

EVİRİMSEL BİYOLOJİ VE EVİRİMSEL TIP İLİŞKİSİ

Battal ÇIPLAK*

Özet: UNESCO 2009'u Darwin'e atfetti. Bu atf biyolojinin düzenleyici ilkesi olan evrimin tüm canlı bilimlerinde işlevselliğinin ve bilgi üretiminin itici gücü olduğunun anlaşılması nedeniyle. Yirminci yüzyılda evrim yaklaşımının biyolojideki kapsayıcılığının anlaşılmasında iki önemli aşama vardır. İlki 1930'larda Mendel'in genetik yasalarının yeniden keşfi ve ikincisi 1980'li yıllarla birlikte moleküler biyolojideki gelişmelerdir. Bu iki aşama evrimin ampirik bir bilimsel alana dönüşmesini sağlamış ve evrimsel yaklaşımın tıp ve ziraat alanlarına uyarlanmasını getirmiştir. Evrimsel yaklaşımlar tıbbi bilimleri yeni bir evreye taşımış ve 1990'lı yıllarla birlikte evrimsel tıp alanında yayın sayısı artmaya başlamıştır. Bir hekim olan Randolph Nesse ve bir ekolog olan George Williams aslında doğal seçim yoluyla evrim teorisinden önce var olan evrimsel tıp yaklaşımının "modern sentezine" öncülük etmişlerdir. Bu derleme evrim ve tıp ilişkisini ele alarak tıbbi araştırma ve pratik için bir perspektif sunma girişimidir. Derleme altı kısım halinde düzenlenmiştir. Evrim perspektifinden fenotip ve genotip düzeyinde özelliğin sentez edilmesi ve bir özelliğin oluşmasındaki yakınsak ve evrimsel açıklamaları içeren bir giriş kısmı ile başlayan derleme evrim yaklaşımının insana uygulanması ile devam etmektedir. Üçüncü başlık, ilk iki başlıkta verilenler ışığında evrimsel tıp bağlamında önemli saptamaları kapsamaktadır. Dördüncü başlık evrimin neden bizi hastalıklara açık bıraktığını ana başlıklar haline irdelemektedir. Ana metin evrim ve tıp ilişkisini bağlamında bazı vurguları içeren sonuç bölümü ile bitmektedir. Kullanılan başlıca kaynaklar son bölümü oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: evrim ve insan, evrimsel tıp, yakınsak ve evrimsel perspektiften hastalık

Relation of Evolutionary Biology and Evolutionary Medicine

Abstract: UNESCO dedicated 2009 as Darwin's year. This was for the recognition of evolution as organising principle of biology and driving power for scientific production. There are two steps in understanding the inclusionary of evolution. The first was the recovery of Mendel's principles by 1930s and the second was developments in molecular biology by 1980s. Both of these steps made evolution as an empirical research field and led transferring of evolutionary approaches to medicine and agriculture. Evolutionary approach opened a new window for medical sciences and this led blooming of publications on evolutionary medicine by 1990s. The physician Randolph Nesse and the ecologist George Williams have pioneered for a "modern synthesis" in evolutionary medicine a field preceding the theory of C. Darwin. This review is an attempt to summarize the relation between evolution and medicine and to provide a perspective for medical researches and applications. The review arranged as six sections. The introduction section contains analysing of phenotype and genotype from an evolutionary perspective and definition of a trait under the proximate and the evolutionary explanations. The second section applies the evolutionary theory to the humankind. The third section presents the main statements made in the light of first two sections. The fourth section scrutinizes why the natural selection left our body open to diseases. The main text ends with a conclusion emphasizing the deep relation between evolution and medicine. The main bulk of the references benefitted are listed in last section.

Key words: evolution and human, evolutionary medicine, proximate and evolutionary explanation for diseases

1. Giriş

Theodosius G. Dobzhansky'nin *American Biology Teacher* isimli dergide (**Dobzhansky, 1973**) yayımlanan makalesinin "Evrimin ışığı olmadan biyolojide hiçbir şey anlam taşımaz!" (*Nothing in biology makes sense except in the light of evolution!*) şeklindeki başlığı canlı bilimleri alanının bir veciz sözü haline gelmiştir. İnsan doğanın bir parçası olduğundan, aynı söz birçok yazar tarafından sağlık bilimleri alanına da uyarlanmıştır: "Tıpta hiçbir şey evrimin ışığı olmadan bir anlam taşımaz (**Gluckman, 2009; Var-ki, 2012**)".

Dobzhansky'nin cümlesinin vurgusunun iyi anlaşılması canlılık kavramının doğru ve açık olarak tanımlanmasından geçer. Yakın zamana kadar hemen çoğu kaynakta canlı çoğalma, büyüme, gelişme, madde ve enerji kullanma gibi bir dizi fenotipik ölçüt referans alınarak tanımlanırdı. Bu tanımın yetersizliği fark edildi ve canlılık başka ölçütlerle tanımlanmaya başlandı (**Freeman, 2007**): i) bilgi saklama ve aktarma yeteneği olarak tanımlanan *genotip taşıma*, ii) bilgi ifade etme yeteneği olarak tanımlanan *fenotip oluşturma* ve iii) genotipte de-

*Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

ğişimler geçirme ve bu değişimleri sonraki nesillere aktarabilme yeteneği olarak tanımlanan *evrimleşme*. Bu üç ölçüt virüslerden insana kadar her organizmayı kapsayacak bir tanım sunar ve daha da önemlisi her organizmal özellik için işlevsel bir yaklaşım ortaya koyar. Şöyle ki, ister insan isterse diğer canlıların özellikleri için konuşulsun, her bir özelliği belirleyen bir genotip vardır. Özelliği veren genlerdeki bilgi çevre ile etkileşerek "özellik" olarak tanımladığımız fenotipi oluşturur. Ancak ebeveynler özelliklerini doğrudan döllerine aktarmazlar. Başka şekilde söylenirse, ebeveynler döllerine doğrudan kulak, burun, kalp, akciğer, kan hücreleri, kan gruplarını belirleyen moleküller, elektron taşıma sistemi enzimleri, hormonlar ... gibi bir yapı, molekül veya işleyişi aktarmazlar. Ebeveynler döllerine genetik bilgilerini aktarırlar ve bu genetik bilgi doğrultusunda döller veya onların özellikleri şekillenir.

Her birey genlerini ana/babasından, o ana/baba kendi ana/babasından, onların ana/babası da alacaklardır. Bu geriye tanımlama sonuçta bireyin ait olduğu türün kökenine, devamında en yakın akraba türle olan ortak atasına, oradan sonraki akraba türlerle paylaşılan bir ortak ataya oradan geriye ardışık orta atalara varılacaktır (**Başbüyük, 2016**). Örneğin insan embriyosunun amniyon kesesi Amniota (sürüngen + kuş + memeliler) ortak atasından, çekirdeksiz eritrosit veya çekirdeksiz eritrositle ilişki alfa spektrin I memelileri veren ortak atadan, plasenta memelilerin bir grubu olan plasentalıları veren ortak atadan ya da iri beyin *Homo* cinsinin ortak atasından kazanılan genlerin ardışık nesillerde aktarılması sonucu günümüz insanların oluşmaktadır (**Pough, 2005; Salamo, 2006**). Özet olarak her bir gen ve insanın her bir özelliğinin bir evrimsel tarihi vardır ve *Homo sapiens* çok sayıda ardışık atanın genetik mirasına sahiptir.

Yukarıdaki saptama tıbbi perspektiften çok özel bir ayırım ortaya koyar. Hastalık olarak tanımlansın veya tanımlanmasın bir fenotip için iki açıklama olasıdır. İlki her fenotipin sadece canlılığın ilk iki ölçütü bağlamında tanımlanmasıdır. İnsanlar C vitamini sentezleyemezler ve dışarıdan almak zorundadırlar (**Nishikimi, 1994**). Neden insanlar C vitamini sentezleyemez diye sorulduğunda verilecek ilk cevap şudur. Çünkü insanlar L-gulono-1,4-laktonaz enzimini kodlayan işlevsel bir gene (bir genotipe) sahip değillerdir ve bu nedenle bu enzim sentezleme özelliğini (fenotipi) oluşturamaz. Bu açıklama yakınsak bir açıklamadır (*proximate explanation*). Ancak, bu yaklaşım başka birçok soruyu cevaplayamaz. Başka birçok canlı (bitkiler, mayalar, birçok

omurgasız ve kuş ve memeliler hariç diğer omurgalılar) bu enzimi sentezlerken neden insanlar sentezleyemezler? İnsanlarda bu gen yok mudur yoksa bulunduğu halde enzim üretememektedir (bozuk mudur)? Ne zamandan beri insan veya insana gelen soy hattı bu enzime sahip değildir? Neden bu genin çalışmaması her zaman hastalığa neden olmaz? Neden insanlar kendilerini hastalığa yatkın kılan bir özelliğe sahiptir? Bunlar ve benzer diğer sorular canlılığın üçüncü tanımlayıcı özelliği olan evrim ile cevaplanabilir. Kısaca, her özelliğin bir tarihi vardır ve özellikler bu süreçte farklı aşamalardan geçmiştir. Günümüzde tanımladığımız L-gulono-1,4-laktonaz enziminin olmaması (veya diğer bazı özellikler için olması) bir sonuçtur. Her özelliğin normal veya hastalık olarak tanımlanan durumlarına ilişkin bu açıklama evrimsel veya nihai açıklama (*evolutionary or ultimate explanation*) olarak tanımlanır. Öz olarak, bir özelliğin olmaması veya diğer bazılarının olmasının evrimsel bir nedeni vardır. Laktaz enzimi, insülin, hemoglobin A/hemoglobin B, Schwan kılıf hücreleri, hipofiz bezi, büyük bir beyin her birisi için evrimsel bir tarih söz konusudur.

İnsan gen havuzunda L-gulono-laktonaz enzimini kodlayan bir gen kalıntısı olsa da işlevsel değildir (**Nishikimi, 1994**). Bu nedenle C vitamini dışarıdan almak zorundadır ve almadığı takdirde iskorbüt hastalığı ortaya çıkar. Benzer şekilde insan alfa spektrin I (veya diğer spektrinler) molekül bozukluğu kan hücreleri bozukluğuna, kan hücrelerinin sayısının az olması veya kan hücrelerinin biçiminin bozuk olması (örneğin orak hücre anemisi) anemi olarak tanımlanır (**Salamo, 2006**). Güncel tıbbi pratik yakınsak nedenlerden hareket eder ve iskorbüt için C vitamini takviyesi, anemi için hydroxycarbamide uygulaması ile hastalığı tedavi etmeyi hedefler. Oysa evrimsel neden ve buna dayalı insan ekolojisinden hareket edildiğinde hastalığın oluşmayacağı koşullar sağlanarak hastalık oluşmadan önlenbilir. İşte bu da evrimsel tıp yaklaşımını tanımlar.

Yukarıda insan özelliklerine yönelik evrimsel tıp perspektifi tanımlanmıştır. Ancak, evrim canlılığın üç temel özelliğini taşıyan tüm organizmalar için geçerlidir. Hastalıklarımızın önemli bir kısmı diğer canlılarla olan ilişkilerimizin sonucudur. Virüs, bakteri ve parazit patojenler, simbiyontlar ve hatta besin olarak tükettiğimiz canlılar da evrimsel süreçlerin ürünleridir. İnsanla ilişkileri geçmişteki veya devam etmekte olan bir birlikte evrim (*co-evolution*) ile belirlenmiş/belirlenmektedir ve dahası patojen, simbiyont ve parazitlerde evrim hızı oldukça yüksektir.

Söz gelimi bir RNA virüsü için bir yıllık evrimsel değişim, insan için yaklaşık bir milyon yıllık evrimsel değişim oranına denktir (**Freeman, 2007**). Bu birlikte evrim karşılıklı etkileşimler yaratır ve bunlar sağlık veya hastalık için doğrudan sonuçlar üretir. Bu birlikte evrimleşmeleri dikkate almayan bir tıbbi perspektif hem halk sağlığı planlamalarında hem de tıbbi uygulamada yetersiz kalacaktır.

Yukarıdaki giriş metni temel bir paradigmayı tanımlamaktadır. Ancak, evrim ve tıp ilişkisi oldukça kapsamlı ve çok boyutludur. Bu kapsam ve çok boyutluluğun anlaşılması hem evrimsel işleyişin insan bazında tanımlanmasını ve temel saptamaların yapılmasını hem de tıbbi araştırma ve pratikle ilişkilendirmesini gerektirir. Devamdaki metinde önce doğal seçim yoluyla evrim mekanizması insana uygulanacaktır. Sonra bu mekanizmadan hareketler evrimsel açıdan önemli olan temel saptamaları özetlenecektir. Bunların bir bütün olarak tıbbi araştırma ve pratikte ne anlam ifade ettiği ile makaleyi tamamlanacaktır.

2. Evrim ve insan

Darwin-Wallace'ın doğal seçim yoluyla evrim teorisi dört önermeden oluşur (**Darwin, 1859; Freeman, 2007; Özsoy, 2016**). Bunlar; (i) her türün bireyleri varyasyon gösterir (*varyasyon*), (ii) bu varyasyonların bazıları kalıtsaldır (*kalıtım*), (iii) yaşayabilecek olandan fazla döl verilir (*fazla döl verme*) ve (iv) en uygun varyasyonlara sahip olanlar seçilir veya bir sonraki neslin oluşumuna katkı oranları daha fazladır (*seçilim ve diğer evrimsel güçler*).

2.1. Varyasyon

İnsan türü bireyleri nadiren bir birleriyle tıpatıp aynı özelliklere sahiptirler. Aynı yumurta ikizleri oldukça benzer olsalar bile farklılıklar taşırlar (**Speicher, 2010**). Varyasyon veya farklılıklar akrabalık derecesi azaldıkça artar ve farklı coğrafik koşullara adapte olmuş veya evrimsel olarak erken ayrılmış populasyonlar arasında maksimuma ulaşır. Varyasyon biyokimyasal yollardan yapısal bileşenlere ve de bir bütün olarak bireye kadar her fenotipik düzeyde görülebilir. Ancak, varyasyonun asıl kaynağı kalıtsal varyasyonlardır. Her insan hücresi erkeklerde 6.3 milyar ve kadınlarda 6.4 milyar baz çiftinden (farklılık Y ve X kromozomlarının farkından kaynaklanır) oluşan ve 46 kromozom halinde organize olmuş bir DNA'ya sahiptir (**Speicher, 2010; Korf, 2013**). Tam genom dizilemeleri, aynı etnik gruba ait, akraba olmayan iki bireyin yaklaşık 4 milyon baz çifti bakımından farklı olduğunu göstermiştir. Bu da yaklaşık 7000 kadar proteinde kodlama farklılığı anlamına

gelir (**Gluckman, 2009**). Bu kalıtsal yapı çevre ile de etkileşerek izoenzim çeşit ve frekansları, kan grupları (ve de onları veren alellerin) frekansları, kronik arterin dallanma örüntüsü, bağırsak yapısı, deri rengi ... gibi her bir özellik için insan türü bireylerinde varyasyon üretir. Bu nedenle hastalık olarak tanımlansın veya tanımlanmasın "normal fenotip" coğrafyadan coğrafyaya veya populasyondan populusyona farklı olacaktır. Sağlık/hastalık perspektifinden bakıldığında bir populasyon için hastalık olarak tanımlanan fenotip diğer bir populasyon için normal olabilir. Ya da hastalığa yatkınlık bireyden bireye veya toplumdan topluma farklı olacaktır. Örneğin koroner damar dallanma örüntüsü farklı olan bireylerin kalp krizi geçirme riskleri aynı olmayacaktır (**Durukan, 2016**). Öz olarak ifade edilirse, Darwin-Wallace'ın ilk önermesinin insan için geçerli olduğu ve bu önermeyi insan bazında sınavan hacimli veri olduğu açıktır.

