

Bölüm 3

Psikonöroimmünoloji: Deney Boyutu

Çeviri: Dr. Cüneyt TAMAM

Özet

Elimizde giderek artan sayıda kanıt deneyimin, yani bir kişinin yaşamı boyunca edindiği duyu edimlere ait bilgisinin, temel biyolojik karşılığı olduğunu netleştirmiştir. Deneyim, endokrin, bağışıklık ve sinir sistemi dahil tüm uyumcul sistemleri etkilemekte ve sadece organizmanın sağlıklı halde kalmasında esansiyel bir etmen olarak kalmakla yetinmeyip bozuk işlevli niteliklerin gelişmesinde de etkili olmaktadır. Mamafî deneyim çoğu kez am-prik yaklaşımlarda göz ardı edilir. Böylece de kişinin yaşam öyküsünü etkileyen çeşitli, karmaşık ilişkiler ihmal edilmiş olur. Bu tür bir ihmal, davranış nitelikleri ile ilintili olarak zihin, beden ve ortam arasında nasıl narin ve dinamik etkileşim bulunduğunu anlamaya çalışan bir bilim dalı olan psikonöroimmünoloji için yıkıcı etkiye sahiptir. Bu bölümde, biyoloji ve tıpta kazanılmış deneyimlerin katkısının nasıl iyi bir açıklama getirdiğine dair önermeler gözden geçirilecek ve çok daha özgül olarak psikonöroimmünoloji alanında anlamlı ve konuyla ilgili açıklamalar eldesi için deneyimden sağlanan bilginin gerektiğine dair önermeler ele alınacaktır.

Anahtar sözcükler Deneyim, Mikrobiyom, Umwelt, Gelişme, Evrim, İşlev

1 Giriş

Sinir, bağışıklık ve endokrin sistemlerinin, dış uyartılarla birlikte nasıl birbirleri ile sıkı ilişki gösterdikleri 1980'ler öncesinde bu kadar çok öne çıkartılmamıştır. Bilim çalışanları bu tarihlere kadar hala bu üç uyumcul sistemin içsel çalışmalarını aydınlatma ile meşgul olurken ender olarak bunların arasındaki çapraz bağlantıları dikkate almıştır. Oysa böyle bir tümleştirici çabanın ne kadar ödüllendirici olacağı 1981'de Psikonöroimmünoloji adlı eserin yazılması ile açığa çıkmıştır [1]. Robert Ader tarafından yayınlanmış olan kitap yeni ortaya çıkan bu alana ait bir yayın taramaları güldestesi olup göz kamaştıran ve fakat aynı zamanda tartışmalara da yol açan bir okuma sağlamıştır.

Kitabın önsözünde Robert A. Good [2] bütünleştirici çabalar için bir araştırma yol haritası çizmiş olup bu haritanın şunları içermesi gerektiğini belirtmektedir:

Sorun hala sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi gibi bu üç büyük ağın nasıl birbirleri ile etkileştikleri olup bu etkileşimleri kesin nicel terimlerle anladığımız zaman bunları nasıl öngörü ve denetlemede kullanacağımızı öğrenmektir ([2], sf. xix).

Bunun hemen ardından yayınlanan Bulaşıcı hastalıklarda psikososyal faktörler adlı makalelerinde S.Michael Plaut ve Stanford B.Friedman [3] bir ekleme yaparak kişinin deneyimlediği çeşitli psikososyal faktörlerin dışarıdan gelen tehditleri nasıl modifikasyona uğratabildiğinin anlaşılması için psikonöroimmünolojiye gereksinim olduğunu bildirmişlerdir. Bu yazarlar bu görüşlerini çoğu kez gözlenen bir olay olan, belli bir enfeksiyon ajanı ile enfekte edilen bütün bireylerin hastalığa tutulmadığını anımsatmış ve enfeksiyon ajanı ile bağışıklık sistemi arasındaki savaşın patogeneze "bazı daha fazla etmenlerin" katılıyor olabileceğini vurgulamışlardır. Bu yazarlar hastalığın sonucu üzerine etkisi olan bir olayın ne anlam taşıdığını yaptıkları insan çalışmalarının sonucuna göre ifade etmişler ve şu öneride bulunmuşlardır:

Burada sorulacak soru belli bir hastalığın patojen bir ajan veya psikososyal faktörler tarafından yaratılıp yaratılmadığı değil, bunun yerine hastalığın hangi ölçü dahilinde hastanın yaşam öyküsü, sahip olduğu nitelikler ve organizmanın içinde bulunduğu ortamda yer alan çeşitli faktörlerin her biri ile ne ölçüde ilişkili olabileceğidir ([3], p. 7)

Bu iki yazar bu önermeleri ile araştırmaların odağını değiştirmiş olup artık bilim çalışanları kişilerin neden bir hastalığa yatkın olduklarını araştırmaya değil, aynı zamanda kişilerin neden hastalığa dirençli olduklarını da araştırılması gereğine dikkat çekmişlerdir. Enfeksiyon ajanları ile psikolojik stres yaratıcıların hastalık yapmada yeterli olduğuna dair "kabul edilen görüş" şimdi yerini, hastalığın nedenini anlamak için çok daha kapsamlı ve disiplinlerarası bir anlayış gerektiği kavramına bırakmıştır.

