıp açısından ele alınacaktır.

Evrimsel açıdan yaşam öyküsü teorisi; büyüme, idame, üreme, çocuk yetiştirme, ölümden kaçış için stratejik enerji paylaşımının öyküsüdür (**Bogin, 2002**). Aralarında tam bir uyum gereklidir.

Büyüme, genetik olarak programlanmış, çevresel çok etkenli bir süreçtir. Bebeklik, çocukluk, juvenilite ve ergenlik erişkinliğe kadar süren çocukluk yaşam

evreleridir. Değişik çevresel koşullarda genotipin değişik fenotipler üretebilmesi yetisi şekillendirilebilirlik (plastisite) olarak adlandırılır. Bir yaşam evresinden diğerine geçiş şekillendirilebilir. Primatlarda şempanzeler ile günümüz insanına kadar geçen süredeki yaşam evrelerine bakıldığında, çocukluğun uzadığı, bebekliğin kısaldığı, juvenilitenin kısaldığı ve adölesan evresinin eklendiği görülür (**Smith, 1992; Smith, 1995**).

Değişen çevre koşullarında adaptasyon yanıtı bazen kısalık, bazen uzun boy, bazen zayıf, bazen kilolu oluş ve hastalık riskleridir. Kötü koşullarda da uzlaşma bedeli; azalmış yaşam süresi, yetersiz büyüme, yetersiz fertilitedir.

Prenatal enerji kısıtlılığının olduğu intrauterin çevre koşullarında prematürite ve düşük doğum ağırlığı kaçınılmazdır. İntrauterin kıtlığa adaptasyon programlanmış erişkin hastalıkları ile sonuçlanır. Prenatal çevre koşullarında enerji krizi olduğunda da süt çocukluğu büyümesi olumsuz etkilenir, juvenilite başlangıç yaşı ve puberte başlangıcı öne çekilir.

\*Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Öğretim Üyesi

Bebeklikten çocukluğa geçiş zamanı erişkin boyunu etkiler. Juveniliteden adölesana geçiş zamanı ömür uzunluğunu ve fertilitite yaşını belirler. Zorlu doğa koşullarında evrimsel çevre adaptasyonu sonucu enerji krizi varlığında epigenetik mekanizmalar ile vücut yapısı küçülür. Bu durum ise erken üreme için en iyi koşulla birebir örtüşür. Bu nedenlerdir ki bebeklikten çocukluğa geçiş, erişkin son boyunu etkileyen en önemli belirleyicidir. Tüm bu çevresel koşullar ile farklı fenotiplerin oluşması plastisite ile mümkündür.

Bebeklik döneminin uzaması, çocukluğa geçişte gecikme kısa boy nedenidir. Bu geçişte pozitif enerji dengesine ihtiyaç vardır. Enerji krizine adaptasyon boy kısalığıdır. Bebeklikten çocukluğa geçişte gecikmesi olan normal doğmuş ve endokrin hastalığı olmayan çocukların %50'sinde idiyopatik olarak adlandırılan boy kısalığı doktora başvuru nedenidir (**Hochberg, 2008**). İki doğum arası interval bebeklik süresini yansıtmaktadır. İnterval uzadıkça erişkin boyu kısalmaktadır. Nedeni, bebeklik süresinin uzaması sütten kesmeyi yansıtmakta ve uzun emzirme negatif enerji dengesine yol açmaktadır (**Hochberg, 2008-2010**).

Anne sütünden geç kesilen geri kalmış ülkelerde bebeklikten çocukluğa geçiş 3-4 yaşta ve bu bölgeler için tam da sütten kesilme yaşıdır. Bu toplumlarda erişkin erkek boyları 162,5 cm, erişkin kadın boyları ise 155 cm'dir. Afrika ülkelerinde çocukların %60'ında bebeklikten çocukluğa geçişte gecikme öyküsü vardır (**Hochberg, 2010**).