2.2. Kalıtım

Doğal seçim fenotip üzerinde işler, ancak fenotip kalıtsal ise evrimleşir. Her bir fenotipik özellikteki varyasyon (FV) kalıtsal varyasyon (KV) ve çevresel varyasyonun (ÇV) sonucu olarak ortaya çıkar ($FV = KV + ÇV$). Fenotipik varyasyonun şekillenmesinde kalıtsal varyasyonun payı arttıkça çevresel varyasyonun payı azalacaktır. Bu durum özellik için kalıtım derecesi olarak tanımlar ve 0 ile 1.0 (%0-%100) arasında bir değerle ifade edilir (**Klug, 2006**). Örneğin kan gruplarının kalıtım derecesi 1.0 iken boy, renk ve ağırlık gibi bazı özelliklerinki 1.0'ın altındadır. Poligenik özelliklerin kalıtım derecesi fenotipe katkıda bulunan gen (lokus) sayısı, her bir lokusun homozigot veya heterozigot olması ile bağlantılı olarak monogenik özelliklerinkinden farklı olacaktır. İnsan özelliklerinin kalıtsallığı konusunda, Darwin'in zamanındakine göre çok daha hacimli, doğruluk derecesi çok daha yüksek ve Darwin'in önermesini doğrulayan bilgiye sahibiz.

Az önce değinildiği gibi insan diploid genomunun hücre başına 6.4/6.3 baz çiftlik bir DNA'dan oluştuğunu belirttik. Genomun büyük bir bölümü (%80-90 kadar) kodlama yapmayan DNA dizilerinden oluşur. Kodlama yapan genomun 20.000-22.000 kadar protein ve fonksiyonel RNA kodladığı tahmin edilmektedir. Fonksiyonel DNA'nın bir kısmı düzenleyici elementlerle ilgili dizilerden oluşur. Çekirdek DNA'sına ek olarak, insan hücresi sayıları değişken olan mitokondri genomuna sahiptir. Mitokondri başına yaklaşık 17.000 baz çiftlik bir genom vardır ve bu genom tamamı elektron taşıma sisteminde görevli 13 protein ve RNA kodlar. İnsan

genomunun sadece %10-20 kadarı kodlama yapan dizilerden oluşsa da hacimli bir kalıtsal varyasyon kaynağı oluşturur (Speicher, 2010; Korf, 2013). Kalıtsal varyasyona ve dolayısıyla fenotipik varyasyona neden olan kalıtsal farklılıklar çeşitlilik gösterir.

DNA dizisi düzeyinde kalıtsal varyasyona neden olan bir dizi mekanizma söz konusudur. Bunlardan biri tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Tek nükleotid farklılıkları sağlık veya hastalık olarak tanımlanabilecek ciddi farklılıklara neden olur. Burada iki örnekle yetinelim. İlki, laktaz geninden önceki 13910 pozisyonda T (timin) varlığı erişkinde laktazın sentezlemesine ve laktoz direncinin oluşumuna neden olurken ve C (sitozin) bulunması sentezlenmemesine ve laktoz duyarlılığına neden olur (Enattah, 2002). İkincisi hemoglobin B geninin normal alelinde 6 pozisyondaki glutamat aminoasidi veren CTT (sitozin-timin-timin) kodununun ortadaki bazının değişimi ile oluşan CAT (sitozin-adenin-timin) kodonu orak hücre anemisinin oluşumuna neden olur (Rees, 2010). Varyasyona yol açan üçüncü bir kalıtım mekanizması çerçeve kaymasına neden olan 1-3 nükleotidin eklenmesi veya delesyonu (*insertion - deletions; indels*) şeklindeki indellerdir. CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geni 508. pozisyonunda yer alan üç bazlık delesyon proteinde fenilalanin amino asidinin eksikliğine, o da kistik fibrozise neden olur (Steven, 2005). Üçüncü önemli bir kalıtsal varyasyon kaynağı değişken sayılardaki ardışık tekrarlardır. Örneğin Huntington geninin kodlama bölgesindeki CAG (sitozin-adenin-guanin) trinükleotid mikrosatellitinin fazla çoğalması, Huntington hastalığına neden olur (Walker, 2007). Dördüncüsü hareketli (*transposable*) elementlerin varlığıdır. Örneğin insan genomunda, tümü primatların öncü bir türünde yerleşmiş bir transpozondan köken alan, bir milyonu aşkın *Alu* elementi vardır. BRCA2 lokusunun işe karıştığı meme kanseri, hemofili (Faktör IX) ve nörofibromatozis (NF1) *Alu* elementi insersiyonlarına atfedilir (Gluckman, 2009).

Az sayıda nükleotid farklılığından kaynaklanan kalıtsal varyasyon dışında daha uzun DNA parçaları, birkaç genle ilişkili kromozom parçaları veya hatta kromozom sayısı farklılıkları düzeyinde varyasyon kaynakları vardır. Örneğin CCR5 (C-C chemokine receptor 5) geninin 32 nükleotid eksik olan aleli HIV'e direnç sağlar (Freeman, 2007). DNA'da segmental duplikasyonlar ve değişken kopya sayıları önemli fenotipik varyasyon kaynaklarıdır. İlaç metabolize eden sitokrom P450 (CYP) 2D6 enzimini kodlayan

genin duplikasyonu veya çoklu kopyaları (bazı insanlarda 13 kopyaya kadar bildirilmiştir) ilaçları çok hızlı metabolize eden bir fenotipe yol açar (Ogu, 2000) (bu durum da farklı sayıda kopya içeren iki hastaya aynı doz kemoterapi uygulanabilir mi?). Turner ve Klinefelter sendromları klasik kromozom sayısı varyantlarıdır.

Diğer çok sayıda türden farklı olarak insanlarda, fenotipi ve dolayısıyla sağlık ve hastalığı belirleyen başka kalıtım mekanizmaları vardır. Epigenetik kalıtım bunlardan biridir. Yumurta hücresi ana tarafından depo edilmiş birçok morfogenetik faktör içerir. Bunlar embriyo rahimde gelişirken vücut işleyişinin post embriyonal dönem için birçok ayarının yapılmasına etki ederler. Bununla bağlantılı olarak embriyonal gelişim sırasında ana rahminin oluşturduğu çevre de belirleyicidir (Gilbert, 2000). Söz gelimi obez anaların çocuklarının obez olma olasılıkları yüksektir (Gluckman, 2009). Kalıtım yoluyla değil de anasal özellikler nedeniyle sonraki nesil bireylerinin özellikleri etkilenebilir. Küçük analar küçük bebekler doğurma eğilimindedir ve küçük bir ananın büyük bir fetüse hamile kalması hem ana hem de fetüs için tehlikelidir. İnsan kültür üretip ardışık nesille aktaran bir canlı olduğundan kalıtım maddesi dışı kalıtımda kültürler de önemli yer tutabilir. İnsan niş yapıcı bir canlıdır ve kültürel öğeler niş yapmada oldukça belirleyicidir. Bunlar hem birey hem de toplum bazında insan ekolojisini etkiler ve bireyin fenotiplerinin değişimine katkıda bulunurlar (Diamond 1997a). Hastalık ve sağlık açısından düşünüldüğünde mutfak kültürü ve beslenme örüntüleri akla ilk gelendir. Beslenme alışkanlıklarına ek olarak sigara ve kozmetik kullanımı, tarım yapma biçimi, gıda işleme biçimi, konut ve yaşama alanlarının düzenlenmesi gibi birçok kültürel öğe sağlık veya hastalıkla ilişkili fenotipimizi veya birlikte yaşadığımız patojen ve simbiyotlarımızla ilişkilerimizi belirler.

2.3. Fazla döl verme

Organizmaların üreme kapasitelerinin yüksekliği Darwin'in dikkatini çekmiş ve teorisini tasarlar-ken en düşük üreme hızına sahip fili örnek olarak kullanıp bir erkek ve bir dişi filden, koşulların uygun olması şartıyla, 750 ayda baş kuyruğa ve omuz omuza geçecek şekilde Dünya karalarının tamamının fillerle kaplanacağını hesaplamıştır (Darwin, 1859). Olasılıkla filden sonraki en düşük üreme hızına sahip insan için de bu geçerlidir. İnsanın doğa tarihinde, hamile kalınan yavruların bir kısmı doğmadı, doğanların tümü yaşayıp erişkin olmadı veya erişkin olanların bir kısmı üreyemedi.

Çünkü değişik seçim baskıları devredeydi ve bu seçim baskıları belirli genotiplerin elenmesine diğer bazılarının varlıklarını sürdürmelerine yol açtı. İnsan türü için fazla döl vermeyi iyi açıklayacak bir veri yerleşik yaşama geçtikten bu yana, son 11.000 yıl içinde insan populasyon büyüklüğünde yaşanan değişimdir. Uzun bir süre yaklaşık durağan şekilde devam eden insan populasyon büyüklüğü son 150-200 yıllık bir zaman diliminde aşırı hızlı bir biçimde yaklaşık 14 kat kadar artmıştır (**Ortiz-Ospina, 2016**). Bu dönemde tarım, gıda ve tıp alanındaki gelişme insan nüfus artışını sınırlayan bir dizi seçim faktörünü devre dışı bırakmış, bu da insan türünün üreme kapasitesinin ortaya çıkışına olanak sağlamıştır.

2.4. Seçim

Dördüncü önerme olan seçim hem Darwin-Wallace teorisinin özünü oluşturur hem de tekil veya ilişkili özelliklerimizin hatta bütün olarak vücudumuzu şekillendiren ana mekanizmayı tanımlar. Einstein'in $E=mc^2$ formülünün fizikteki yeri ne ise, seçimin genelde canlı bilimleri ve özelde insan biyolojisi için yeri aynıdır. Bu nedenle doğru ve yeterli şekilde anlaşılması yaşamsal önemdedir (**Zampieri, 2009**). Her türün bireyleri kalıtsal temele dayalı varyasyonlar gösterir ve farklı varyantlar kaynak edinmede ve hayatta kalma kapasiteleri ve dolayısıyla sonraki neslin gen havuzuna katkıda bulunma derecesi olarak tanımlanan uyum gücü (fitness) bakımından farklıdır. Uyum gücünü etkileyen her etmen seçim ajanı olarak iş görür. Döl ver(e)meyen bireylerin sonraki neslin gen havuzuna hiç katkısı olmayacak ve genleri de sonraki neslin gen havuzunda temsil edilmeyecek, yani elenmiş olacaklardır. Diğer bazı varyantlar daha az veya daha fazla döl vererek sonraki neslin gen havuzuna farklı oranlarda katkıda bulunacaklardır. Sonraki nesli oluşturanlar seçilmiş olacaklardır.

Farklı fenotipler (ve dolayısıyla onları oluşturan genotipler) farklı ortamlarda farklı uyum güçlerine sahip olabilir. Bu hem genotipin oluşturduğu fenotipin adaptasyon yeteneği hem de seçimin şiddeti ile ilişkilidir. Bazen aynı genotip üzerinde işleyen farklı seçim baskıları söz konusu olabilir. Örneğin hemogloblin B geninin oluşturduğu orak hücre fenotipi zıt olarak işleyen en az iki farklı seçim baskısı altındadır: normal alel homozigotlarını eleyen sıtma ve mutant aleli eleyen anemi (**Freeman, 2007**). Bu da heterozigotlara her iki seçim baskısına karşı kısmi dirence sahip olma avantajı sağlamıştır. Bu nedenle sıtmanın yaygın olduğu Sahraaltı Afrika'da

seçimin yönü farklı iken sıtmanın nadir olduğu kutba yakın yerlerde farklıdır (**Rees, 2010**) (dolayısıyla bununla ilgili tıbbi plan ve pratik de farklı olacaktır). Diğer evrimsel güçler olan mutasyon, genetik sürüklenme, populasyon darboğazları ve gen göçü seçimle birlikte işleyince daha çok boyutlu durumlar ortaya çıkacaktır.

Seçimin doğasına ilişkin bazı detayları bilmek önemlidir (Freeman, 2007'den özetlenmiştir): (i) Seçilime maruz kalanlar bireylerdir, fakat sonuçları populasyonda ortaya çıkar. HIV'e duyarlılık veya direnç birey bazındadır ve AIDS nedeniyle elenecek veya hayatta kalacak olan bireydir. Ancak, sonraki nesilde dirençli ve duyarlı bireylerin oranı elenelerce belirlenecektir. (ii) Seçim fenotip üzerinden işler, ancak değişim populasyon gen havuzunda o fenotipi belirleyen alellerin frekanslarında ortaya çıkar. Bu nedenle özelliğin kalıtım derecesi ne kadar yüksek ise seçilime cevap olarak evrimleşmesi o kadar olası olacaktır. Örneğin CCR5-Δ32 aleli taşıyan bir birey fenotip olarak HIV'e dirençlidir (**Samson, 1996**). Ancak, HIV'in oluşturduğu seçim baskısı normal ve mutant alel frekanslarını değiştirecektir. (iii) Doğal seçimin yüzü ileriye değil geriye dönüktür. HIV'e duyarlı veya dirençli bireylerin genotipleri HIV ile karşılaştıklarında değil, daha önce zigot olarak oluştuğularında sabitlenmiş olacaktır. (iv) Seçim rastgele değildir. HIV enfeksiyonu rastgele değil, duyarlı genotipe sahip olan bireyler üzerinde seçim baskısı oluşturur. (v) Seçim bir hedefe yönelik olarak işlemez veya bir amacı yoktur. Seçim populasyonu ileriki bir zamandaki bir çevresel etmene adaptasyon üretmek üzere işlemez. Sadece var olan seçim baskısına cevap olarak işler ve seçim ajanı devre dışı kalınca oluşan adaptasyonda adaptasyon olmaktan çıkar.

Uyum gücünü (bir sonraki neslin gen havuzuna katkı derecesini) etkileyen her etmen seçim ajanı olarak iş görür. İnsan gen havuzunu şekillendirmiş ve şekillendiren tüm seçim baskılarının çeşit, sayı ve bölgesel populasyonlar bakımında şiddet farklılıklarını tahmin etmek kolay iş değildir. Ancak yakın tarihte insanın maruz kaldığı ve gen havuzunu şekillendiren başlıca seçim etmenleri olarak patojenler, besin kaynakları ve enlemlere bağlı abiyotik ekolojik etmenler sayılabilir. Yerleşik yaşam ve tarımın başlangıcından (son 11000 yıl) bu yana insan gen havuzunda 20 kadar farklı genin mutantlarının (her biri bir hastalıkla ilişkili) pozitif seçilime uğradığı populasyon genetiği verilerinden hesaplanmaktadır (**Gluckman, 2009**). Örneğin

laktoz direnci sağlayan mutasyonun yaklaşık 8000 yıl önce beyaz ırkta olduğu ve süt kullanımının yarattığı seçilim baskısı ile bazı popülasyonlarda yaklaşık %80'i aşan bir frekansa ulaştığı hesaplanmaktadır (Beja-Pereira, 2003). Yerleşik yaşama geçişin, özellikle kentleşme ile birlikte, patojen bulaşma olasılığının arttırdığı ve patojenlerin bundan sonraki dönemde daha ciddi seçilim baskıları oluşturduğu tahmin edilmektedir (Diamond 1997a). Gen havuzumuzun hacimli kısmı daha önceki tarihimizde şekillendiğini söylemek yanlış olmayacaktır. Bazı otoritelerce mağarada yaşamaya adapte bir genotiple 20. – 21. yüzyılda kendi elimizle oluşturduğumuz oldukça farklı bir ortamda yaşamaya başladığımız savunulmaktadır (Diamond 1997a).