Plaut ve Friedman tarafından ortaya atılan itiraz, yani olayı açıklayacak bir çatıya insan organizmasının yaşam öyküsünün de dahil edilmesine gereksinim duyulması şeklindedir. Bu iki araştırmacı bu amaçla, yaşam öyküsüne sadece bilimsel bakış açısı ile değil aynı zamanda kişinin kendi bakış açısından da yaklaşılması gerektiğini yani, hastalığa yatkınlık gösteren kişi ile bu kişinin uyumcul sistemlerinin olayı presipite eden durumlara nasıl yaklaştığının da araştırılması gerektiğini söylemektedir. Bu da gerçekten çok zor bir görevdir zira bu yazarlar bilime, bilimin verebileceğinden daha fazlasını sormakta olup bunun nedeni de bilimin gerçekte "genelleme kargaşası" içinde boğulurken kendisinden "belli bir olguya yönelik" bilgi istenmesidir ([4], p. 18).

Bu fikir, bilimsel yayınların ikilemleri kullanılarak açıklanabilir. Editörler, olguların çeşitli denetlenmemiş ve denetlenemez etkilere açık olması ve bunun sonucu olarak bireysel sonuçlardan genellemeye gitmedeki istikrarsızlık nedeniyle bir yandan bu tür "tek olgu raporlarını" yayınlamakta pek gönüllü değil iken öte yandan, o tür

çalışmaların sıkıca denetlenebilmesi ve dolayısı ile genelleştirilebilmesi nedeniyle gruba-dayalı araştırmaları yayınlamayı desteklerler. Öte yandan yayımcıların çok iyi bildiği bir husus gruba-dayalı araştırma sonuçlarında olguların önemli bir niteliği eksik kalmaktadır. Olguların bireysel nitelikleri ve buna ilişkin parametreler ender olarak sonuç ile ilişkilidir ve bunların gruba-dayalı araştırmalarda kullanılması halinde çalışmanın deneysel boyutu ve temsil ettikleri ileri derecede kişileştirilmiş veri ile bağlantısı kopacaktır.

Bilimin deneysel boyutun önemini takdir etmesi ve deneysel parametreleri örneğin boşanma, bir eşin ölümü veya ciddi bir hastalığa yakalanma gibi yaşamdaki büyük olaylar şeklinde araştırmaya dahil etmeye çabalaması çoğu kez görevin başarısızlığı ile sonuçlanır. Kritik bir yayın taramasında ifade edildiği gibi, bireyler bir yaşam olayına ender olarak aynı anlamı yüklerler [5]. Farklı bireyler aynı olayı farklı şekilde yorumlar ve bu farklı yorumlama o kişinin psikoendokrinolojik olarak nasıl yanıt vereceğini belirler. Bir olayın, gruba-dayalı araştırmaların temeli olan “nesnel” olma niteliği dolayısı ile artık kesin anlamda nesnel olmayıp her bir farklı katılımcı tarafından idiosinkratik tarzda yorumlanmaktadır.

Grup niteliklerinin bilinmesi oldukça bilgi verici ise de tek tek kişileri tanımada yetersiz kalır ve dolayısı ile bilimin organizmanın “özel” yanıtlarının da ele alınmasına izin verecek bir kurama gereksinimi vardır. Öte yandan bu durum bilimin öznel hale dönüşmesini ve dolayısı ile “her şeye uyar” hale gelmesini gerektirmez. Bilimin soncul görevi doğanın ve keza bireysel deneyimin nesnel bir tablosunu çizmektir. Dolayısı ile bu amacın gerçekleşmesi için bilimin kişisel deneyimleri de sağlıklı bir zeminde ele alması gerekir. Deneyimin öznel ele alınışı, bireyin kendi davranışı için önemli olsa dahi, en azından gerçekleştiği an için bilimsel ilgi alanı dışında kalmaktadır.