*Bebeklikten çocukluğa geçişteki gecikme idiyopatik olarak tanımlanan adaptif kısa boyun ana mekanizması: yetersiz enerji desteğidir.*

Genomdaki kimyasal değişiklikler gen ifadesini ve bireyin fenotipini düzenler. Gen ifadesi; kalıtılan DNA molekülündeki baz dizisi ile değil, genlerin bireyin yaşamındaki farklı zamanlarda çevresel faktörler aracılığı ile düzenlenmesidir. Maternal beden büyüklüğü, metabolizma, beslenme ve diğer çevresel faktörler doğumda genotipi fenotipe bağlayan süreçler, değişebilir kalıtım "epigenetik" olarak tanımlanır. DNA metilasyonu, histon değişiklikleri ve mRNA ile epigenom oluşur. Bu durum fetal büyüme, gelişme ve farklılaşmayı etkileyerek yeni bir fenotip oluşmasına yol açar. Epigenetik olarak diğer nesillere geçirilebilir, uyarlanabilir (adaptive plasticity) fenotiplere neden olur. İntrauterin çevresel maruziyet ve postnatal büyüme üzerindeki yeni epigenetik değişiklikler morbidite ve mortalite üzerindeki risk faktörlerini oluşturur.

Yaşam öyküsü teorisinde: Bebeklik ve erken çocuklukta; enerji desteği, koruma, diğer çevresel etmenlerin tümü ebeveyn kontrolündedir.

Juvenilite, diğer primatlarda olmayan, hominidlerin evrimi sırasında yeni eklenen yeni yaşam evreleri olan çocukluk ve adölesan evreleri arasındadır. Çocukluktan juveniliteye geçiş yaş aralığı 6.2-4.1 arasında değişir. Ortalama yaş 5.8 yaştr (**Hochberg, 2010**).

Juvenilite döneminin özelliği ebeveynlere daha az bağımlı olunmasıdır. Yaştr ve erişkinler ile ilişkiye girebilirler. Kendilerine besin bulabilir ve bakabilirler. Kızlarda erkeklerden, şişmanlarda zayıflardan önce başlar. Bu evrede beyinde gri cevher azalır. Sinaptogenezis başlar (**Conley, 2012**). Böbreküstü bezinin ergenlik hormonu olan adrenarşın göstergesi dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO<sub>4</sub>) düzeyi artar.

Juvenilite göstergeleri: Adrenarş, 1. molar dişin düşmesi, büyümede hafif hızlanma ivmesi, yağlanmada tekrar artıştır (adiposity rebound) (**Hochberg, 2008; Hochberg, 2009; Hochberg, 2010**). Vücut kompozisyonunda değişim söz konusudur. Bu değişimde endokrin sistem ana rol oynar.

Adrenal puberte; biyokimyasal olarak 5-6 yaşlarında her iki cinste de görülen, DHEA-SO<sub>4</sub> artışı ile karakterize adrenarş olarak adlandırılan durumdur. Bu hormonun artışı ile hipokampusta hafıza, kognitif kapasite artışı ve aktivitede olgunlaşma ile sonuçlanan değişimler gerçekleşir. Amigdalaya etkisi ile korku azalır. Daha fazla etraf ile iletişim ve etkileşim başlar (**Hochberg, 2009**).

İki yaştan sonra azalmaya başlayan vücut yağ kitlesi bu dönemde artmaya başlar. Juvenilitedeki abdominal geçici yağ depolanması, büyümede hızlanmaya enerji depolanması olarak hazırlıktır.

Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ergenlik bulgularının gözlenmesi erken ergenlik olarak tanımlanmaktadır. Adrenarş sırasında biyokimyasal olarak artan, zayıf bir androjen olan DHEA-SO<sub>4</sub> aracılığı ile oluşan genital ya da aksiller kıllanma pubarş olarak adlandırılır. Normal koşullarda 8-9 yaşından önce görülmez. Görülmesi ise bazı hastalıkların öncül bulgusu olabildiği gibi, daha da çok erkene kaymış juvenilite göstergesidir. Erken pubarş, metabolik adaptasyon ve vücut kompozisyon değişiminin gözlenebilir sonucudur. Adrenarş juvenilite göz önüne alındığında insan evrimindeki en

önemli noktadır. Juvenilite yaşı 200.000 bin yıldır aynıdır. Beyin ağırlığı ile birinci molar dişin düşmesi ilişkilidir. Beyin iştah ve ağırlık kontrolü için birincil rol oynar. Yaşamın sürdürülmesi, açlıkta metabolik gereksinimleri karşılama yetisine sahip enerji üretimi ve enerji fazlasının yağda depolanması kapasitesine bağlıdır (**Hochberg, 2008**).