2.5. Diğer evrimsel güçler

Doğal seçilim evrimsel tarihimizde devrede olan tek evrimsel güç değildir. Göçler, göçlerle gerçekleşen yeni yerleşimlerin rol oynadığı kurucu etkileri (*founder effect*) ve küçük kurucu popülasyonların yaşadığı genetik sürüklenmeler (*genetic drift*) gen havuzlarını önemli oranda etkilemiştir. *Alu* (+) aleli tekrar sayısı (alelin tekrar sayısının bir dizi kanserle ilişkili olduğunu hatırlayınız) Sahraaltı Afrika popülasyonunda tekrar sayısı 4 ile 15 arasında değiştiği halde (11 farklı tekrar tipi), Yeni Dünya popülasyonlarında 5 ve 10 tekrar olmak üzere sadece iki tekrar tipi gözlenir. *Homo sapiens*'in Afrika'dan çıkıp Dünya'ya yayılma güzergâhına paralel olarak, Sahraaltı Afrika'dan başlayıp sırasıyla Kuzeydoğu Afrika, Ortadoğu, Avrupa, Asya ve Australasia (Avustralya ve komşu adalar) popülasyonları kademeli olarak azalan sayıda tekrar genotiplerine sahiptirler (Freeman, 2007). Finlandiya popülasyonu 20-30 ailelik bir popülasyon tarafından kurulduğundan, bir dizi genetik hastalık frekansı bakımından diğer popülasyonlardan oldukça farklı bir örüntüye sahiptir (Gluckman, 2009). Her popülasyonun diğerinden farklı bir evrimsel öyküsü ve özgün bir gen havuzu olduğu açık olduğundan, sağlık ve hastalık belirleyicilerinin de aynı olması beklenemez ve aynı yöntemlerle tedavi edilemeyeceği de kolayca fark edilebilir.

3. Evrimsel öykümüzün evrimsel tıp açısından işaret ettikleri: saptamalar

Yukarıda doğal seçilim yoluyla evrim yaklaşımı oldukça öz bir biçimde insana uygulanmaya ve evrimsel tıp açısından bir arka plan tanımlanmaya çalışıldı. Ancak, bu tanım halen evrimle tıp ilişkisini tanımlama açısından yetersizdir. Tanımlanan arka plan bir sonraki düzeyde saptamalara olanak vermektedir. Bazıları devamda verilmiştir.

3.1. Evrim ve insan

Homo sapiens veya insan kendine özgü ve de diğer birçok canlı ile ilişkili olarak evrimsel süreçte ortaya çıkmıştır. Özgün evrimsel tarih aynı zamanda küçük veya büyük alt popülasyonlar için de geçerlidir. Hem tür düzeyinde hem de alt popülasyonlar düzeyinde evrimsel süreç devam etmektedir ve de devam edecektir. Hem geçmiş süreçte hem de günümüzde seçilim, fenotipik özelliklerin kalıtsal bileşenleri üzerinde işleyerek genetik kompozisyonumuzda değişikliğe neden olmuş/olmaktadır. Sürüklenme, popülasyon darboğazları veya kurucu etkileri de insan evrimini etkilemiş/etkilemektedir. Varyasyon, adaptasyon ve demografik tarih hastalık duyarlılığına katkıda bulunmuş/bulunmaktadır. İster sağlık isterse hastalık olarak tanımlansın, insanın genetik veya fenotipik özelliklerine ilişkin yakın-sak veya evrimsel açıklamalar bu evrimsel tarihten bağımsız olarak düşünülemez.

3.2. Miras genom

İnsan hücre başına 6.3/64 milyar baz çiftinden oluşan bir genomu sahiptir. Bu genom bir anda bağımsız olarak ortaya çıkmamıştır. Bu genom yüzlerce ardışık ortak atanın mirasını içermektedir. Bu genetik mirasın küçük bir kısmı özgül olarak *Homo sapiens* olarak ayrıldıktan sonra oluşmuştur. Bu nedenle özgün özelliklerimize ek olarak aynı ortak atayı paylaştığımız diğer bazı canlılarla, değil normal, miras genetik hastalıklarımız bile vardır. CMT1A geni terminal tekrarının neden olduğu Charcot-Marie-Tooth hastalığı şempanzelerle paylaşılan miras hastalıklardan biridir (Keller, 1999).

Homo sapiens'e gelen evrimsel güzergahta ökaryotik tek hücreli evreden sonra, triploblastik bilateral ortak ata (üç embriyonik tabaka ve doku çeşitlerine sahip), devamında deutrostom ortak ata (ilk kez posteriodan geliştiği embriyonal gelişim tipi), sonra sırtipli (Chordata; notokordu olan) ortak ata ve omurgaya sahip omurgalı (Vertebrata) ortak ataya uzanan ilkin ortak ataların miras genleri temel vücut bileşenlerimizi oluştururlar (Pough, 2005). Yol halen uzundur. Omurgalı ortak atasından memeli olana kadar geçen uzun bir zaman ve en az 8 ortak ata tahmin edilmektedir. Çene, kafatası, amniyon zarlı embriyo, tipik ilkin iz, ilkin oluk ve tipik nörolasyon bu dönem boyunca var olan ortak ataların mirasıdır ve başka canlılarda da görülür. Memeli ortak atasında kazanılan süt bezleri ve kıllar aynı zamanda türümüzün dâhil olduğu Mamalia sınıfını (Classis) tanımlar (Pough, 2005). Ancak halen yarı yoldayız ve memeli ortak atadan türümüzün ait

olduğu Hominidae familyasına gelene kadar en az 12 ortak ata vardır ve bunların mirası genomumuzda yer alır. Bu ortak atalar boyunca, genomumuza yeni özellikler üreten genler eklendiği gibi önce var olanlar süreçteki seçim baskıları ile modifiye olmuşlardır.

Ortak atanın evrimsel veya zamansal yakınlığına paralel olarak miras miktarı da fazla olacaktır. Uzak ortak ataların daha az ve yakın ortak ataların mirası daha fazla olacaktır. Bu nedenle hominoid (Hominioidea) ortak atasından bu yana olan süreç ayrıca önemlidir. Şempanze (*Pan*) ve insan (*Homo*) cinsleri yaklaşık 5 milyon yıl önce ortak bir atayı paylaştılar. Şempanze ile olan ortak atadan *Homo* cinsine kadar 4 ve oradan modern insan *Homo sapiens*'e kadar en az 6 ortak ata görünmektedir. Günümüz insan türünün son ortak atası yaklaşık 150.000 yıla tarihlendirilmektedir. Bu son ortak atanın bir alt seti ilk defa 75.000 yıl kadar önce Afrika dışına çıkmış ve oradan önce güneyden Asya'ya sonra Avustralya'ya ve 15.000 yıl kadar önce de Yeni Dünya'ya geçmiştir (**Coolidge, 2009**).

Bu beş milyon yıllık tarih seçimle şekillenmiş fenotipimiz (sağlık veya hastalık) ve adapte olduğumuz ekolojik koşullar açısından çok şey ifade etmektedir. İnsan evriminin tamamına yakın kısmı, şimdi yaşadığından çok farklı çevrelerde gerçekleşti. İnsanın çiftçilik yaptığı dönem evrimsel tarihinde nerede ise ihmal edilebilecek kadar kısa bir süredir. Yakın zaman/günümüz (son 2.000 yıl) patojenleri evrimsel tarihimizdekilerden çok farklıdır (**Diamond, 1997a**). Günümüz besin çeşit ve kompozisyonu ve de hazırlama biçimi evrimsel tarihimizdekinden nerede ise tamamen farklıdır. Bir şehir yaşamına veya bürokrasiye adapte evrimleşmiş bir zihinsel adaptasyon kapasitesinden söz etmek nerede ise anlamsızdır. İnsan üzerinde işleyen seçim baskıları günümüzde eskiden farklıdır. Günümüzde çevrenin değişim hızı genotipin değişim biriktirme hızından kat kat fazladır ve bu uyumsuzluklar günümüz sağlık problemlerinin en önemli nedenleridir. Sırasıyla 5.000, 1.000 ve 200 yıl önceki ve de günümüzün en yaygın ilk 20 hastalığı listelense acaba benzerlik/farklılık nasıl olurdu? Doğal unsurlar dışında, kültürel kalıtım ve değişim bu seyri ve hatta hastalık patojenitesini nasıl değiştirdi?

3.3. Evrimsel tıp perspektifinden sağlık ve hastalık kavramı

Evrimsel tıbbın en radikal etkisi olasılıkla sağlık ve hastalık kavramlarını tanımlamada olmuştur (**Nesse, 1994; Gluckman, 2009**). Tıp standart fenotipik

değerlere sahip insanları sağlıklı ve standarttan sapan değerlere sahip olanları ise hasta olarak tanımlar. Standart fenotip devamlı (örneğin boy uzunluğu) veya kesikli (örneğin kan grupları) varyasyon şeklinde olabilir. Kesikli varyasyonlar bir veya birkaç durumlu olabilir. Örneğin erişkinde laktaz enzimi sentezleyebilme/sentezleyememe tipik bir iki durumlu karakterdir. Dünya popülasyonunun yaklaşık %30'u erişkin evrede laktaz sentezleyebilirken (Kuzeydoğu Afrika, Ortadoğu, Avrupa ve Avrupa kökenli Amerikalılar) %70'i (diğer popülasyonlar) sentezleyemez (**Gluckman, 2009**). Standart fenotipten sapma artan hastalık riski ve diyagnoza işaret olabileceği ve buna göre medikal uygulama planlansa da iki temel nedenle bu sakıncalıdır. İlki standart fenotip toplumdan topluma değişir. Bir Çinli ile bir Mozambiklinin veya bir Japon ile bir Avrupalının hatta bir Alman ile bir Ukraynalının fenotipik değerleri farklıdır. Topluma özgü standart fenotip aralığı dikkate alındığında aynı değerler biri için hastalığa işaret olabilirken diğeri için sağlığa işaret olabilir. Her toplumun gen havuzu farklıdır ve bu da fenotipik dağılım aralığını farklı kılacaktır. Etnik olarak karışık toplumlar için standart fenotip aralığının belirlenmesi de sorunludur. Her toplumun coğrafyaya göre genetik ve standart fenotip aralıklarının belirlenmesi tıbbi açıdan oldukça önemlidir.

Standart fenotipi tanımlamada önemli bir başka sorun ekoloji ile ilişkilidir. Evrimsel tarihimiz 150.000 yıl gibi evrimsel açıdan kısa sayılabilecek bir süreç olsa da insan popülasyonları yerleştikleri coğrafyaların biyotik ve abiyotik koşullarına veya sürdürdükleri kültürel öğelere (beslenme biçimi, doğa ile ilişkileri vb.) bağlı seçim süreçlerine maruz kalmış ve göçler sırasında yaşanan demografik olaylarla alt popülasyonlar halinde farklılaşmıştır (**Diamond, 1991, Diamond, 1997a, Morris, 1996**). Dolayısıyla her bir toplum kendi demografik geçmişleri ve kendi coğrafyalarının oluşturduğu ekolojik koşullara adaptasyon sağlamıştır. Bu nedenle, aynı genotip kendi koşullarında sağlıklı iken farklı koşullara taşındığında uyumsuzluk ve dolayısıyla hastalık ortaya çıkabilir. Habeşistan'dan askeri bir harekâtla İsrail'e taşınan Yahudilerin taşınma sonrasında beraber yaşadıkları yeni toplumdaşlarından farklı olarak bir dizi metabolik hastalıkla yüz yüze kalması bu açıdan tipik bir örnek oluşturmaktadır (**Gluckman, 2009**). Keza, Afrika ve Ortadoğu'dan Kuzey Avrupa'ya göç eden insanlarda raşitizmin diğeri Kuzey Avrupalılardan daha fazla olması benzer bir örnektir. Günümüzde hem yüksek sayılarda hem de oldukça uzak coğrafyalara insan göçleri, göçenler açısından ciddi bir tehlike nedenidir.

İnsan genetik ve dolayısıyla fenotipik varyasyonu hastalığı tanımlamada dikkate alındığı gibi sağlığı tanımlamada da dikkate alınabilir. Erişkin evrede laktaz sentezleyememe süt tüketilmesi durumunda hastalık ortaya çıkabilir süt tüketilmediğinde hastalıktan söz edilemez. Bu bağlamda hastalığa yatkınlık ve hasta olma Avrupa'da farklı ve Uzakdoğu'da farklı olacaktır. Böylesi görecelilikler, özellikle halk sağlığı planlamaları için, önemli saptamalara olanak verir. (i) Hastalık göreceli bir kavramdır. Ancak populasyonun özellikleri ve ekolojisi dikkate alındığında daha net tanımlar olasıdır. (ii) İnsan varyasyonu klinik olarak yararlı olabilir. Her ekstrem uç hastalık anlamına gelmeyebilir, hatta bazen belli seçim baskılarının varlığında bireyin adaptasyon yeteneği anlamına bile gelebilir. CCR5-Δ32 mutasyonu hem hastalık (reseptör eksikliğine bağlı olarak) hem de sağlık (HIV enfeksiyonuna direnç) anlamına gelir. (iii) Hastalığın bu perspektiften anlaşılması halk sağlığı uygulamalarında çok kullanışlı araçlar sunar. Beslenme ve yaşam ortamını düzenlemeleri ile toplumsal hastalık yükü ciddi oranda azaltılabilir. (iv) Aynı durum bireysel hastalık tedavileri için de geçerlidir. Parazit yükünün sıfırlanması immün sistemin vücuda zarar vermesine yol açtığından bir parazit enfeksiyonu ile immün sistem ayarlarının yapılması gen aktarımı ile tedaviden daha gerçekçi ve az maliyetli olacaktır (hem hasta eziyeti hem de ekonomik gider).

3.4. Seçim sağlığı değil, üreme başarısını maksimize etmek üzere çalışır

Genetik altyapı fenotipi oluştur ve fenotip çevrenin oluşturduğu seçim baskılarınca işlenir. Seçim baskısı sadece var olanlar arasında eler veya seçer ve seçilimin ileride sağlıklı olanı oluşturması gibi amaçla yönelik bir işleyişi söz konusu değildir. Seçimde sonraki nesli oluşturabilecek olanlar, doğrudan sağlıklı olanlar değil, sadece üreme başarısı (veya uyum gücü) en yüksek olanlardır. Bu nedenle seçim üreme başarısını maksimize etme yönünde işler, sağlık yönünde değil (Nesse, 1994). Bir birey üreme dışındaki hemen her fenotipi bakımından sağlığı maksimumda tutan varyasyonlara sahip olsa bile kısır olduğunda sonraki kuşak için bir anlamı yoktur ve üreme dışındaki özellikleri yönünde en iyi genleri elenecektir. Diğer taraftan sağlık oluşturan özellikler açısından en iyi olmasa da üreme başarısı yüksek olan bireyin genleri sonraki kuşakta oransal olarak artacaktır. Sözelimi Orta Çağ'da savaşlar nedeniyle sağlık oluşturan genler lehine çok az seçim baskısı olduğu söylenebilir.

3.5. Uzlaşma veya ödünleşme konsepti

Hemen her özelliğimiz doğrudan veya dolaylı olarak birden fazla seçim baskısı altında evrimleşmiştir.

Tekil bir özellik bazen zıt yönde işleyen birden fazla seçim baskısı altında olabilir. Erkek geyiğin boynuzları ne kadar iri olursa eş elde etme şansı o kadar yüksek olur. Bu büyük boynuz lehine bir seçim baskısı yaratır ve her kuşakta daha büyük boynuzlar söz konusu olur. Ancak, belirli bir sınır aşıldığında boynuz sahibinin yatırım maliyeti artar, boynuz hareketi sınırlar, avcılara daha kolay yem olma vb. sakıncalar ortaya çıkar. Öz olarak bir özelliğin sağladığı yarar, özelliğin neden olduğu zarar ile dengelelene kadar, seçim özellik lehine işler.