Aşağıdaki bölümde, Plaut ve Friedman tarafından ortaya konulan sorunu açmaktayım. Bunu yaparken birey ve toplum arasındaki ikilemi dürtükleyecek ve bunun, dışarıdan bakan bir gözlemcinin nesnel bakış açısı ile olayı yaşayan kişinin öznel bakış açısına nasıl uyarlanacağını araştıracağım. Bağırsaklarımızdaki mikrop toplulukları gibi kişinin içinde olduğu ortamın taşıdığı önem de tıpkı kişinin yaşamı boyunca ortamdaki gelen uyarıları yorumlamada oynadığı öznel rol gibi ele alınacaktır. Böyle bir düşünce zincirinin psikonöroimmünolojinin karşılaştığı sorunların karmaşıklığını ortaya koyması umut edilir.

2 Algılamanın Anlamı

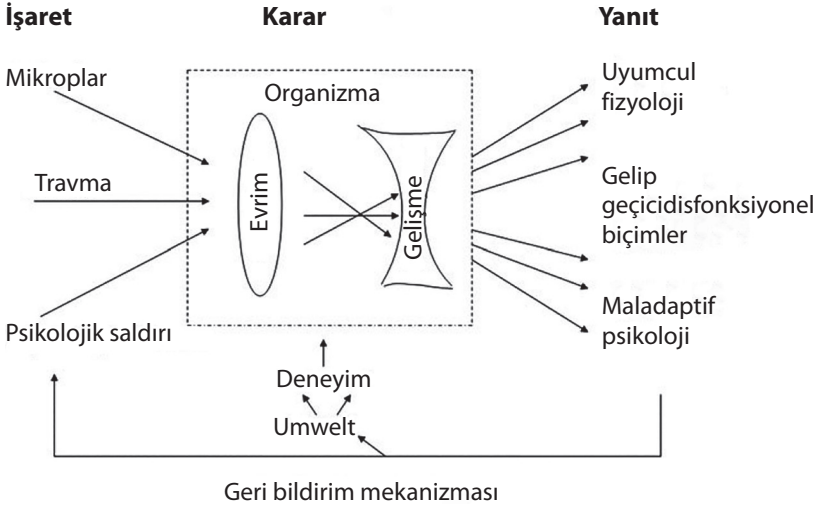
Kişisel deneyimlerin nesnel hale çevrilmesinde iyi bir başlangıç noktası, bireysel organizmanın doğa ile ilişkisini konusunda çalışan Estonya’lı zoolog Jakob von Uexküll’ün (1864–1944) çalışmalarında bulunabilir. Uexküll organizmaya güncel bakış açıları ile yaklaştı-

ğında hayvanların dünyası hakkındaki bilgisi ile (yani, içinde yaşadığı ortam ile anlamlı şekilde etkileşen aktif bir organizma bilgisi ile) bu bilginin bilimsel olarak kuramlaştırılması (yani bir hayvanın belli bir ortama karşı davranışının mekanik olarak uyum sağladığı) arasında bir uyumsuzluğun varlığını görmüştür. Bu uyumsuzluğu düzeltmek için yeni bir biyoloji kurmuş ve bu biyolojide hayvanın bakış açısını da olaya dahil etmiştir [6]. Keza bunu yaparken, algının önemini de vurgulamak gereğine ulaşmıştır. Bunu yaptığı zaman gördüğü şey, hayvanın algısı perspektifinden bakıldığında bu algının alınan girdilerin pasif olarak bilgi haline çevrilmesi olmadığı, bunun yerine alınan işaretlerin hayvanın daha önceki deneyimleri tarafından anlamlandırılmasını içeren aktif bir yorum olduğudur.

Hayvanları, iletişim becerisi olan gelişimsel yapılar olarak betimleyince Uexküll, ortamdan gelen uyartıların farklı hayvan türlerinde eşdeğer önem taşımadığını da fark etmiştir. Buna dayanarak hayvanın içinde olduğu ortam yani fiziksel çevre ile hayvanın umwelt'i, yani "aynı türe mensup hayvanlar anlayabilirken diğer türlerin anlayamayacağı bir işaret veya simge içeren" anlam-yüklü bir yapı arasında fark bulunduğunu ortaya çıkartmıştır ([7], sf 77). Dolayısı ile aynı ortamı paylaşıyor olsalar bile farklı türlere mensup hayvanların farklı umwelt'lere sahip olması bunların aynı ortamı farklı deneyimlemesine neden olabilecektir.