*İki yaşından sonra azalan vücut kitle indeksi (VKI) 5-6 yaştan sonra tekrar artışa geçer. Beslenme durumu değişikliğinin yansıması olarak fizyolojik adrenarş regülâtör görev yapar. Erken yağlanma artışı "adiposity rebound" juvenilitede obezite nedenidir. Erken ergenliğe risk faktörü oluşturur. Kemik yaşı ileriliği ile de birliktedir.*

Normal fetal büyümeyi sağlayan hormonlar; insülin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-I) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2 (IGF-II)'dir. Anabolik/ antikatabolik etkileri vardır. İnsülin lipogenezi uyarır. Maternoplasental besin kaynağı yetersiz olunca fetüsün gereksinimi karşılanamaz ve kıtlığa fetüsün biyolojik adaptasyonu söz konusu olur.

Bu adaptasyon endokrin sistemde anabolik hormonlara (insülin, büyüme hormonu) direnç olarak kendini gösterir. Fetal programlanma olarak adlandırılır. Erişkin obezitesi ve kardiyovasküler metabolik hastalıklardan sorumludur (**Taylor, 2015**).

İnsanoğlunun tarımdan önce besin kaynağı avcılık ve toplayıcılık ile karşılanmaktaydı. Bunun sonucu da yüksek protein, düşük karbonhidrat (KH) ile beslenmedir. Ayrıca bu dönemde besinlerin depolanması olmadığından enerjide kıtlık söz konusuydu. Bu duruma adaptasyon insülin direncini getirdi. Yaklaşık 12.000 yıl önce MÖ 10.000'de tarım başladı. Besinlerde KH oranı artarken, düşük protein ile beslenme oluştu. Bunun sonucunda da ağırlık arttı, enerji depolanması yağlanma arttı. Bu durum ovulasyon ve üreme için optimal koşulları hazırladı.

Yüksek enerji alımı, üremeye optimal koşullar sonucunda progresif olarak enerji alımında yeterlilik, insan popülasyonunda yayıldı. Karbonhidrat metabolizmasına uyumlu genotipler arttı. Çevresel zor koşullarda enerji deposu fazla, yağlı ve daha güçlü maskülen hiperandrojenik kadın ve kızların yaşamda kalması ile sonuçlandı (**Brune, 2013**).

Bu durumun uzlaşma bedeli, yüksek androjenli, insülin dirençli şişman kadınlardır. Artan morbidite ise metabolik sendrom, polikistik over sendromu (PKOS) ve tip 2 diabetes mellitustur (DM) (**Nader, 2007**).

Pigmelerde yetişkin boyu ortamla 155 cm'dir. Yoğun tropikal ormanlara adaptif yaşam sonucu hem juvenilite, hem ergenlik hem de üreme yaşı erkene kaymıştır. Birinci çocuk 10-14 yaş aralığında olup, son doğurganlık yaşı 37 yaş olarak bilinmektedir. Erken üreme, üreme öncesi ölüm riskini minimize etmek içindir. Pigme yaşam öyküsünün uzlaşma bedeli olarak vazgeçilenler; uzun boy, geç üreme, düşük döl mortalitesi ve uzun yaşamdır (**Hochberg, 2010**). Pigme toplumunda kısa oluş, kısa boylu seçimden çok, kısa pigmelerin erken üremesi kaynaklıdır (**Hochberg, 2010**).

Günümüzdeki uzlaşma bedeli çocuk ve adolesanlarda ortaya çıkan klinik prezantasyonlardır. Prenatal intrauterin büyüme geriliği (IUBG), prepubertal dönemde prematüre pubarş, adölesan kızlarda PKOS, anovulasyon ve metabolik sendromdur. Juvenilitedeki yüksek drehidroepiandrosteron (DHEA) ve insülin PKOS için risk faktörleridir (**Nader, 2007**).