Hem son 2,5 milyon yıl (*Homo cinsinin evrimi*) hem de son 150.000 yıllık sürede (*Homo sapiens'in özgün evrimi*) insan beyin büyüklüğü bu nitelikte bir dizi seçilime maruz kalmıştır. Büyük bir beyin *Homo cinsi* ve özellikle *Homo sapiens* için bir dizi seçim avantajı sağlarken beynin büyümesi baş büyüklüğünü ve sonuçta pelvik kemiği sınırlaması ile karşı karşıya kalmıştır. Hatta bu nedenle son 28.000 yıllık bir sürede türümüzün baş büyüklüğünün kısmen azaldığı tahmin edilmektedir. Bu sınırlama ilk defa insan bebeklerinin doğumunda rotasyona neden olmuştur (*Homo sapiens* öncesi *Homo* türlerinde rotasyonlu doğumun işaretleri gözlenmemiştir) (De Leon, 2008; Zollikofer, 2010). Diğer taraftan, bu seçim baskıları doğum anında nörolojik olgunluk bakımından *Homo cinsi* öncüllerine göre daha prematüre bir evrede doğuma zorlamıştır (Gould, 1977; Diamond, 1991). Nörolojik erken doğum daha uzun bir bebeklik dönemi ve devamında tüm yaşam öyküsünde kaymalara neden olmuştur (Kruiger, 2006). Bu değişimler hem ana-yavru ilişkisini ve de ananın özelliklerini de etkilemiştir. Benzer dolaylı veya doğrudan başka etkilerde söz konusudur.

Yukarıda tanımlananlara benzer etkileşimler bir taraftan kazanca diğer taraftan ödünlere neden olmuş ve etkileşim gösteren karakterler belli düzeylerde uzlaşmışlardır. Bu nedenle her karakter bakımından mükemmel olmak olası değildir. Evrim uzlaşmaları zorunlu kılmıştır ve bağımsız olarak işleyen bir karakter düşünülmemeyeceğinden her karakterin bir uzlaşma olduğu söylenebilir. Söylenebilecek tek şey bazı uzlaştırıcı baskılarının diğerinden daha şiddetli olabileceğidir. Hangi karakterlerin etkileşim halinde evrimleştiği ve etkileşim dereceleri veya maksimum uzlaşma aralığının bilinmesi tıbbi perspektif, araştırma ve pratik açıdan çok önemlidir. Uzlaşma niteliğindeki bir özelliğe etki eden bir tıbbi müdahale başka bir özellikte sapmaya ve bu da yeni hastalıklara yol açacaktır. Sözelimi antipretiklerle

ateşin düşürülmesi veya sarılıkta bilirubine müdahale böyle bir yaklaşım gerektiren önemli sağlık sorunlarıdır (Nesse, 1994; Gluckman, 2009).

3.6. Adaptasyon ve maladaptasyon

Belirli koşullarda belirli biyolojik işlevleri gerçekleştirebilen özellik veya özellik seti adaptasyon olarak tanımlanır (uyum gücünden farklı olduğuna dikkat edin). Koşulların oluşturduğu seçim baskıları en iyi adapte olanlar arasından seçer ve seçim baskıları aynı kaldığı sürece seçim bu adaptasyonlara sahip olanlar lehine işler. Diğer taraftan daha önce değinildiği gibi seçilimin yüzü geriye dönüktür. Bu nedenle belli bir süre devrede olmuş bir seçim baskısına maruz kalan bireyler sonunda en iyi adaptasyonlara sahip olacak şekilde evrimleşirler. Ancak, seçim baskısının ortadan kalkması veya gen havuzunun değişiminden daha hızlı değişimi durumunda adaptasyonu devre dışı bırakacaktır. Adaptasyonu olan özelliği veren gen, gen havuzundan elenmediğinden her kuşakta tekrar oluşacaktır. Ancak bu özelliğin varlığı bu aşamadan sonra ya getirisi olmadan madde ve enerji harcayan bir yüküdür ya da yeni koşulların varlığında sağlık açısından risk oluşturacaktır. Bu aşamada o özellik artık bir adaptasyon değil maladaptasyondur.

Evrimleşmiş teknoloji geliştirme kapasitemiz (niş oluşturma) besinsel, fiziksel ve sosyal çevremiz başta olmak üzere, çevreyi hızla değiştirmiş ve de değiştirmektedir. Bu değişim gen havuzumuzdaki değişimden daha hızlıdır. Evrimleşmiş uyum kapasitemiz için yeni olan çevreler uyumsuzluklara ve bu uyumsuzluklar da hastalıklara neden olur (Nesse, 1994). Çevre seçim baskılarının asıl kaynağı olduğundan çevredeki değişimler çok sayıda özellikle aynı zamanda ilişkili etkilere neden olur. Son 150 yılda aşırı olmak kaydıyla son 10000 yılda daha öncekinden çok farklı bir çevre oluşturmuş durumdayız (Diamond 1991; Diamond, 1997a). Oysa gen havuzumuzdaki değişimin hızı çevredeki değişim hızının çok gerisindedir. Bu durumun günümüz sağlık problemlerinin ana kaynağı olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Bu nedenle yakın zaman ve güncel çevresel değişimlerin sağlık bileşenleri üzerindeki etkilerini dikkate alan bir tıbbi perspektif tedavideki etkinliği yanında halk sağlığı planlamaları için yaşamsaldır.

3.7. Simbiyont, patojen ve parazitlerle birlikte evrim

Somatik hücre başına 1-10 kadar prokaryot simbiyont veya patojene sahibiz. Antibiyotikler devreye sokulana kadar patojenler kaynaklı

enfeksiyonlar ana mortalite nedenlerinden birini, belki de en önemlisini oluşturduğu savunulmaktadır (Diamond, 1997a; Frank, 2002). Ancak, ekoloji ve fizyolojimiz için yararlı simbiyontlarımız da bulunmaktadır. Onlar bizim ve biz onların evrimlerini etkilemekteyiz. Dolayısıyla insanın simbiyont, kommensal ve patojenlerle birlikte-evrimi, insan evriminin içsel bir parçasıdır. Konak ve hücre tanıma mekanizmaları benzerdir ve seçim tarafından şekillendirilmiştir (Frank, 2002). Bu da içimizdeki kommmunitelerin nasıl oluştuğu ve fizyolojimiz tarafından nasıl regüle edildiğini ya da onların fizyolojimizi nasıl etkilediklerini anlamamızı sağlar. Bu nedenle mikroplarla mücadele etme ve bazen onlardan yararlanmanın yolu, bunların birlikte evrimlerini anlamaktan geçer.

Uzun süreli birlikte evrim konak ile patojen arasında dengeli ve her biri için daha düşük zararlı bir ilişki ve de oldukça özgül olma yönünde evrimleşmeye neden olmuştur (Frank, 2002). Konakta patojene karşı savunma bariyerleri evrimleşirken patojende ise bu bariyerleri aşacak mekanizmalar evrimleşir. Dolayısıyla konak-patojen birlikte evrimi bir tür karşılıklı silahlanma yarışı olarak tanımlanır. Patojenlerin çoğunu virüs veya prokaryotlar oluşturur. Prokaryotlarda DNA tamir mekanizmalarının olmaması ve nesil sürelerinin kısa olması nedeniyle çok hızlı evrimleşirler.

Detayları bir yana (bakınız Greaves, 2007; Kaya, 2016), kanser bir yönüyle konak içinde evrimleşen patojenler gibi bir durum arz eder. Nasıl patojenler için konak bir ekosistem durumunda ise, kanser hücreleri sahibi bireyi bir konak gibi kullanıp evrimleşen hücre populasyonları gibidir. Bu nedenle patojenler için doğal seçilimin işleyiş mekanizmaları iyi tanımlanabilir ise bu bilgiler tümör hücrelerinin ekolojisine genellenip daha etkin tedavi yöntemlerine kapı açabilir.

4. Neden evrimimiz vücudumuzu hastalıklara açık bıraktı?

Bir hekim olan Randolph M. Nesse ve bir evrimsel ekolog olan George C. Williams modern evrimsel tıbbın kurucu olarak kabul edilirler. Nesse & Williams ve ekiplerinde yer alan başka yazarlarca hazırlanan metinlerde evrimle ilişkili hastalığa duyarlılık yaratan nedenler altı madde halinde sınıflandırılırlar (Nesse, 1994; Nesse, 1999; Nesse, 2005; Nesse, 2006; Nesse, 2008; Dybas, 2007; Stearns, 2010, 2012; Kirchengast, 2014). Bu sınıflama başka çalışmalarda da bir oranda kabul görmüştür. Ancak, çoğunluğu örtüşen daha fazla neden öneren

yazarlar da vardır (**Gluckman, 2009**). Bazen bir hastalık için evrimsel bir açıklama aradığımızda bu nedenlerden iki veya daha fazlası ile ilişkilendirmek olasıdır. Bu durum sınıflandırmanın işlevsizliği değil, insan özelliklerinin karmaşık ve bir birinden bağımsız olmaması nedeniyledir. Evrimsel süreçlerin

hastalık riskini etkileyen yollar aslında doğrudan yukarıda tanımlanan hususlarla ilişkilidir. Ancak, derlemenin bu son seksiyonunda doğrudan tıbbi araştırma ve tıbbi pratiğe işaret edecek yönleri ve tipik örnekleri ile ele alınması amaçlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Evrimsel süreçlerin hastalık riskini etkileyebileceği yollar

1. Evrimsel olarak uyumsuz veya yeni çevre
2. Yaşam öyküsü ile ilişkili faktörler
3. Gerekenden fazla etkin veya kontrolsüz savunma mekanizmaları
4. Diğer türlere karşı evrimsel güçler savaşının kaybedilmesi
5. Evrimsel "tasarım" kısıtlılıklarının sonuçları
6. Dengeleyici seçimle görünüşte zararlı bir alelin sürdürülmesi ve demografik tarihin sonuçları
7. Eşeyssel seçim, rekabet ve bunların sonuçları

4.1. Evrimsel olarak uyumsuz veya yeni çevre

Her fenotipik özellik kalıtım ve çevre etkileşiminin sonucu olarak şekillendiği, çevrenin seçim baskıları oluşturduğunu ve var olan kalıtsal seçenekler arasından o seçim baskısına en iyi uyum gösterenin seçildiğine daha önce değinildi. Bu nedenle insan ekolojisi sağlık ve hastalık kavramlarının arka planını oluşturduğunu söylemek abartı olmayacaktır. Hangi çevrede evrimleştiyse özelliklerimiz o çevreye adaptasyon sağlayacak şekilde oluşmuştur. Seçimin gerçekleştiği çevre tüm bileşenleri ile devam ettiği sürece özelliklerimiz adaptasyon olacaktır. Ancak, çevre değiştiğinde var olan özelliklerimiz artık adaptasyon olmayacak veya hatalı adaptasyon (maladaptasyon) haline gelmiş olacak ve hastalık ortaya çıkacaktır.

Buradaki anahtar husus çevrenin ve gen havuzumuzdaki değişim hızlarıdır. İnsan çevresinin, özellikle son 150-200 yıllık dönemde, gen havuzundan çok daha hızlı değiştiği biyoloji, antropoloji, arkeoloji, coğrafya, vb. ilişkili çok sayıda bilimsel alanın verileri ile iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Çevre ve gen havuzlarının değişim hızı farklılığı insanları hastalıklara açık hale getiren temel nedendir (**Nesse, 1994; Nesse, 2008; Gluckman, 2009; Stearns, 2010; Kirchengast, 2014**). Bu nedenle çevrenin nasıl değiştiği tanımlanırsa birçok hastalık anlaşılabilir ve tedbir alınabilir (**Méthot, 2011**).

Değişen çevrenin oluşturduğu sağlık ve hastalığa neden olan faktörler birçok başlık altında sıralanabilir. Tümünü ele almak olası olmadığından, burada bir kaç örnek verilecektir. Ayrıca, insanın yakın zaman evrimi avcı-toplayıcı yaşam, tarımcı ve yerleşik yaşam, kalabalık kent yaşamı ve yüksek teknolojik dönem olmak üzere belirgin birkaç dönem sayılabilir (**Diamond, 1997a**). Bu dönemlerin

her biri insan evriminde gen havuzuna önemli izler bırakmışsa da gen havuzumuz büyük oranda yerleşik yaşam öncesi dönemde şekillenmiştir. Bu nedenle değerlendirmelerde bu aşamaların dikkate alınması yararlı olur.

Besinsel çevre ve yaşam tarzı: Değişen yaşam tarzımız hemen her biyolojik özelliğimiz veya aktivitemizi etkiler ve yeni sonuçlar üretir. Ancak, değişen aktivite örüntüsünün yarattığı sonuçlar evrimsel tıp alanında çalışanların daha fazla dikkatini çekmiştir (**Kirchengast, 2014**). Değişen aktivite örüntüsü ve besinsel çevre adaptasyonlarımızla uyumsuzluk içinde olduğundan günümüzün en yaygın ve en tehlikeli hastalık grubuna yol açan temel nedendir (**Nesse, 1994; Gluckman, 2009**). Avcı toplayıcı bir popülasyonun bireyi olarak günlük yaklaşık 14 km kadar hareket eden, günümüzden çok az besin tüketen ve bu nedenle olmadığında tüketmek üzere fazla besin bulduğunda depolamaya eğilimli bir adaptasyonla hareketi oldukça azalmış ve sürekli fazla besin depolar hale gelmiş şekilde yaşamaktayız (**Diamond, 1997a; Morris 1996**). Bunun sonucu olarak çok sayıda metabolik uyumsuzluk ve hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu yeni yaşam tarzının yaygın hale geldiği 1930'lardan sonra diyabet hastalığının prevalansı belirgin olarak artmış ve WHO hastalık yükü tahminlerine göre 2030 yıllarında şimdikininki yaklaşık iki katına varacağı hesaplanmaktadır (**Gluckman, 2009**). Diyabet kendisi önemli bir sorun olmasının yanında metabolik uyumsuzluklar Japonların domino taşı oyunu gibi hormonların feed-back mekanizmalarını etkileyerek patolojik bozukluklara varacak şekilde ardışık birçok olumsuzluğu tetikler (**Berberoğlu, 2016a**).

İnsan besin çeşit ve kompozisyonu neolitik dönemde veya tarımla birlikte önemli bir değişim

geçirmiştir. Avcı-toplayıcı topluluklar, topladıkları tohum ve meyveler ve avladıkları hayvanların etlerini tüketerek beslenmekteydiler (**Diamond, 1997a**). Yakın zamanda (son 200 yıl), özellikle de son 100 yılda tarım eksenli ikinci bir önemli değişim dönemi yaşanmıştır. Yakın zaman değişimi tüketilen besin çeşitlerinin globalleşmesini, besin üretim ve işlenmesine paralel olarak içeriklerinin değişmesini getirmiştir. Her uzun dönem beslenme şekline göre gerçekleşmiş bir metabolik uyum (sindirim ve detoksifikasyonla ilişkili enzim sistemleri, hormonal düzey ve işleyişleri ve bunlarla bağlantılı yaşam öyküsü karakterleri) söz konusu olabilirken 200 yıllık bir sürede için bir uyumdan söz etmek olası değildir. Bu nedenle önceki beslenme şekillerine uyumlu bir beslenme genetiğimiz olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Uyumsuzluklar ise ardışık etkiler üretir. Örneğin vücut yağ birikimi yaşa bağlı olarak hem metabolik hem de yaşam öyküsü özellikleri ile ilişkili farklı sonuçları olacaktır. Söz gelimi erken yaşta fazla yağ depolama kızlarda menarşın erkene kaymasına yol açarken geç yaşta yağ birikimi erkeklerde fazla olmak üzere kalp ve damar hastalıklarına yol açar.