Hayvanın bakış açısını vurgulayan Uexküll şaşırtıcı bir görüşe erişmiştir: çevresel işaretler hayvana daha erişmeden önce anlam sahibidirler. Bunun nasıl olduğunu anlayabilmek için organizmalar ve ortamları arasındaki kenetlenmelerin iki ayrı zaman boyutu üzerinde gösterdikleri aktivitelerden doğduğunu, bu iki ayrı zaman boyutundan bir tanesinin o türün algı becerisinin şekillendiği evrimsel öykü, diğerinin ise bireyin kendi gelişim öyküsü sırasında aynı algılama becerilerinin dıştan gelen girdilerle kurgulandığı süreçtir. Yani umwelt'in algılanması, oldukça stereotipik davranış kalıbı yaratan filogenetik bir bileşen ile her bir organizmanın içinde olduğu gerçek ortama verdiği davranışı özgüleme ve biçimlendirmede kullandığı ontogenetik bileşene sahiptir (Şekil 1) [8].

Uexküll'ün başlangıçta etolog Konrad Lorenz ve insan deneyimi filozofu Martin Heidegger dahil birçok takipçisi olmuş ise de yaptığı çalışmada dirimsel duygular bulunmakta olup bu nedenle bilim dışı kabul edilmiştir. Kendisinin hayvan algısı ve davranışının nitel yönleri üzerine yaptığı vurgulama kısa sürede yerini daha nicel ve matematiksel kuramlara bırakmış ve organizmanın ortam ile algısal kenetlenmesine ilişkin araştırmalar böylece ortama yöneltılmıştir. Öte yandan bu durum 1970'lerde büyük ölçüde değişmiş olup bu tarihlerde Uexküll'ün fikirleri biyosemiyotik alanının doğuşu ile yeniden yaşama dönmüş [9], ve araştırmalarını benzer tümleştirici yollar üzerinde yeniden düzenlemeye başlayan salt nörofizyologlar ve immünologlar değil diğerleri de konuya tekrar girmişlerdir. Bireyin aynı anda yitiminden kaçınan daha evrensel araştırmaların



Şekil 1 Her birey türün evrimi boyunca kazanılmış uyumcul süreçler ile kendi gelişmesi sırasında yarattığı uyumcul süreçlerin ürünüdür. Bu iki uyumcul süreç her bir organizmada birbirleriyle tümleşir. Dışbükey mercekle organizmanın evrimsel kaynaklarını simgelemek ve genetik mirasını kapsamaktadır. Aksine, içbükey mercekle organizmanın epigenetik yakalanma ve merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve endokrin sistemi ağlarını kapsayan, gelişmesi sırasında biçimlendirdiği kaynakları göstermektedir. Umwelt, deneyimlerin içinde etki yaptığı bütünlüğü oluşturur. Bu sistemlerin organizma içinde nasıl tümleştiğine bağlı olarak alınan yanıt işlevsel veya disfonksiyonel olacaktır. Ve, organizmanın verdiği yanıtlar daha sonra verilen yanıtlar için birçok şekilde yol gösterici olduğundan bu yanıtlar hem umwelt ve hem aynı veya farklı tehditlere daha sonra verilecek yanıtları değiştirmek üzere geri bildirim olarak etki yapar şekilde çizilmiştir.

eldesi için çaba gösterme psikonöroimmünolojinin dünyanın biyo-semiyotik olarak görünümü ile tümleştirilmesi yolunda epey verimli olmuştur. Fakat insanların diğer hayvanlardan birçok yönden farklı olması nedeniyle Uexküll'ün kullandığı yolun özgül insan alanı ve durumuna uyarlanması gerek vardır.

3 İnsanda Umwelt

Diğer memeliler ve primatlarla karşılaştırıldığında insanlar birçok yönden farklılaşırlar. İnsanda yaşam öyküsü, ayrıcalıklı olarak çok uzun sürmesi, juvenil bağımlılık süresinin uzun oluşu ve üremenin yaşlı poströprodüktif kadınlar ve erkekler tarafından desteklenmesi ile diğerlerinden ayrılır [10]. Primatlar hariç diğer hayvanların aksine insanlarda, bunların deneyim kazanmasına ve içsel fizyolojik olayları yorumlamasına izin veren özgül beyin yapıları da bulunmaktadır [11]. Ağrı, hareket, bulantı, susama veya açlık tarzında olabilen bu olaylar bilince eriştiğinde kişiye kendi bedeni hakkında öznel bir deneyim kazandırır. Dolayısı ile bu yapıdaki değişiklikler farklı kişilerde belli bir durum sonucu kazanılan deneyimde geniş değişiklikler olmasını kısmen açıklayabilir [12].