Günümüzdeki yaşam öyküsü teorisi dikkate alınarak, prematür juvenilitenin anlaşılması ancak evrimsel bakışla mümkün olmuştur. Toplumların yaşam öyküsü ve kültürel özellikleri, doğurganlık ve yaşam süresi çevresel ipuçlarını vermektedir. Davranış stratejileri çevreye en yüksek uyumu sağlamaktadır.

Günümüzün stabil çevre koşullarında, juvenilite bir sonraki yaşam evresi olan adölesan için hazırlık dönemidir. Beynin maksimal kapasiteye ulaşması ve adölesanda büyüme sıçraması için organizma çok fazla enerji depolar. Sosyal rekabetin engellendiği toplumlarda bu durum büyüme ve seksüel matürasyon kapasitesi için dezavantajdır. Tarım öncesi paleolitik döneme göre puberte öne gelmekte ve tam bir erişkin oluş ile de örtüşmektedir. Modern toplumlarda biyolojik pubertenin öne gelmesi ile birlikte erişkin oluş da öne gelmekle birlikte bu durum tam bir erişkinlik de değildir. Günümüz juvenilleri güvenli evinde, ailesi ile birliktedir. Vahşi sosyal ortam sadece okuldur. Günümüzde biyolojik tam erişkinlik oluşurken, psikososyal immatür adölesanlar yetişmektedir. Son 100 yılda saptanan bu uyumsuzluğun sonuçları ileri nesillerde farklı fenotiplere neden olabilir.

*Beslenme şekillerinin değişimi, çevresel kirlenme ile patojenlere maruz kalış, büyüme ve matürasyonun epigenetik regülasyonu, çevresel evrimsel adaptasyon evrimsel tıp penceresinden yeni çocukluk epidemileri yaratmıştır. Obezite, diyabet, otoimmün hastalıklar ve psikolojik gelişim bozuklukları tanımlanan morbiditeler olup çocuk sağlığını tehdit etmektedir (**Brune, 2013**).*

Kremler, kozmetikler, deodorantlar deri yolu ile dikloro difenil trikloroethan (DDT), poliklorlu bifeniller (PCB) gibi lipofil kimyasalların birikimi, solunum yoluyla ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), pirrolobenzodiazepinler (PBDs), ağız yoluyla kontamine besinler, pestisitler, ağır metaller, lipofilik kimyasalların hem anne sütü hem de plasenta yolu ile bebeğe geçişi bebekte epigenetik değişikliklere yol açmaktadır (**Kabir, 2015**).

Son 130 yıldır gelişmiş insan topluluklarında vücut kitle indeksi (VKİ) giderek artmaktadır. Paleolitik insan topluluklarında olmayan obezite, Avrupa'da %20, Kuzey Amerika'da %30'lardadır (**Brune, 2013**). Besinlerin yağ ve şekerden yüksek oluşu, egzersizin düşüklüğü sedanter yaşam, enerjinin fazla depolanması obezite ile sonuçlanmakta olup, çevresel evrimsel adaptasyonun (*Environments, Evolutionary Adaptedness EEA*) günümüzdeki göstergesidir. Bu durum evrimsel uyumsuzluktur (mismatch). Kıtık gen hipotezine göre günümüzde enerji depolanması sağlık için bir dezavantajdır.

Çocuk obezlerde metabolik sendrom risk faktörlerini özetlemek gerekirse erken adipozite rebound, bebeklikte hızlı kilo alımı, intrauterin büyüme geriliği, erken puberte ve uyku bozuklukları sayılabilir. Uyarlanmış fenotiplerin endokrin hastalıklarını özetlemek gerekirse; düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet, prematüre adrenarş, obezite, yağlı karaciğer, PKOS; erişkinlikte ateroskleroz, inme ve Tip 2 DM sayılabilir.