Ancak besinin kompozisyon, işleme ve tüketim biçimindeki değişimin bizi hastalıklara açık hâle getirdiği başka durumlar da vardır. Ortodonti iyi pişmiş, yumuşak besinler tüketmeyle ilişkili evrimsel yeniliğe ileri derecede bağımlı bir meslektir. Gelişmekte olan ülkelerde 1970'lerde desteklenen mama ile besleme uygulaması, bebek ölüm oranlarında dikate değer bir artış ortaya çıkarmıştır.

Laktoz toleransı/intoleransı yeni besinsel çevre perspektifinden hastalık kavramını tanımlamada kullanılan klasik bir örnektir. Diğer memelilerde olduğu gibi insanlarda ana sütü fazla miktarda laktoz (glukoz + galaktoz disakkaridi) içerir. Bebek bağırsakları (tüm memelilerde olduğu gibi), laktozu emilebilen monosakkaritlere parçalayan laktaz enzimi salgırlar. Evrimsel geçmişte süttten kesildikten sonra, enerji miktarı yüksek laktoz ile karşılaşmayacağından bağırsaklar laktaz üretimini durdurur (madde ve enerji korumaya adaptasyon). Bu nedenle laktazı olmayan erişkinler süt içerse, emilemeyen laktoz bağırsak bakterilerince metabolize edilir, bu da büyük miktarlarda gaz üretimine ve ağır kramplarına neden olur. Fakat insan popülasyonunun %30 kadarı (çoğunlukla beyazlar) erişkin evrede de laktaz salgırlar ve bu nedenle süt içebilirler (**Ingram, 2009**). Bu durum "laktaz kalıcılığı" veya "laktoz toleransı" olarak adlandırılır. Erişkin iken süt içebilme iki tek nükleotid mutasyonunun

sonucu oluşan bir özelliktir. Laktaz geninin üzerinde yer aldığı DNA zincirinin laktaz geninden önceki 13.910. pozisyonundaki baz T (Afrika dışı süt içebilenler) veya 14.010. pozisyonundaki baz C (Kuzeydoğu Afrikalılar) olduğunda laktaz kalıcılığına neden olur (**Ingram, 2009**). Popülasyon genetiği çalışmaları bu mutasyonların 8.000 yıl kadar önce ortaya çıktığına işaret etmektedir. Arkeolojik veriler hayvan evcilleştirmenin yaklaşık bu tarihlerde gerçekleştiğine işaret etmektedir. Bu nedenle otçul sütü edinebilen popülasyonlarda laktaz kalıcılığının bireylerin yaşamları boyunca protein, enerji ve kalsiyum alımını arttırdığı ve bunun bu mutasyonlara sahip olanlara büyük bir adaptasyon avantajı sağladığından popülasyonda gen frekansının arttığı savunulmaktadır (**Beja-Pereira, 2003**).

Abiyotik çevre: Çevresel değişimlerin besinsel değişimle sınırlı olmadığını bilmek önemlidir. Her canlının adaptasyon gösterdiği bir abiyotik çevre söz konusudur. İnsan niş yapıcı bir canlı da olsa ve biyotik ve abiyotik çevresini kendi ihtiyaçlarına göre düzenleyebilse de bu düzenleme kendi başına yeni bir çevre yaratabilir (**Nesse, 1994; Gluckman, 2009**). Yarattığı çevre hastalıklara yol açabilecek bir dizi faktör içerebilir. Mezotelyoma, plevral boşluğu örten zarlara ait, yakın zamana kadar çok nadir görülen bir tümördür. 1950'ler ve 1960'larda binalarda asbest kullanımının buna yol açtığı iyi bilinmektedir (bir dizi başka yeni malzemenin etkilerini de henüz bilmiyoruz). Tarım yapmada kullandığımız böcek öldürücüler (insektisidler), yabancı ot öldürücüler (herbisitler) ve sentetik bitki veya hayvan hormonları, gıda işlemede kullandığımız katkı maddeleri, bağımlılık yaratan veya keyif verici maddeler, besin saklamada kullandığımız araçların yapıldığı malzemeler, giyim eşyası ... gibi vücutlarımızın daha önce karşılaşmadığı ve de adapte olmadığı bir çok çevresel yeniliği temsil eder. İnsan eliyle yaratılan çevrenin içinde evrimleştiğimiz çevre olmadığını ve bunun hastalık yarattığını iyi tanımlayacak örneklerden biri yapay ışık kullanımına paralel olarak miyopi prevalansının aşırı artışıdır (**Emre, 2016**).

Sosyal çevre: Türümüz *Homo sapiens* diğer birçok memeli gibi savunak (teritoryum) oluşturan gruplar hâlinde yaşayan gerçek sosyal (ösosyal; farklı nesil ve kastların birlikte yaşadığı grup) bir hayvan olarak evrimleşti. Memeli territoryum işleyişine paralel olarak birlikte avlanma, birlikte savunma ve birlikte saldırma gibi özelliklere paralel olarak dayanışma, yardımlaşma, grup yararına davranma ve grup hiyerarşisine uyma yönünde özellikleri belirginleşti. Bunları olası kılacak şekilde ve bunlara paralel

olarak gelişkin bir kültürel evrim süreci yaşadı. Özellikle beyin büyüklüğünün artışına paralel olarak bu ve ilişkili özelliklerin tümü akraba diğer türlere göre daha belirgin ve karmaşık bir hâl aldı. Bir bireyin grup içerisinde sergileyeceği davranış örüntüsü onun ruhsal sağlığını belirler. Ancak evrimleşmiş sosyal kapasite yaşamakta olan sosyal kapasitenin gerisinde kaldığında ruhsal problemler ortaya çıkar. Bu nedenle evrimsel sosyal kapasitenin anlaşılması ruhsal hastalıkların anlaşılması ve tedavi edilmesinde yaşamsaldır.

Modern evrimsel tıp sentezinin öncülerinden olan Randolph Nesse'nin bir psikiyatrist olması şaşırtıcı değildir. İnsan davranışlarının anlaşılması ve hastalık olmanın tanımlanması ancak evrimsel bir bakış açısı ile olasıdır (Nesse, 1999; Nesse, 2005; Nesse, 2006). Çünkü ruhsal rahatsızlıklar için doğrudan veya yakınsak açıklamalar ya yoktur ya da yeterince işlevsel değildir. Bu nedenle standart tedaviler de bulunmamaktadır. İstatistikler insan davranışlarında sapmanın insan sosyal çevresinde yaşanan değişimlere paralel olarak artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. WHO 2030 hastalık yükü tahmininde ruhsal rahatsızlıkların batı ülkelerinde en yaygın ve tüm Dünya da ikinci yaygın hastalık grubu olacağına işaret etmektedir (Gluckman, 2009). İnsan evrimleşmiş grup büyüklüğü 130-150 birey kadar olduğu ve bir bireyin bu büyüklükte bir grupta sağlıklı ilişki kurabilecek bir kapasite ile evrimleştiği tahmin edilmektedir (Dunbar, 2008). Toplumun değişen doğası (aile yapısı, grup bağımlılıkları, akran algıları vb.) oyunun kurallarını değiştirmiş/değiştirmektedir. Daha önemlisi toplum olarak yaşama normal ilişkiler dışı aşırı, evrimsel tarihimizde hiç karşılaşmadığımız ve başka şeyler için evrimleşmiş özelliklerle üstesinden gelmek zorunda kaldığımız bir bürokrasi yükü getirmiştir. Beleşçileri ve hilecileri saptama ve onlarla başa çıkma konusunda evrimleşmiş mekanizmalar artık yetersizdir (Gluckman, 2009). Bu evrimsel uyumsuzlukların sosyal davranış ve ruhsal bozukluklara katkısı artmış ve artmaktadır. Olay çok boyutludur, ancak evrimsel yönünü anlama girişimleri henüz emekleme aşamasındadır.

4.2. Yaşam öyküsü ile ilişkili faktörler

Hem hücreler, hem bireyler ve hem de populasyon (bir türü oluşturan bireyler topluluğu) genlerin kendilerini sürdürmelerini sağlayan araçlardır.

Richard Dawkins

Yaşam öyküsü teorisinin canlı bilimlerinde işlevsel olarak kullanılması yakın zamana aittir. Yaşam öyküsü kısaca bir organizmanın doğal seçim tarafından

uyumsuz olarak şekillendirilmiş bir büyüme, üreme ve yaşam süresi stratejisi olarak tanımlanır (Kruger, 2006; Gluckman, 2009). Bu strateji temelde organizmanın edinebildiği kaynak (madde ve enerji) kullanımını türün varlığını sürdürmeye hizmet etmek üzere işleyecek şekilde evrimleşir. Kaynak havuzu sınırlılığı yaşam öyküsü varyasyonlarının evrimini şekillendiren nedendir. Vücut, kaynakları paylaştırırken uzlaşma zorunlulukları ile karşı karşıya kalacağından, bu uzlaşmalar uyum gücünü maksimize edecek şekilde dengelemek üzere evrimleşmişlerdir. Olasılıkla yaşam öyküsü özellikleri tüm organizmalar için olduğu gibi insan için de en karmaşık özellik grubunu oluşturur. Çünkü, bir özellik yönünde vücudun evrimleşmiş kaynak paylaşım örüntüsü başka özelliklerde, hatta, bazen ilişkisiz olduğu düşünülen, kayıplara veya sınırlamalara neden olur. Bu nedenle yaşam öyküsü özelliklerinin iyi anlaşılması tıbbi açıdan kullanılabilir iki işlevsel araç sunar. İlki, bir özellik veya özellik seti için daha derindeki sınırlamalara veya altta yatan süreçlere işaret eden *genel örüntüleri* tanımlama olanağı sağlar. Örneğin ilişkisiz görünen beyin büyüklüğü, pelvik çapları, doğum biçimi, hareket örüntüsü ve hatta bunlarla metabolik yollara arasındaki ilişkiler ancak yaşam öyküsü analizleri ile anlaşılabilir. İkincisi, doğal seçilimin bir özelliği sıra dışı bir duruma ittiği sapmaları (örneğin beyin büyüklüğü) tanımlamaya yarar (Schoenemann, 2006; Zollikofer, 2010).

Tüm türlerin optimal uyum gücünü kazanmak için manipule ettikleri yaşam öyküsü karakterleri ana hatları ile şöyle listelenir (Gluckman, 2009): (i) döl sayısı ve kalitesi, (ii) döl büyüklüğü ve döllerin eşey oranı, (iii) büyüme örüntüsü, (iv) ergenlik yaşı ve büyüklüğü, (v) döllere ebeveyn yatırımı, (vi) ömür uzunluğunu etkileyen tamir ve korumaya yapılan yatırım ve (vii) mortalite. Bu karakterlerin büyük çoğunluğu zıtlıklar üzerine evrimleşmişlerdir. Birisinde yaşanacak bir sapma terazi dengesinin sapmasına veya diğer birisinde bozukluklara neden olacak ve bu sapma hastalık olarak tanımlanacaktır. Hatta bu sapmalar anlık olarak karşılıklı olmayabilir. Doğum büyüklüğünde sapma 50'li yaşlarda diğer bir özellikte sapmaya neden olabilir.

Terazinin farklı kefelinde yer alan, ana hatları ile tanımlanmış temel hususlar vardır. Bunlar her bir türün evrimsel sürecinde şekillenmiş temel uzlaşımlardır (Freeman, 2007): (i) hiç veya az ebeveyn yatırımı yaparak yaşama olasılığı düşük çok sayıda döl vermek ile ergenliğe ulaştırmak için oldukça fazla yatırım gerektiren yaşama olasılığı fazla az

sayıda döl vermek; insan dişileri enerji yatırımlarını genelde tek bir fetüsle sınırlarlar, ancak uzamış gebelik ve emzirme nedeniyle de bu yatırım oldukça yüksektir. (ii) Mortalite oranı arttıkça üreme zamanı erkene kayacağından (veya tersi) erken veya geç evrede üremek; insan topluluklarında mortalite ve büyüme farklılıklarına bağlı olarak ergenliğe ulaşma yaşlarında hem günümüz ile geçmiş hem de günümüz toplulukları arası farklılıklar vardır. (iii) Büyüme madde ve enerji ve bu da daha fazla zaman gerektireceğinden ergenlikte yaşa karşı büyüklük; insanlarda ergen büyüklüğü ile yaş arasında bir ilişki vardır. (iv) Ne kadar kısa ömür o kadar fazla döl verileceğinden ömür boyu çocuk sayısı ile ömür uzunluğu arasında bir ilişki vardır ve bu insanda hem şimdi ile geçmiş hem de şimdi populasyonları arasında farklılıklara yol açmıştır.

Bir türün bireyleri için edinebilecek kaynaklar (madde ve enerji) sınırsız değildir. Sınırlı kaynaklar, uyum gücünü maksimize edecek şekilde, işlevlere en uygun şekilde paylaşımı zorunlu kılar. İnsan dişileri, dışsal mortalite riskine bağlı olarak ergenlik sonrasında yaklaşık 20 yıllık bir potansiyel üreme ömrüne sahiptirler. Ancak, toplamda az sayıda çocuk doğurur ve büyütülür (**Diamond, 1997b**). Bu nedenle uyum gücü bunların hayatta kalmasına ve sonraki nesil için üremeye katılımına bağlıdır. Avcı-toplayıcı dişileri 4-6 kadar çocuk doğurması ve bunların 2-4 kadarının ergenlik evresine kadar yaşayabilmesi şeklinde uyumsuz bir yaşam öyküsü ile evrimleştiği tahmin edilmektedir. Günümüz insan topluluklarında menarş ile üremenin başlaması arasındaki süre uzadığı gibi hamilelik sayısı, doğulan ve ergenliğe ulaşan çocuk sayısı evrimsel adaptasyonlarımızla çelişir şekilde farklıdır. Bu durum insan dişilerini bir dizi hastalık riski ile karşı karşıya bırakır. Batı toplumlarında rahim ve göğüs kanserlerinin geleneksel yaşayan toplumlardakinin birkaç katı olması bu bakımdan tipik bir örnektir (**Diamond, 1997b**).