İnsanlar özgün psikolojik niteliklere sahip olmakla da farklılaşmakta olup bunların arasında sofistike simgesel çatılar yaratma, deneyimleri için metaforik kavramlar geliştirme, hayal kurma yardımı ile modeller ve kategoriler yaratma gibi kendini ifade etme becerisine sahiptir. Yani insan kendi dünyası ile meşgul olurken yaratıcı bir elemana sahiptir veya beyinleri “gerçekle birlikte giden bir fantezi” yaratır ([13], sf. 111). Ve istisnai olarak, (birey için gerçek’ler uygunsuz bulunduğu) insanlar aynı gerçeği, inşa etme denilen bir olayla baştan aşağıya değiştirme becerisine de sahiptir. [14]. Yani insan’ın umwelt’i sadece ekolojik her yandan aynı zamanda kültürel’dir [15]. Ve kültür insan umwelt’inin önemli bir bölümü olduğundan kültüre ait kalıntıların seçici bir kuvvet olarak etki yapmasını beklemek şaşırtıcı olmayacak ve yeterince güçlü etki yapan bu kalıntıların genomu bile değiştirecek bir güce erişmesi beklenilebilir [16]. Aynı yolu izleyerek, algı ve düşünme süreçlerindeki değişiklikler beyin üzerine geri bildirim etkisi yapacak ve bu yolla algılama, eylem ve duygu denetimi olaylarına (sözcük olarak zihini oluşturan bileşenler) katılan nörofizyolojik ve nörokimyasal etkinlikleri değiştirecektir [17].

İnsanda deneyimler sadece dünyanın ne olduğu tarafından belirlenmez, kişinin bizzat kendisi de bilgi edinme, seçme, yorumlama ve bilgiyi örgütleme becerileri ile kazandığı deneyimi biçimlendirir. Kültür ise kuşaklar boyunca insanlar tarafından birlikte biçimlendirildiği için insan organizması daima ve hiçbir istisna olmadan, bireysel amaçlar ve keza kişiler arası ilişkiler yönünden içinde soy-geçmişi ve biyografisi iç içe geçmiş bir canlı bedendir. İnsanlar anlamlandırmayı diğer insanlarla birlikte yaratıp aktarırken her birey kazandığı bir deneyimi, aynı kültür dairesi veya toplum içinde olsalar bile “diğer kişilerle” sadece kısmen örtüşen kendi özgün bakış açısı ile yorumlayacaktır. Bu tür bir etkileşim, bilimsel metodoloji bu elementleri çalışma ve dolayısı ile bilimden dışlasa dahi gerçekte ortadan kalkmış olmaz [18].

Bilim, deneyimi dikkate almayarak aynı zamanda kültürün insan edinimi üzerine olan etkisini de dikkate almamaktadır. Bir hal’in anlamı güçlü kültürel bağlara sahip olduğundan (zira bir kültürde üzücü kabul edilen bir olay bir diğerinde kaale bile alınmayabilir), psikonöroimmünolojik gelişme ve işlevdeki değişkenliğe kültürün büyük bir katkıda bulunmasını beklemek için elimizde yeterli neden bulunmaktadır. Psikonöroimmünolojik çalışmalarda Batılı, Eğitilmiş, Sanayileşmiş, Zengin ve Demokrat (WEIRD) toplumlara mensup görece homojen grupların kullanılma alışkanlığı bu seçim nedeniyle insan topluluklarındaki değişkenliğin anlaşılma şansını daha başlangıçtan etkin şekilde önlemektedir [19]. Keza bu WEIRD kişiler, tüm insanlık için genelleştirilebilecek veriler için temsil edici üyeler arasında bu temsile en az layık olan bireyler olarak kabul edilmesini telkin eden çok sayıda neden bulunmaktadır.

4 Açıklayıcı Boşluğun Yeniden İnşaası

İnsanlar dünyaya doğal seçilmiş kopyalama mekanizmaları ile gelir. Bu mekanizmalar evrimsel ön-kosullara sahip olduğu için de bilimin bir görevi bu ön-kosullamaların kişinin *umwelt*'i gerçek anlamda algılamasına olumsuz etki yapıp yapmadığını sormaktır. Bu iki nedene bağlı olarak önem taşır. Bunlardan ilki, insanları anlamayı amaçlayan bir bilimin insanların dünyayı nasıl deneyimlediğini bilmek zorunda olması, ikincisi ise, dünyayı anlamayı amaçlayan bir bilimin bilgi edinme sürecinde bilimin ne rol oynadığı hakkında bir fikir sahibi olmasıdır. Tam da bu tür önyargı ve ön-kabuller araştırmacıya fenomenolojik gelenek içinde gereken kritik dikkati sağlar [20] ve dolayısı ile bu kişilerin yaptığı araştırmalar birçok yönden Uexküllüyan geneneği destekler.