Ülkemizde ve dünyada otoimmün hastalıklarda belirgin bir artış söz konusudur. Türkiye'de Tip1 DM insidansı 1996 'dan 2014'e 2.5/100.000'den 10/100.000 yükselmiştir (**Yeşilkaya 2016**). Dünyada 0.1/100.000'den 57.6/100.000'e ulaşmıştır (**Yeşilkaya, 2016**). Bunun nedeni olarak hijyen hipotezi ve beslenme alışkanlıklarında değişim gösterilmektedir. Günümüzde hijyen hipotezi çerçevesinde patojenlere maruz kalış düştükçe, otoimmün hastalıklar artmaktadır. Barsak mikrobiyomu sağlıklı çocuklarda, otoimmünitesi olan çocuklara göre yüksek çeşitlilik göstermektedir (**Straub, 2014**). Eski çağlardaki adaptasyon bu çocuklar için zayıf nokta olup, gen-çevre uyumsuzluğuna (mismatch) önemli bir kanıttır.

Hayvancılığın gelişmesi ve inek sütü proteinine maruz kalış bir diğer eski çağlardaki adaptasyonun, bu çocuklar için gen-çevre uyumsuzluğu örneğini oluşturur. Steril koşullarda yaşamayan çevrelerdeki çocuklara bakıldığında, otoimmün hastalıkların

daha az görüldüğüne tanık olunur. Korelilerde batı toplumuna göre 15 kat fazla *Helikobakter pilori*, 5 kat fazla toksoplazmozis, 12 kat fazla hepatit prevalansı varken, tip1 DM insidansı 6 kat düşüktür (**Brune, 2013; Yeşilkaya, 2016; Straub, 2014**).

Sonuç olarak modern çevre riskleri, eski çağlardan farklı olduğundan yaşam öyküsü evrimi, pahalıya mal olan uzlaş bedellerine yol açar. Bunun sonucu normal büyüme ve gelişmenin kesintiye uğramasıdır. İnsanoğlu çevresel risklere genetik ve epigenetik olarak uyum göstermiştir. Ancak uyum sağladığı çevre, günümüz çevresi değildir. Yeni hastalık epidemileri genler ile çevre arasındaki uyumsuzluğa bağlıdır. Evrimsel tıp insan sağlığındaki anlaşılama konulara açıklık getirmektedir. Ayrıca hastalıkların tedavisi ve korunmaya gelecekte ışık tutacaktır. Evrimsel tıp gelecek çağdır.

### Kaynaklar

- Bogin, B.** (2002) *The evolution of human growth*. In: Cameron N (ed) *Human Growth and Development*. Amsterdam Academic Press: 295–320.
- Brune, M., Hochberg, Z.** (2013). *Secular trends in new childhood epidemics: insights from evolutionary medicine*. *BMC Medicine*, 11: 226.
- Conley, A.J., Bernstein, R.M., Nguyen, A.D.** (2012). *Adrenarche in nonhuman primates: the evidence for it and the need to redefine it*. *Journal of Endocrinology*, 214:121-131.
- Hochberg, Z., Wikland, K.A.** (2008). *Evo-devo of infantile and Childhood Growth*. *Pediatric Research*, 64:2-7.
- Hochberg, Z.** (2009). *Evo-devo of child growthII: human life history and transition between its phases*. *European Journal of endocrinology*, 160:135-141.
- Hochberg, Z.** (2010). *Evo-devo of child growthIII: premature juvenility as an Evolutionary trade -off*. *Horm Res Paediatr*, 3:430-7.
- Kabir, E.R., Rahman, M.S., Rahman, I.** (2015) *A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health*. *Environ Toxicol Pharmacol*, 40 (1):241-58.
- Nader, S.** (2007). *Adrenarche and polycystic ovary Syndrome: A tale of two hypotheses*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 20:353-360.
- Smith, B.H.** (1992). *Life history and the evolution of human maturation*. *Evol Anthropol*, 1:134-142.
- Smith, B.H., Tompkins, R.L.** (1995). *Toward a life history of the hominidae*. *Annu Rev Anthropol*, 24; 257-279.
- Straub, R.H.** (2014). *Insulin resistance, selfish brain, and selfish immunesystem: An evolutionaryily positively selected program used in chronic inflammatory diseases*. *Arthritis & Therapy*, 16: 54.
- Taylor, S.I.** (2015). *Metabolic syndrome: an ill wind that blows some good?* *Diabetes Metab Res Rew*, 31(4): 344-5.
- Yeşilkaya, E.** (2016) *First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey*. *Diabet Med*. doi: 10.1111/dme.13063. [Epub ahead of print].