Yaşam öyküsü özelliklerinin insanları hastalıklara açık hale getirmesinin sadece insan dişilerine özgü

olmadığını bilmek önemlidir. İnsanlar diğer primatlarda olduğu gibi teritoryal yaşarlar ve teritoryum liderliği gruptaki bir erkeğe aittir. Teritoryum liderliğini elde eden erkek teritoryumdaki tüm dişilerle çiftleşme hakkı kazanır. Bu kavgada iri vücutlu ve saldırgan olanlar avantajlı olmuş ve onların genleri her nesilde oransal olarak artmıştır (detaylar için bkz. Diamond, 1997b). Yüksek testesteron düzeyi erkeklerde erken evrede vücut büyüklüğünü artırır ve saldırganlığı uyararak uyum gücü avantajı sağlamıştır. Ancak, bu kazancın bir bedeli vardır. Yüksek testesteron düzeyi yaşamın geç evrelerinde prostat kanseri ve kalp hastalıklarına yatkınlığa yol açar ve bu problem ömür uzunluğunun arttığı günümüzde daha önemli bir sorun oluşturur (**Gluckman, 2009**). Testesteron ve hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişki özel bir genetik duruma örnek oluşturur. Çok sayıda gene sahibiz ve her genin yaşam öyküsü seyrine göre farklı etkileri vardır. Yaşamın bir döneminde avantaj sağlayan bir gen başka bir dönemde dezavantajlar oluşturabilir ve bu durum her iki eşey için de geçerlidir. Örneğin çoklu düzeyde etkileri olan besinsel faktörler IGF-1 salınımı ve aktivitesini düzenlerler ve IGF-1 fetal büyümeyi, çocukluk ve adolesan evrede iskelet ve kas büyümesini uyarır (**Speicher, 2010**). Bu nedenle yüksek IGF-1 düzeyi erken üreme evresinde uyum gücünü artırır. Ancak, yaşamın geç evrelerindeki yüksek IGF-1 düzeyi, orta ve yaşlı evrede problem olan meme ve prostat kanseri riskindeki artışlardan sorumludur (**Gluckman, 2009**). Diğer bir örnek vücudumuzun besin depolama kapasitesi ile ilişkilidir. Paleolitik dönemde yağlar besinin sadece küçük bir kısmını oluşturmaktaydı. Besinin garanti olmadığı koşullarda, yağ emilimi ve depolanmasını destekleyen böylesi aleller hayatta kalma ve üreme avantajı sağlamış ve dolayısıyla pozitif seçilime uğramış olmalıdırlar. Bir birey yeterince uzun süre yaşar ve sürekli olarak yağ içeriği zengin besin alırsa, bu durumda ateroskleroz ve tip 2 diyabet gibi zararlı etkiler ortaya çıkabilir. Yağ depolama başka sorunlara da yol açar (**Gluckman, 2009**). Diğer tüm primatlar dört ekstremitte üzerinde hareket ederken (kuadripedal), insan iki ekstremitte üzerinde (bipedal) hareket eder

Tablo 2. İnsan yaşam öyküsünde enerji paylaşımı (Gluckman, 2009'dan uyarlanmıştır)

EKOLOJİ (İnsan)			
Madde ve enerji kullanımı			
Erişkin öncesi		Erişkin	
Büyüme	Hareket (her iki eşey için)		
	Koruma (her iki eşey için) bazal metabolik hız, doku/hücre/DNA tamiri, immün fonksiyon		
	Üreme	Dişi	Plasental beslenme, süt salınımı, fetal ve bebek büyütme
		Erkek	Testesteron, boy büyümesi ve kas artışı, rekabet

(Diamond, 1991). Vücudun büyüklüğü ve şeklinin, yerçekimi, hareket örüntüsü ve besin kaynakları gibi bir biri ile ilişkili bir dizi belirleyicisi vardır. Bu nedenle gereğinden fazla depolama ve ağırlık artışı vücut destek sistemi ve hareket örüntüsünü olumsuz etkileyerek sağlık sorunlarına yol açabilir.

İnsan yaşam öyküsü doğum sonrası dönem için ana hatları ile bebeklik, çocukluk, juvenil, adolesan ve ergin olmak üzere beş evre halinde tanımlanır. Bunlardan bebeklik, juvenil ve ergenlik evreleri Hominioidea üyelerinin tümünde görünürken, çocukluk sadece *Homo cinsi* üyelerinde ve adolesan evre ise sadece *Homo sapiens*'de görülür **(Gluckman, 2009)**. Yaklaşık 45-50 yıl olan uyumsal yaşam öyküsü süresince bunların tümü yaşanır. Artan ömür uzunluğu insanın uyumunun olmadığı bir dizi sorunla karşı karşıya bırakmıştır. Hastalık riskinin genetik ömür sonrası veya 50'li yaşlardan sonra artması bu durumla bağlantılıdır. İleri yaşlarda azalmış immün fonksiyon, kas atrofisi ve hücre zarı geçirgenliğinin azalması açıkça biyolojik yaşlanmanın sonucudur. Aynı zamanda bir birey uzun yaşadıkça çevresel mutajenlere maruz kalma veya hücre çoğalmasındaki spontan bir hatanın somatik bir mutasyona neden olma şansı da artar. Bu nedenle neoplazi riski basit olarak kronolojik yaşla birlikte giderek artabilir **(Nesse, 1994; Graves, 2007; Gluckman, 2009; Kaya, 2016)**.

Yaşam öyküsü özelliklerinin bizi hastalıklara açık bırakmasının yukarıda sayılanlarla sınırlı olmadığını bilmek önemlidir. Vücut büyüklüğü (aşırı kilo bel ağrılarına neden olur), büyüklüğe bağlı doku oranları (örneğin destek sisteminin oranı), zamanında optimal büyüklüğe sahip olma (örneğin kilolu kızlar erken eşeyssel olgunluğa ulaşır), büyüklüğün neden olduğu sınırlamaları aşmak için geliştirilen adaptasyonlar (örneğin bağırsak vilusları, akciğer alveolleri ve beynin kıvrımları) ve etkilediği başka biyolojik işleyişler birçok hastalığın belirleyicileridir.

4.3. Kontrolsüz savunma mekanizmaları

Vücudumuz bir dizi savunma mekanizmasına sahiptir. Derimiz bir zırh görevi görür ve birçok yabancı madde, patojen ve parazitin içeri girmesini engeller. Ancak vücut açıklıkları yabancılar için giriş yolları oluşturur. Bu açıklıklar belirli salgılarla (solunum yollarının mukus salgısı, gözyaşı veya vajina salgıları) veya tek yönlü akışla (örneğin sindirim içeriğinin peristaltik hareketlerle tek yönde akması) yabancıların içeri girişini engeller veya toplayarak dışarı atılmasını sağlar. Yine de yabancılar bu bariyerleri aşabilir ve bariyerler aşıldıkça başka savunma

mekanizmaları devreye girer. Kusma, ishal, balgam ve sümük içeri girmiş tehlikeli yabancıları dışarı atan savunma mekanizmalarının bazılarıdır **(Nesse, 1994)**. Ateş içeri giren patojenlere karşı başka bir savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmaların devreye girmesi vücuda bedeller ödetir ve bu savunmaların işleyişi bizzat hastalık olarak değerlendirilebilir. Bu savunma mekanizmalarının işleyişinin yarattığı rahatsızlık durumu tedavi (örneğin yüksek ateş veya ishali önlemek) edilmeli midir? Her zaman ateşe karşı antipiretik ilaç kullanmalı mıyız? En azından tedavide bunların birer savunma mekanizması olduğu göz ardı edilmemelidir.

Savunma mekanizmalarının davranış ve kültüre yansıyan boyutları da vardır. Besinler tanınır ve bu evrimsel süreçte şekillenmiş biyolojik-kültürel evrim ilişkisini tanımlar. Vücudun evrimleşmiş enzimatik (sindirim veya detoksifikasyon) adaptasyonunun yanında, toksik olmasa da geleneksel olarak tüketilmeyenlere vücudun reaksiyon vermesi bir savunma mekanizmasıdır **(Nesse, 2005)**. Örneğin bazı toplumların bireyleri böcek tüketirken, başka bir toplumun bireyleri bunu tüketmek bir yana, böyle bir besinden söz edildiğinde bile tiksinti ile kusabilir. Bu uyumsal bir savunma davranışıdır. İnsan türü beslenme evrimi süresince biyolojik olanın yanında kültürel unsurlar da işe karışmıştır. Belirli besinlerin toksisitesini düşürmek üzere gelenekselleşmiş işleme metotları (örneğin palamutları gömme) savunma metotlarına yardımcı olur. İnsan bireyleri yerleşim yerlerinin uzağında ve gizli dışkılamaları patojenlerin bulaşma olasılığını düşürmeye yönelik evrimleşmiş bir davranıştır **(Nesse, 1994)**. Tüm bunlar halk sağlığı planlamaları açısından dikkate alınması gereken hususlar oluşturur.

Yukarıdaki mekanizmalar dışında ve o mekanizmalar aşıldıktan sonra işleyen ve immün sistem olarak adlandırılan bir hücresel savunma mekanizmamız vardır **(Nesse, 1994; Frank, 2002)**. Bu sistem önleyici olmaktan ziyade saldırgan bir sistemdir. İyi düzenlenmediğinde veya evrimsel adaptasyonuna göre işlemediğinde bizzat vücudun kendisine zarar verebilir. Bu nedenle evrimleştiğinden farklı bir ortamda yaşadığında sahibine sağlık problemleri, otoimmün hastalıklar olarak adlandırdığımız, oluşturabilir. İnsan immün sisteminin regülasyonu, enfeksiyona karşı koruma ile alerji ve otoimmün hastalığa neden olan aşırı aktivite arasındaki bir dengeyi yansıtır **(Gluckman, 2009)**.

Konak ve hücre tanıma mekanizmaları benzerdir ve seçim tarafından şekillendirilmiştir **(Frank, 2002)**. İçimizdeki yabancı kommmunitelerin nasıl

oluştugu ve fizyolojimizin bunları nasıl kontrol ettiği ya da bunların fizyolojimizi nasıl etkiledikleri ancak evrimsel bir perspektifle anlaşılabilir. Bu karşılıklı bağımlı ilişki immün sistemin işleyişini de belirler. Enfeksiyon hastalıklarının azaldığı toplumlarda alerji ve otoimmün hastalık oranının artması karşılıklı ilişkiyi tanımlar. Başka bir şekilde söylenirse immün sistemimiz patojen ve parazitlerimizle birlikte evrimleşmiştir, onların zararlarını bertaraf etmek için vardır ve patojen ve parazitler olmadığı işleyiş sorun oluşturabilir. Bu perspektifle tanımlanan "hijyen hipotezi" immün sistemin aktivitesinin yaşamın erken evrelerinde mikroorganizmalara maruz kalma ile düzenlendiğini savunur. Modern kent yaşamında parazit ve patojenlere maruz kalma azalmış ve bu toplumlarda multiple skleroz, enflematuar Bowel hastalığı, astım ve Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklar dünyanın endüstrileşmiş bölgelerinde aşırı sanitasyon gösterenlerde yaygın iken, kalabalık ve hijyen koşullarının iyi olmadığı ve helmintlerle (parazit solucanlar) parazitlenmenin yaygın olduğu bölgelerde seyrek (Gluckman, 2009). Özet olarak immün sistem işleyiş ve regülasyonunun patojen ve parazitlerle ilişkisinin evrimsel arka planının anlaşılması hem tedavide hem de halk sağlığı tedbirlerinde oldukça işlevsel olacaktır.

4.4. Diğer türlerle olan evrimsel güç savaşı

Vücutlarımızın sahip olduğu simbiyont, kommensal veya patojenler biyolojimizi olumlu veya olumsuz yönde etkilerler. Simbiyont ve kommensal olanlar belli vitaminler sağlayarak veya bazı besinleri sindirerek fizyolojimize olumlu katkılar sunarken patojenler ise ciddi zararlar verebilirler. Enfeksiyon hastalıkları çok yakın zamana kadar en büyük mortalite nedeni idi (Diamond, 1997a; Frank, 2002). Kitle halinde aşılama programları ve antibiyotiklerin uygulanmaya başlanması ile birlikte bu tehdit önemli ölçüde azaltılmış olsa da hiçbir zaman tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Hatta yakın zamanda HIV (insan immün yetmezlik virüsü), SARS virüsü, Hantavirüs, kuş ve domuz gribi virüsleri gibi yeni viral hastalıklar ortaya çıkmış ve başkaları da ortaya çıkacaktır (Nesse, 1994; Frank, 2002). Antibiyotiklerle yenildiğine inanılan *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholera* ve daha birçok bakteriyel patojenin birden fazla antibiyotiğe dirençli ve öldürücü suşlarının evrimleştiği saptanmıştır (Gluckman, 2009). Kısaca antibiyotik ve antiviral ilaçlar desteği ile güçlendirilen antimikrobiyal fenotipimizin getirdiği ağrısız 100 yıl sona yaklaşmış gibi görünmektedir.

Patojenlerin konaklara yerleşimi ile konakların anti-patojen aktiviteleri karşılıklı bir evrimsel silahlanma yarışı olarak tanımlanır (Nesse, 1994). Konak organizmanın geliştirdiği bir savunma mekanizması patojenin konağa girmesini veya konakta yaşamasını önleyici bir rol oynar ve bu savunma mekanizmasını aşamayan patojen genotipleri seçilimle elenir. Bu savunma mekanizmasını aşabilecek bir mekanizma veya yeni bir silah geliştirebilenler ise seçilerek varlıklarını sürür ve yeni nesil patojenleri oluştururlar. Evrimsel süreçte bu karşılıklı silahlanma yarışı halinde devam eder. Ancak, evrimsel hızı yüksek olanlar bu yarışta her zaman önde olacaklardır (Freeman, 2007). Virüsler, bakteriler ve parazitlerin nesil süreleri kısa ve populasyon büyüklükleri fazladır. HIV virüslerinin protein kılıfı insan genomundan milyon kez daha hızlı evrimleşir. Durum kolera etmeni *Vibrio cholerae* veya sıtma paraziti *Plasmodium* için farklı değildir. Bu nedenle konak olarak insanlar bu yarışta dezavantajlıdır.

Az önce değinildiği gibi antibiyotikler antimikrobiyal fenotipimize destek işlevi görür. Diğer taraftan antibiyotikler bakteriler üzerinde kuvvetli seçim baskısı oluşturur. Kısa nesil süreleri, aşırı populasyon büyüklükleri ve diğer bakterilerden gen alabildiklerinden, bakteriler kısa sürede antibiyotik direnci evrimleşir. Antibiyotik ve bakteri çeşidine bağlı olarak 2-15 yıllık bir sürede bir antibiyotiğe direnç evrimleşir (Gluckman, 2009). Son çare antibiyotiği olarak bilinen vancomisine direnç ciddi oranda artmıştır. *Mycobacterium tuberculosis*'in artık çok sayıda antibiyotiğe birden dirençli suşları evrimleşmiştir. Hastane enfeksiyonlarının en ciddilerini oluşturan *Staphylococcus aureus*'un vancomisine dirençli suşları evrimleşmiştir. Kabaca 1930'larda başlayan antibiyotik tarihinin bir antibiyotik çöplüğüne dönüştüğünü söylemek yanlış olmayacaktır. Artık farklı yeni moleküller bulmak gittikçe zorlaşmaktadır.

Patojen evriminin evrimsel tıbbi ilgilendiren başka boyutları da vardır. Daha önce değinildiği gibi evrim patojenler için de aynı esaslarla işler. Patojenler de kalıtsal olan varyasyonlara sahiptir ve her bir kalıtsal varyantın seçim altında hayatta kalması ve sonraki patojen neslini oluşturma kapasiteleri farklıdır. Bu nedenle farklı patojen varyantları arasında rekabet vardır. Antibiyotik veya diğer antimikrobiyal moleküllerin oluşturduğu seçim baskıları daha az patojen ancak daha patojen olanlarla rekabet edebilecek direnç mekanizmasına sahip olmayan suşları eleyeceğinden patojen evriminde sağlık aleyhine olumsuz sonuçlar oluşturabilir (Frank, 2002). Başka bir ifade ile bazı bireylerin o anlık sağlıkları

için yapılacak bazı uygulamalar ileride daha fazla sayıda insanın sağlığını tehlikeye düşürecek sonuçlar üretebilir. Bu perspektifi dikkate almayan bir antibiyotik veya antimikrobiyal kullanımı hem sağlık açısından hem de maddi olarak ciddi olumsuzluklar getireceği artık iyi bilinmektedir.

Aşı kullanımı halen patojenlerle en etkin mücadele yöntemlerinden biridir. Ancak, hızlı evrimleşen patojenlere karşı işlevsel aşı geliştirilememektedir. Hızlı evrimleştiklerinden kısa sürelerde farklı suşlar yaygın hale gelebilmektedir (**Freeman, 2007**). Bu nedenle dönemsel olarak hangi suşlara karşı aşı geliştirileceğini bilmek önemli bir avantajdır. Yıllık olarak yaygın olabilecek grip virüsü suşları, ancak evrimsel bir yaklaşımla, sonraki dönemde seçimde avantajlı olacak suşların tahmin edilerek aşı geliştirilebilmektedir. Özet ifadesi ile evrimsel metodoloji ve yaklaşımlar patojenlerle daha etkin mücadelenin araçları olabilir.