Fenomenoloji geleneği insanın deneyim boyutunu anlamak ve böylece bunu araştırmaya dahil edebilmek için büyük bir çaba harcamıştır. Fenomenologların gördükleri gibi, her biyolojik birim *umwelt*'te *birinci-elden* erişmektedir. İnsanlar için bu ise anlamlandırma ve duygularla zenginleşmiş bildikleri dünyadır. Her kişi, dış tehditlere anlamlı bir şekilde yanıt vermek için kendisine yardımcı olacak geniş bir tarihi bilgiye erişme şansına sahiptir. Her kuşağın bilgisi farklı olup bilgi de dünyanın farklı bölgelerinde farklılık gösterir. Dolayısı ile bu bilgi uzay-zaman ile sınırlandırılmıştır.

Fakat insanlar gerçek zaman ve mekanla ilgisi olmayan bilgiye de erişebilmektedirler. Bu tür değerli bilgilerin eldesi için kişiler, dünyaya ait *birinci-elden* bilgilerini "parantez" içine almak zorundadır. Bu amaçla Tanrı-benzeri bir perspektif almak yani var olmayan bir yerden bakan bir gözlemci olma zorundadırlar. Bilimin temel bakışı olan *üçüncü-elden* bakış ise kolayca kazanılamaz. Gerçek bilgi amacına erişmek için bilim adamları, çıkarsız, duygusuz ve nötral gözlemciler olarak davranmak zorundadır ve dolayısı ile kendi doğmalık algıcıl becerilerini denetim altına alabilmek için uzun ve çetin bir eğitimden geçerler. Bu oldukça sorunlu bir görev olup gerçekleşmesi için gelişimleri sırasında öğrendikleri bazı ön-kabulleri silmeleri gerekir.

Üçüncü-kişi bakış açısına sahip olmanın derecesi bilimler arasında geniş çapta değişiklik gösterir. Matematik ve mantıkla uğraşanlar konularını gerçekten "çıkar gözetmeden" ele alma konusunda eğitilebilirlerken asıl sorun biyologlar, sosyal bilimciler ve hümanistlerin aynı düzeyde mükemmeliyete erişip erişemeyecekleridir. Ve basit bir gerekçe nedeniyle (insan dahil biyolojik birimler) bunlar tarihsel olarak konuşlanmış olup kendilerinin ne olup ne olmadığını belirleyen bir geçmişe sahiptirler. Sinir, bağışıklık ve endokrin sistemler dahil biyolojik yapıların tarihsel bir geçmişleri vardır ve bu geçmiş bunların evrenselleşme iddiasındaki bir bilimin yaptığı bir araştırmadan sıyrılmasına imkan vermezken bilimin tarihsel boyutu daha kesin şekilde dahil etmesi halinde bunlar hakkında ve bunların ne olmadıkları hakkında kesin kararlara erişilebilir.

Bilimin özellikle bilgi ile cehalet arasındaki sınır çizgisini sürekli iten yeni kavram ve araştırma teknolojilerini aralıksız geliştirmesi nedeniyle çetin bir görev olsa açıkça görüleceği gibi, en azından şu an için bilimin bir kişinin en derinde yatan deneyimlerine erişmesi olanaksızdır. Bilim örneğin büyük yaşam olaylarının genel etkilerini araştırabilmekte ve fakat bir kişinin boşanma veya sevilen bir kişiyi yitirme deneyimini kişiye özgün şekilde saptayamamaktadır. Dolayısı ile görüldüğü kadarı ile, bilimsel araştırmalarda kullanılabilen *kamuya açık* birinci elden perspektif ile bu araştırmalarda kullanılamayan *özel* birinci-elden perspektif arasında analitik bir ayırım yapılması gerekmektedir. Özel perspektif ister bir insana ister bir algılama sistemine ait olsun her birey için özgül niteliktedir. Ve bu nedenden ötürü genelleştirilemez yani bilim alanının dışında yer alır. Öte yandan, kamusal birinci-elden perspektife dışarıdan erişilebilir. Bu perspektif belli bir tür için özgül olan algılama karakterlerini kapsar ve bu hali ile hayvanın *umwelt*'i ile birlikte yer alır.

Kamu birinci-elden perspektif genetik, çevresel ve gelişmeye yönelik araştırmalarla açıklanabilirken özel birinci elden perspektif deneyim boyutuna sahiptir ve bu nedenle bilimsel araştırmada erişilemez. Böyle bir deneyim standardize edilmiş yorumlara konu olamaz; hemen daima bir kişi için özel ve özgün bir deneyimdir. Dolayısı ile bilimin açıklayabildiği bir alan ile bunu yapamadığı bir alan arasında bir boşluk bulunmakta olup bu boşluğun doğrudan nedeni bir kişide kamusal ve özel perspektifler arasında bulunan aralıktır. Mamafı, bu ikisi arasındaki çizginin nereden çekilmesi gerektiği bilimin ne söylemek istediğine bağlıdır. Açıklayıcı boşluğun daha kesin çizilmesi gerekirse de şu an için buna giden yol henüz karanlıktır.

5 İlişkiler: Tüm Yol Boyunca

Genom araştırma projesinden sağlanan en ilginç bilgilerin bir bölümü insanın içinde olduğu ortam ve bizzat kendisi ile olan ilişkilerine yeni bakış açıları getirmesi olmuştur. Bu çalışmalar sadece zengin amprik ürünler eldesi sağlayan dizgilime çabaları olmayıp farklı analitik perspektiflerin önemini de aydınlatmıştır. Bu ikinci grubun olasılıkla en belirgin olduğu yer konak ve mikropları arasındaki ilişkilerin anlaşılması için sarf edilen son çabalarda ortaya çıkmıştır.

1800'lerin sonunda Louis Pasteur ve Robert Koch'un başı çektiği mikrobiyolojideki devrimden bu yana mikroplar insanın savaş verdiği dış düşmanlar olarak kavramlaştırılmıştır. Bu bakış açısı aşılar ve antibiyotiklerle yaşamın kurtarılması açısından bakıldığında son derece ödüllendirici olsa dahi savaş metaforu ciddi şekilde kafa karıştırıcıdır zira insanın mikrobiyal *umwelt*'ini anlama çabasına yanlış anlamalara yol açmıştır. Sadece 1500 kadar mikrop türü insanları enfekte eder ve hastalığa neden olurken diğer milyonlarcası ya bize aldırış etmemekte veya evrimsel seçim yolu ile bizimle işbir-

liği yapmakta olup bunların yokluğu (varlığı değil) ciddi bir sorun yaratacaktır.

İnsan genomu ve keza, deri ve mukozalarımızı kolonize eden mikrop topluluklarının araştırılmasından elde edilen pek çok yeni gözlem yeni gözlem mikropları basitçe “harici” olarak kavramlaştırmanın artık mümkün olmadığını ortaya koymuştur. Bunlar aynı zamanda içsel ve işbirlikçidir. İnsan genomunun dizgilenmesi kromozomlarımızın mikroplardan türeyen elementlerle bulaşık olduğunu açıkça göstermiştir. Genom, %45 transpozon (kopyalama ve kromozomlarla birlikte hareket edebilme becerisine sahip DNA dizgileri) içermekte olup bunların yaklaşık %8’i retrovirus benzeridir [21]. Bu retroviral tümleşmelerden bazıları omurgalının fizyolojik gelişmesinde büyük önem taşımaktadır. Genomda biriken transpozonların çoğunun bilinen herhangi bir işlevi yok ise de bunlar evrim ve düzenleyici ağların gelişmesine büyük bir potansiyel ham madde sağlarlar [22, 23].

Genomda bakteriden türemiş DNA da bulunmakta olup bunlardan bazıları ökaryotik hücreler ve bu hücrelerin bakteriden türemiş mitokondriyal simbiyotları arasındaki etkileşimi düzenler. Konak hücresinin tümleştirici bir parçası olarak evrime uğramış olan mitokondriler genlerinden bazılarını hücrenin çekirdeğine aktarır. Bunu yaparak bunlar kendi kendine çoğalma becerilerini yitirirler. Öte yandan bu kayıp survi kapasitesinde buna karşılık gelen bir kazanımla karşılanır yani mitokondriler konuşları sayesinde immün harabiyete uğratılmaktan korunmuş olur. Ökaryotik hücre ile mitokondrileri arasındaki etkileşimi sıkı bir şekilde düzenlemenin önemi, mitokondrinin yer değiştirdiği veya yok olduğu fiziksel travma sırasında dramatik bir şekilde ortaya çıkar. Böyle bir olay konak hücre ile simbiyot arasındaki koşulları yok etmekte ve konak tehlikeli sistemik yangıncı bir yanıt geliştirebilmektedir. Bu yanıt içinde ateş, düşük kan basıncı ve kalp hızında artış [24] bulunmakta ve bu olay sepsis sırasında bakteri kontaminasyonu sonucu görülen yangı olayına benzemektedir.