4.5. Evrimsel sınırlamalar

Evrimsel geçmişte bir işlevi olan yapı ve fizyolojilerin, işlevsiz kalması ve artık faydalı olmaması veya modern insan anatomisi ve fizyolojisine uymaması durumu "evrimsel sınırlama" olarak tanımlanır (**Gluckman, 2009**). Kuadripedal hareketten bipedal harekete geçiş, pelvik genişlikleri, gözde fotoreseptörlerle sinir ve kan damarlarının yerleşim şekli, solunum ve gastrointestinal kanalların bağlantı şekli, apandisit gibi körelmiş organlar vb. birçok tasarım hatası veya evrimsel sınırlama bizi hastalıklara açık hale getirir. Kapsamlı bir değerlendirme için derginin aynı sayısında yer alan (**Berberoğlu, 2016**) tarafından hazırlanan metne bakınız.

4.6. Zararlı alellerin korunması ve demografik tarihin getirdikleri

Daha önce belirtildiği gibi hücre başına insan genomu 6,4/6,3 milyar baz çiftinden oluşan bir genom sahibiz ve bu hacimdeki genomun 20.000'den fazla gen kapsamaktadır (**Speicher, 2010; Korf, 2013**). Beklenen her genin vücut için olumlu bir işlevinin olmasıdır. Ancak, genlerin her zaman sağlık olarak tanımlanacak bir fenotip oluşturmadıkları veya bazılarının hastalık oluşturduğu da bir gerçektir. Hastalık lokus veya alelleri daha çok mutasyona sahip alellerdir ve insan genomunda çok sayıda genetik hastalık aleli bulunmaktadır. Akla gelecek ilk soru neden doğal seçilimin bu zararlı alelleri elemediğidir. Cevap basittir: söz konusu lokus veya alel birden fazla fenotiple ilişkilidir. Aynı alel fenotipin biri nedeniyle pozitif bir seçim baskısı altında iken diğeri nedeniyle negatif bir

seçim baskısı altındadır. İki farklı seçim baskısının oluşturduğu dengeli seçim nedeniyle alel gen havuzunda sürekli olarak korunmaktadır. Populasyon genetiği perspektifinden evrimsel bir temel kabul olarak zararlı bir alel beklenen bir frekansın üzerinde ise alelin aynı zamanda pozitif bir katkısının olduğudur.

Afrika kökenli insanlarda yaygın olan ve orak hücre anemisine neden olan resesif alel dengeleyici seçilimin klasik bir örneğidir (**Rees, 2010**). Beta-globin genindeki bir nokta mutasyon hemoglobinin daha az çözünür olmasına neden olur. Bu da sıtma etmeni parazite, kırmızı kan hücrelerinde yaşama yeteneğini belirler. Heterozigotlar (orak hücre anemisi geninin bir kopyasını taşıyanlar) sıtmaya daha az duyarlı olduklarından seçici bir avantaja sahiptirler. Ancak, homozigotlarda (mutant alelin iki kopyasını taşıyanlar) orak hücre anemisi oluşur. Hasta eritrositleri orak biçimindedir ve kan damarlarını tıkarlar. Hastalık ağır vericidir, yaşama yeteneğini zayıflatır ve beklenen ömrü kısaltır (negatif seçim). Sıtmaya direnç yönündeki seçim ile orak hücre anemisine karşı olan seçim arasındaki uzlaşma (dengeleyici seçim) alelin populasyonda kalmasını sağlar. Benzer bir uzlaşma talasemi (diğer bir hemoglobin mutasyonu) ile glukoz-6-fosfat dehidrogenaz mutasyonu arasında görülür. Kistik fibrozis için heterozigot olanlar ishale (diarrhea) ve hatta olasılıkla tüberküloza karşı dirençlidirler (KF aleli bu nedenle korunmuştur) (**Steven, 2005**).

Genetik hastalık sayısı, hasta bireylerin toplumdaki oranı, hastalığa neden olan mutasyon tipleri veya bu mutasyonların yeni veya eski olması, bu mutasyonların evrimsel süreçte pozitif ve negatif seçilime tabi olmaları, kurucu etkisi, genetik sürüklenme yaşanıp yaşanmadığı ve mutasyonları taşıyan populasyonun evrimsel göç öyküleri, yani demografik tarihi belirler. Bu nedenle genetik hastalıklar toplumdan topluma farklılıklar gösterir. Örneğin Finlandiya toplumunda diğer toplumlarda nadir olan 32 genetik hastalığın yaygın olması Finlandiya populasyonunun küçük bir kurucu populasyondan gelmiş olması nedeniyledir (**Gluckman, 2009**). Benzer bir durum Askenazi toplumu için geçerlidir. Askenazi populasyonunda kurucu etkisi nedeniyle oldukça yüksek bir frekansta bulunan CCR5-Δ32 mutasyonu HIV'e direnç sağlar (**Freeman, 2007**). Tay-Sachs hastalığı, ailesel disotonomi, Gaucher hastalığı, hemofililer, BRCA1 lokusundaki nadir mutasyonlar aynı şekilde populasyondan populasyona frekansları ve bazen hatta mutant tipleri farklı olan genetik hastalıklardır (**Speicher, 2010**). Her

toplumun genetik haritasını çıkarması genetik hastalıkların tanımlanmasını sağlayacağı gibi uygun halk sağlığı tedbirleri ve de tedavi açısından yaşamsal önemdedir.

4.7. Eşey, eşeyssel seçilim, rekabet ve sonuçları

Seçilimin sağlık ve uzun ömrü değil, üreme başarısını maksimize etmek üzere işlediği evrimsel tıbbın temel kabullerinden biridir. Bu nedenle, doğal seçilimin romantizmden çocuk yetiştirmeye kadar eşey ve ürememe ile ilgili birçok özelliği (organ ve sistemlerin yapısından fizyolojilerine ve davranışlarından kültüre kadar) inceliklerle işlediği söylemek yanlış olmaz. Üreme hem eşler arası, hem eşey içi hem de ebeveynlerle çocuklar arası anlaşmazlık, çatışma ve eziyetlerle doludur ve kaçınılmaz olarak ızdıraba yol açar (Nesse, 1994). Başka şekilde söylenirse rekabetin tam merkezinde olduğundan birçok probleme neden olur. Çok boyutlu olan bu problemleri hastalık olarak tanımlamak yerine insan doğasının bir parçası olduğunu kabul etmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Detaylı değerlendirmeler için Diamond (1997b), Nesse (1994; Bölüm 13), Gluckman (2009; Bölüm 7 ve de Bölüm 4 ve 5) bakılmasını öneriyoruz.

Homo sapiens eşeyli üreyen bir organizmadır. Eşeyssiz olarak üreyen türlerde mutasyonlar dışında verilen döller genetik klonlardır, bu nedenle nesiller genetik olarak aynıdır. Eşeyli üreme iki ayrı genotipin (insanda yumurta ve sperm) yavru bireyde birleşmesidir. Uyum gücü, yani sonraki nesle katkı, penceresinden bakılacak olursa eşeyssiz üreme daha avantajlıdır (Freeman, 2007). Çünkü eşeyssiz üremede bir bireyin verdiği tüm döller bir sonraki nesil için üremeye katılacaklardır. Ancak, eşeyli üremede ise verilen döllerin yaklaşık yarısı üreyebilecekken diğer yarısı üremeyecektir (eşey oranı yaklaşık % 50:50'dir). O halde neden eşeyli üreme evrimleşmiştir? Kapsamlı cevabın bazı başlıkları şöyledir: (i) Eşeyli üreme iki diploit genomun yarısının karışımı ile, mutasyon olmadan bile, rekombinasyonla genetik çeşitlilik sağlar ve bu farklı ortamlara adaptasyon yeteneğini artırır, (ii) mutasyonların çoğu zararlıdır ve DNA çift sarmalının birinde hasar oluştuğunda ikincisi sağlam kalacağından kalıp görevi görerek tamire olanak sağlar, (iii) konaklar parazitleri ile evrimsel silahlanma yarışı içindedir ve eşeyli üreme konağa parazitlerle başa çıkma olanağı sağlar ve (iv) immün sistemin yabancılarla mücadele için yeterli çeşitlilikte molekül oluşturmasına olanağı sağlar. Olasılıkla bunların tümü insan için geçerlidir (Nesse, 1994; Kruger, 2006; Freeman, 2007; Gluckman, 2009).

Eşeyli üreme eşeylerin varlığını ve eşeylerin varlığı ise çatışmaları veya işbirliklerini zorunlu kılar. Dawkins'in bireyler genleri sonraki nesle aktaran paketler olduğu saptamasından hareketle, çatışma veya iş birliklerinin asıl işleyişin genler düzeyinde olduğu düşünülebilir (Dawkins, 1976). İki farklı eşey halinde düzenlenen genlerin sonraki nesle aktarılma fırsatları bakımından çatışma olduğunda bireyler arasında da çatışma olacaktır. Çatışma genelde iki şekildedir: (i) çiftleşme sayısı ile üreme başarısı arasında ilişki olduğunda eşey içi (bu durumda aynı eşeyin üyeleri rekabetçi olacaktır; kavga, kur yapma, sperm rekabeti ve hatta yavru öldürme) ve (ii) iki eşeyin üreme avantajları çeliştiğinde ise eşeyler arası (belirgin eşeyssel dimorfizm ve zayıf seçilim baskısı altında olan eşeyin seçici olması). Çatışma eşeyin yatırım miktarı (madde ve enerji) ve elde ettiği döl sayısı ile ilişkilidir ve her tür için evrimsel süreçte bir üreme stratejisi şekillenir (Freeman, 2007). *Homo sapiens* için düşünüldüğünde belirtilen hususların tümünden biraz içerecek şekilde oldukça karmaşık bir üreme stratejinden söz etmek yanlış olmaz. Eşeyssel seçilimle ilişkili bu hususların yanına yaşam öyküsü de eklendiğinde karmaşıklık bir kat daha artar. Dahası bu durum sosyal yapı örüntülerinde yansır ve insan üreme biyolojisi sağlık/hastalık tanımında anatomik, fizyolojik ve psikolojik (dolayısıyla davranışsal) olmak üzere birkaç katman halinde ele alınmak durumunda kalınır (Nesse, 1994).

İnsan üreme stratejisinin atasal ve insana özgü yönlerini analiz etmek filogenetik bir bakış açısı gerektirir. İnsanın ait olduğu primatlar ve özellikle Hominoidea soy hattında birkaç bireyden oluşan bir teritoryal sosyal yapı vardır ve teritoryumda liderlik bir erkeğe aittir. Erkek ve dişi eşeyler arasında belirgin bir eşeyssel dimorfizm görülür. Ancak, *Homo sapiens*'de eşeyssel dimorfizm görülse de eşeyler arası farklılık diğer hominoidlere göre daha zayıftır. Eşeyssel dimorfizm varlığı erkek ve dişi üreme çıkarlarının çeliştiğine işaret eder. Bu durumda güçlü eşeyssel seçilim baskısı altında olan erkeklerin rekabetçi ve zayıf eşeyssel seçilim baskısı altında olan dişilerin ise seçici olması beklenir (Diamond, 1991, Diamond, 1997b). ABD'de yapılan bir araştırmada üreme aktivitelerinin maksimum olduğu 20-30 yaşlardaki cinayetlerinde aynı eşeyden bireylerin birbirini öldürme, erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak daha fazladır (eşey içi kavga) (Kruger, 2006; Gluckman, 2009). Amazon yerlilerinde kavgacı ve katillerin, olmayanlara göre daha fazla çocuğa sahip olduklarının gözlenmesi erkek kavgasının insan

eşeyssel seçilimindeki bir başka işarettir (**Freeman, 2007**). Keza, *Homo sapiens*'e en yakın olan şempanzelerde sperm rekabetine işaret edecek şekilde testis büyüklüğünün fazla olması ve bunun kısmen insanda da gözlenmesi sperm rekabetinin de payı olduğuna işarettir. Sperm rekabeti gözlenen türlerde aynı dişinin birden fazla erkekle çiftleştiğinin işaretidir (acaba aldatma eğilimi ile nasıl bir ilişki vardır?). Bu durumda baskın erkeklerin varlığı daha az rekabetçi erkeklerde erken boşalmanın üreme stratejisinin bir parçası haline gelmesi yönünde strateji değişimine yol açmış olabilir. Erken boşalma problemlerinde bunun payının olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda erken boşalma hastalık mıdır yoksa belirli koşullarda avantaj sağlayan bir farklı fenotip midir?

Bir önceki paragraf olayı erkek penceresinden ele almaktadır. Ancak dişi perspektifinden bakıldığında farklı durumlar söz konusudur. Diğer memelilerde olduğu gibi insan üreme stratejisi yavrularına besin desteği ile immünite ve fiziksel koruma sağlamak için plasenta oluşumu ve emzirmeye dayalıdır. Bu nedenle çoğu memelilerde ve özellikle insanda az sayıda ve genellikle tek fetüslü gebelikler söz konusudur. Diğer primatlarda yavru bakımı işlerinin nerede ise tamamı dişi eşey tarafından yerine getirilir (**Diamond, 1997b**). İnsan türünde uzamış bebeklik, çocukluk ve adolesan dönemlerin oluşmasına yol açan prematüre doğum (tıbbi değil evrimsel premature doğum kast edilmektedir) babanın yavru bakımına katkısını gerektirmiştir. Bu nedenle dişi, erkeği uzun süreli olarak yanında tutmaya yönelik bir fizyolojik üreme uyumu ile evrimleşmiştir. Diğer primatlarda dişi ovulasyonu ve dolayısıyla döllenmeye hazır olduğunu reklam eden işaretlere sahipken insan dışısında sadece bu işaretler yok olmamış aynı zamanda bir nevi gizlenmiştir. Bu nedenle erkeğin sürekli olarak dişinin yanında kalması ve sık sık çiftleşmesi ile üreme başarılabilir. Bu da her iki insan eşeyinin fizyolojisini ve davranışlarını diğer primatlarınkinden oldukça sapacak şekilde değişime neden olmuştur (**Diamond, 1997b**). Bunun neden olduğu çok sayıda sapma söz konusudur ve her birisini burada tartışmak olası değildir. Ancak önemli noktalardan biri yavru bakımına katılan erkeğin elindeki kaynakları manipüle etme ve kendi üreme başarısını arttırmada kullanmasıdır. Günümüzde hemen tüm kültürlerde ekonomik olanakları ve diğer fırsatları fazla olan erkeklerin dişiler tarafından tercih edilmesi rastgele bir davranış değil evrimsel bir sürecin sonucudur. Çarpıcı ifadesi ile en lüks arabaya sahip olanların tercih edilmesi kültürel değil

evrimsel geçmişte kazanılmış bir özelliktir. Bunlar erkekler için rekabetin odağını oluşturur ve çatışma üretir (**Nesse, 1994**). Keza, erkek için kendisine ait olmayan bir bebeğe bakım desteği sunması maladaptasyon olacaktır. Bu nedenle erkeğin eşinden maksimum sadakat beklemesi evrimsel bir uyumdur. Bu saptamalardan hareketle üreme stratejisinin davranışlarımız için oldukça geniş ve katmanlı bir arka plan sunduğu tıbbi araştırma ve pratikte hesaba katılması gerektirdiği kuvvetle söylenebilir.

Gizlenmiş bir dişi ovulasyonunu ve çiftleşme zamanı dişinin bir dizi olumsuzlukla karşı karşıya kalmasına yol açmıştır. Sık çiftleşme patojen bulaşma olasılığını artırır. Dişi bununla başa çıkacak mekanizmalarla evrimleşmiştir (**Diamond, 1997b**). Vajina kanallarında belirli dönemlerde ve tek yönlü sperm hareketine izin veren ve diğer dönemlerde vermeyen fibriller iyi bir örnektir. Hatta, menstruasyon patojen yükü artmış endometrimu atarak temizleme işlevi gördüğü savunulmaktadır (**Nesse, 1994**). Döllenmiş yumurtaların ancak bir kısmı rahime başarılı olarak tutunur ve diğerleri atılır. Dişi az sayıda gebelik başarabilir ve gebeliği başarılı tamamlayabilmesi gerekir. Bu nedenle dişi sağlıklı olduğu işaretlerine sahip zigotların tutunabilmesi ve olmayanların erkenden atılmasını sağlayacak adaptasyonel mekanizmalarla evrimleşmek zorunda kalmıştır (**Diamond, 1997b**). Gebelik aslında bir çatışma sürecidir. Tutunan bir zigotun varlığı dişinin genetik olarak %50 benzer olduğu bir "parazite" yatırım yapması demektir. Fetüs salgıları ile ananın fizyolojisini maksimum yararlanacak şekilde manipüle eder ve bu durum hastalık olarak tanımlanan bir dizi sorun yaratır (**Gluckman, 2009**). Hamilelik doğumla sonuçlandığında çatışma devam edecektir. Sütten kesme de bir çatışmadır (**Freeman, 2007**). Hem bebeklik hem çocukluk evresi halen ebeveyn yatırımı gerektirir ve bu durum sosyal yapı ile ilişkilenecek ana ve baba dışında bireylerin katılımını da gerektirebilir. Menopoz büyükanaların kızlarının çocuklarına bakma yoluyla sağladıkları dolaylı üreme başarısını destekleyen seçim tarafından neden olunmuş, üremenin olmadığı bir ömür artışı olarak tanımlanmaktadır (büyükana hipotezi) (**Diamond, 1997b**).

Yukarıda verilen bazı hususlar insan üreme stratejisinin insan yaşam öyküsü ile sıkı bir ilişki içerisinde evrimleştiğine işaret etmektedir. Yaşam öyküsü özelliklerinde sapmaya neden olan hususlar bir dizi fizyolojik ve psikolojik sorunun (hastalık olarak tanımlanması güç) kaynağıdır. Örneğin erkek ve dişide farklı seyir eden puberte evresi eşeyssel

olgunluğa işaret eder. Pubertenin zamanlanması gelişimsel seyir ve faktörlerden etkilenir. Günümüzde biyolojik puberte yaşı ile bir yetişkin olarak kabul edilme yaşı arasında potansiyel bir kopukluk vardır. Ergenlik problemleri biyolojik puberte ile ergen kabul edilme arasındaki makasın açılmasından kaynaklanır ve bu durum günümüzde geçmişe göre daha belirgindir (**Gluckman, 2009**).

Darwin eşeyssel seçilimin ve ilişkili özelliklerin evrimsel açıdan ayrıca anlamlı ve hacimli olduğunu düşündüğü için *Eşeyssel Seçilim ve İnsanın Türeyişi* (**Darwin, 1871**) isimli iki ciltlik bir kitap halinde sunmuştur. Eşey ve üreme ile ilişkili insanı hastalıklarla açık duruma getiren yukarıdaki kısa metin plasenta-fetüs ve fetüs-ana etkileşimlerinin ayrıntılarını, gebelik sabah bulantısını, fetüs büyüme örüntüsünü, anasal sınırlamaları, eşeyle ilişkili en yakıcı özellik olan kıskançlığı ve sosyal etkilerini, eşeyssel bozuklukları (eğer bozukluk ise), hamilelik dönemi çevrenin sonraki yaşamın ayarlarını nasıl yaptığını, doğum ve ilişkili durumları, ağlama ve koliki, eşcinsellik ve bekarlığı vb. daha birçok konuya değinmemektedir (detaylar için bakınız: Nesse, 1994; Gluckman, 2009). Metindeki ana fikir eşey ve üreme ile ilgili fenotiplerimiz esneklik gösterir ve koşullar değiştiğinde fenotipik dağılım aralığının başka bir yerde şekilleneceğini, bu fenotipik esnekliğin evrimsel temellerinin olduğunu, hastalık olarak tanımlanan durumların adaptasyonel önemlerinin olabileceğini ve bu nedenlerle hastalık/sağlık kavramının göreceli kıldığını akıldan çıkarmamak gerektiğidir.

5. Sonuç

Evrimsel kavramı Darwin'e ait olmasa da evrim bilimsel alanının Darwin'le başladığı bir genel kabuldür. *Türlerin Kökeni Üzerine* 1859'da yayınlanmış olmasına karşın 1930'lu yıllarda, Mendel yasalarının yeniden keşfinden sonra, genetik biliminin gelişimine paralel olarak, evrim yeniden ele alınmış ve bu dönemdeki evrimsel yaklaşımlar "modern sentez" olarak tanımlanmıştır. İlginç bir husus Charles Darwin'in dedesi hekim Erasmus Darwin'in evrimle ilgilenmesi, dolayısıyla evrimsel tıbbın aslında Charles Darwin'den önce olmasıdır. Dahası, C. Darwin *Türlerin Kökeni Üzerine* adlı kitabının 1872'deki 6. baskısının ön sözünde doğal seçim görüşünü bir hekim olan W. C. Wells'in (1813), farklı kıtalardaki insan popülasyonlarının neden fiziksel görünüşleri ve hastalıklara dirençleri yönünden farklı olduklarını açıklamak için doğal seçilimi kullandığını belirtmesinden esinlendiğini not eder. Bu nedenle Nesse ve Williams'ın 1990'larda başlayan çalışmaları "modern

evrimsel tıp sentezi" olarak kabul edilebilir. Aslında 1980'lerle birlikte, moleküler yöntemlerin gelişimine paralel olarak, tüm canlı bilimlerinde evrim ayrı bir sıçrama dönemi yaşar. Çünkü, "evrimsel biyoloji molekül düzeyinden toplum düzeyine kadar olan kavrayışımızı bütünleştirir, ıraksak biyolojik süreçlerin, tıbbın büyük bölümünün ilgilendiği biyoloji olan yakınsak biyolojiyi nasıl yönlendirdiğini anlamamız için bir temel sağlar (**Gluckman, 2009**)." Bu da evrimsel yaklaşımın bütünleyici özelliğini tanımlar. Doğanın bir ögesi olan insanı bunun dışında bırakmak anlamsız ve hatta aydın sorumluluğu bağlamında "suç" olacaktır. Özellikle tıp araştırmaları ve halk sağlığı planlamalarında bu bütünleyici perspektifin uygulanmasının nasıl sonuçlar üreteceği tahminini hekimlere bırakıyoruz.

Bu metni tıbbi pratikle ilgili bir öneri ile tamamlıyoruz. Tıbbi anemnez için şu hususları içerecek yeni bir formun geliştirilmesi anlamlı olacaktır. (i) Hastanın/topluluğun çevresinin nasıl değiştiği (hominin kladının öyküsüne uzanacak şekilde), (ii) toplumsal öncülerin öyküsü (genetik, sürüklenme, izolasyon ve göç bilgilerini tahmin edecek şekilde), (iii) bireyin ait olduğu sosyal ağ ve grubun şartları, (iv) toplumun kültürel evrimi, gelenekleri, inançları, adetleri ve davranışları, (v) bireyin yaşam şekli, (vi) besin, beslenme ve enerji dengesi ve (vii) diğer çevresel etkileşimler.

Kaynaklar

- Başbüyük, H.H.** (2016) *Filogeni ve Tıp. Toplum ve Hekim*, 31 (4): 288-94
- Beja-Pereira, A., ve ark.** (2003) *Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. Nature Genetics*, 35: 311 - 313.
- Berberoğlu, M.** (2016a) *Endokrin-Metabolik Hastalıklar ve Evrimsel Tıp (Diabetes Mellitus). Toplum ve Hekim* (baskıda).
- Berberoğlu, M.** (2016b) *Bedenimizdeki Tuhaflıklar. Toplum ve Hekim*, 31 (4): 317-19.
- Coolidge, F.L., Wynn, T.** (2009). *The rise of homo sapiens: the evolution of modern thinking. Sussex: Wiley-Blackwell.*
- Darwin, C.** (1859). *On the origin of species* (6th ed., 1872). London: John Murray.
- Darwin, C.** (1871) *The descent of man and selection in relation to sex. London: John Murray.*
- Dawkins, R.** (1976). *The selfish gene. London: Oxford University Press.*
- De Leon, M.S.P. ve ark.** (2008) *Neanderthal brain size at birth provides insights into the evolution of human life history. Proceeding of National Academy of Sciences USA* 105(37): 13764-13768.
- Diamond, J.** (1991) *Üçüncü şempanze: İnsan türünün evrimi ve geleceği, Alfa Yayınları (The third chimpanzee: The evolution and the future of the human animal/Türkçe çeviri, Tarhan, Ç. 2013).*

- Diamond, J.** (1997a) *Tüfek, mikrop ve çelik: İnsan topluluklarının yazgıları, Tübitak yayınları (Guns, germs, and steel: The fates of human societies /Türkçe Çeviri, İnce, Ü. 2016).*
- Diamond, J.M.** (1997b) *Why sex is fun? The evolution of human sexuality.* New York: The Basic Books.
- Dobzhansky, T.** (1973) *Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.* *American Biology Teacher* 35(3): 125–129.
- Dunbar, R.** (2008) *Why humans aren't just great apes: humans and the social brain.* *British Academy Review* 11: 15-17.
- Durukan B.** (2016) *Kalbin Evrimi ve Kalp Damar Hastalıkları. Toplum ve Hekim, (baskıda).*
- Dybas, C. L.** (2007) *Evolutionary biology and human health.* *BioScience* 57(9):729-734.
- Emre, S.** (2016) *Görmenin Evrimi ve Göz Hastalıkları. Toplum ve Hekim (baskıda).*
- Enattah, N.S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J.D., Peltonen, L., Järvelä, I.** (2002). *Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia.* *Nature Genetics* 30(2): 233–237.
- Frank, S.A.** (2002) *Immunology and the evolution of infectious disease.* Princeton University Press.
- Freeman, S., Herron, J.C.** (2007) *Evrimsel Analiz, Ankara: Palme Yayıncılık (Evolutionary Analysis, dördüncü baskıdan çeviri/ Çıplak, B., Başbüyük, H.H., Karaytuğ, S. Gündüz, İ. 2009).*
- Gilbert, S.F.** (2000) *Developmental Biology (6th ed.).* Sunderland: Sinauer Assoc.
- Gluckman, P., Beedle, A., Hanson, M.** (2009) *Evrimsel tıbbın ilkeleri, Ankara: Palme Yayıncılık (Principles of Evolutionary Medicine, birinci baskıdan çeviri/ Çıplak, B., Başkurt, O.K. & Uysal H. 2012).*
- Gould, S.J.** (1977) *Darwin ve Sonrası - Doğa Tarihi Üzerine Düşünceler, Say Yayınları (Ever since Darwin: Reflections in natural history/Türkçeye çevri, Temürcü, C. 2013).*
- Greaves, M.** (2007) *Darwinian Medicine: a case for cancer.* *Nature review* 7: 213-221.
- Ingram, C.J., Mulcare, C.A., Itan, Y., Thomas, M.G. Swallow, D.M.** (2009) *Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence.* *Human Genetics* 124(6): 579–91.
- Kaya, S.** (2016) *Kanser ve Evrimsel Tıp. Toplum ve Hekim* 31 (4): 299-306
- Keller, M. P., B.A. Seifried, P. F. Chance.** (1999). *Molecular evolution of the CMT1A-REP region: A human- and chimpanzee-specific repeat.* *Molecular Biology and Evolution* 16: 1019–1026.
- Kirchengast, S.** (2014) *Physical inactivity from the viewpoint of evolutionary medicine.* *Sports* 2: 34-50.
- Klug, W.S., Cummings, M.R., Spencer, C.** (2006) *Genetik kavramlar (6th ed.), Ankara: Palme Yayınevi (Concept of genetics, Türkçe çeviri/ Öner, C. 2008).*
- Korf, B.R., Irons, M.B.** (2013) *Human genetics and genomics (4th ed.).* New Jersey: Wiley-Blackwell.
- Kruger, D.J., Nesse, R.M.** (2006) *An evolutionary life-history framework for understanding sex differences in human mortality rates.* *Human nature* 17: 74–97.
- Méthot, P.-O.** (2011) *Research traditions and evolutionary explanations in medicine.* *Theoretical medical biotechnology* 32: 75–90.
- Morris, D.** (1996) *The human zoo.* USA: Kodansha America, Inc..
- Nesse, R.M.** (1999) *Testing evolutionary hypotheses about mental disorders, in S. C. Stearns (Ed.) Evolution in health and disease.* London: Oxford University Press.
- Nesse, R.M.** (2005) *Natural selection and the regulation of defenses: A signal detection analysis of the smoke detector principle.* *Evolution of Human Behavior* 26:88–105.
- Nesse, R.M.** (2006) *Darwinian medicine and mental disorders.* *International Congress Series, 1296: 83– 94.*
- Nesse, R.M., Stearns, S.C.** (2008) *The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health.* *Evolutionary applications* 1: 28–48.
- Nesse, R.M., Williams, G.C.** (1994). *Neden hastalanırsınız, Ankara: Palme Yayıncılık (Why we get sick, Türkçe çeviri/ Emre, S. & Çıplak, B.).*
- Nishikimi, M., Fukuyama, R., Minoshima, S., Shimizu, N., Yaği, K.** (1994). *Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man.* *The Journal of Biological Chemistry* 269(18): 13685–13688.
- Ogu, C.C., Pharm, D., Maxa J.L.** (2000) *RPH drug interactions due to cytochrome P450.* *BUMC Proceedings* 13: 421–423.
- Ortiz-Ospina, E., Roser, M.** (2016) *World population growth.* Published online at OurWorldInData.org. Erişim tarihi Haziran 2016: <https://ourworldindata.org/world-population-growth>.
- Özsoy, E.D.** (2016) *Evrimsel Biyoloji Temel Kavramları: İnsan. Toplum ve Hekim (baskıda).*
- Pough, F.H., Heiser, J.B. & McFarland, W.N.** (2005) *Vertebrate life (5th ed.).* New Jersey: Printice Hall.
- Rees, D.C., Williams, T.N., Gladwin, M.T.** (2010) *Sickle-cell disease.* *Lancet* 376 (9757): 2018–2031.
- Salomao, M., An, X., Guo, X., Gratzner W.B., Mohandas, N., Baines, A.J.** (2006) *Mammalian I-spectrin is a neofunctionalized polypeptide adapted to small highly deformable erythrocytes.* *Proceeding of National Academy of Sciences USA* 103(3): 643–648.
- Samson, M., ve ark.** (1996) *Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene.* *Nature* 382: 722–725.
- Schoenemann, P.T.** (2006) *Evolution of the size and functional areas of the human brain.* *Annual Review of Anthropology* 35: 379–406.
- Speicher, M.R., Motulsky, A.G., Antonarakis, S.E.** (2010) *Vogel and Motulsky's human genetics.* Berlin: Springer-Verlag.
- Stearns, S.C.** (2012) *Evolutionary medicine: its scope, interest and potential.* *Proceeding of the Royal Society B* 279: 4305–4321.
- Stearns, S.C., Nesse, R.M., Govindaraju, D.R., Ellison, P.T.** (2010) *Evolutionary perspectives on health and medicine.* *Proceeding of National Academy of Sciences* 107(suppl. 1) 1691–1695.
- Steven, M., Rowe, M.D., Stacey Miller, B.S., Eric, J., Sorscher, M.D.** (2005) *Cystic fibrosis.* *The New England Journal of Medicine* 352:1992-2001.
- Varki, A.** (2012) *Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution.* *Journal of molecular medicine*, 90: 481–494.
- Walker, F.O.** (2007) *Huntington's disease.* *Lancet* 369: 218–228.
- Zampieri, F.** (2009) *Medicine, evolution, and natural selection: An historical overview.* *The quarterly review of biology* 84(4): 333-355.
- Zollikofer, C.P.E., de León, M.S.P.** (2010) *The evolution of hominin ontogenies.* *Seminars in Cell & Developmental Biology* 21: 441–452.