İnsan genomunun dizgilenmesinden açığa çıkan bir diğer ilginç gözlem genlerin görece azlığıdır. Dizgilenmeden önceki dönemde karmaşıklık hesaplamalarına dayanarak insanda 100.000 kadar gen bulunduğu düşünülüyor ise de sadece 20.000 kadar genin varlığı saptanmıştır. İnsan eskiden olduğu kadar karmaşık olduğuna göre nasıl bu kadar az sayıda gen bu kadar karmaşıklıktan sorumlu olabilir? Buna verilecek bir yanıt DNA’nın protein ve düzenleyici faktörleri üretmede kullandığı yollar olup bu üretim olayının eskiden düşünüldüğünden çok daha verimli olduğu anlaşılmıştır [25]. Ancak bu olay tek başına bütün öyküyü açıklamaz; daha sonra elde edilen verilen insanların genomda kodlanmayan bol miktarda gene de eriştiğini ortaya çıkartmıştır. Deri ve mukozalarda yerleşik bakteri ve viruslarda yer alan bu genlerin sayısı hücrenin çekirdeğinde yer alan genlerin sayısından kat be kat daha fazladır. Yapılan hesaplamalar erişkin bir insanın %50 prokaryot ve %50 ökaryot hücrelerden olu-

an bir süperorganizma olarak tanımlanabileceğini işaret etmektedir. Her bakteri sayısı 100'e kadar erişen bakteriyofajla enfekte olabildiğinden, insan dışkısının her bir gramında on milyarlarca virusun varlığı nedeniyle kesinlikle insan nişinde kullanılabilecek genlerin ne kadar bol olduğunu göstermektedir [26, 27].

Doğumdan kısa süre sonra kendiliğinden yerleşik hale geçen ve mikrobiyota adı verilen bağırsak mikrop cemaati erken çocukluk döneminde erişkin değerlerine erişir. Diyet ve yaşam tarzındaki değişikliklerden etkilenmesine karşın mikrobiyota stresli yaşam olayları ve antibiyotik tedavilerinin neden olduğu değişikliklere görece dirençlidir. Bunun rastgele olmayan örgütlenmesi hem konağın genetiğine ve hem mikropların çevreden gelen faktörlere maruziyetine tabi ise de [28–30], bunun düzenlenmesindeki kurallar ve insan bedeninin mikrobiyotanın bileşimini nasıl düzenlediği hakkında pek az şey bilinmektedir [31]. Keza sağlıklı bir mikrobiyomun (bu organizmalara ait gen koleksiyonu) bileşenleri hakkında da fazla bir şey bilinmediği gibi bunun insan sağlığını nasıl etkilediği de bilinmemektedir. Mamafi gideren artan sayıda kanıt bağırsak mikroplarının konağın metabolik ve bağışıklık sistemlerini biçimlendirdiği ve böylece şişmanlık, diyabet ve diğer yángıcıl hastalıkların gelişmesini etkilediği yönündeki kuramı desteklemektedir [32, 33].

Günümüzde mikrobiyotanın gelişmekte olan bağışıklık sistemini düzenlediği kesinleşmiş olup [34] uyumcul bağışıklık sisteminin evriminde olasılıkla kritik bir rol oynamaktadır [35]. Bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişmesi ve dolayısı ile davranışı modüle edilebildiğine dair kanıtlar da giderek artmaktadır. Örneğin, yeni yapılan bir çalışma steril (germ-free) koşullarda yetiştirilen farelerde bağırsakları normal kolonizasyon gösteren farelere oranla motor aktivitenin anlamlı derecede daha fazla ve anksiyetenin daha az olduğu gösterilmiştir [36]. Üstelik, mikroplarla tekrar kolonize edildiğinde steril fare yavrularındaki gelişme kusurları normale dönerken steril erişkin farelerde tekrar kolonize etme böyle bir etki göstermez ve bu da mikrobiyotanın beyin gelişmesi için kritik önem taşıdığı bir gelişimsel pencere bulunduğunu telkin eder.

Bağırsak mikrobiyotasının, algı, biliş ve edimin altında yatan işlevsel beyin ağlarına esansiyel materyel sağlayan kavşak bağlantılarındaki değişiklikleri etkilemede kullandığı mekanizmalar halen bilinmemektedir. Fakat mikrobiyotanın bağışıklık hücreleri üzerine etkisinin olmasından dolayı olasılıkla bu etkilerin bir kısmına bu hücrelerden kalkan işaretler aracılık etmektedir. Bu yorum, bağışıklık sisteminin hem gelişme hem ergin dönemde beyin işlevini modüle edebildiğini gösteren kanıtlarla desteklenmiştir [37]. Ek olarak, bağışıklık bilgisinin bağırsaktan beyine ve keza beyinden bağırsağa iletilmesinde önemli bir rol oynayan vagus siniri de [38, 39] görünürde mikrobiyota-beyin iletişiminin gelişmesinde önemli bir role sahiptir.

Düzenleyici işaretlerin mikrobiyota ve beyin arasındaki çift-yönlü akışı düşünülürse psikolojik stresin bağırsağın bariyer işlevinde

değişikliğe yol açması [40] ve konak-mikrobiyota etkileşimlerini etkilemesi şaşırtıcı değildir [41]. Psikolojik stresin derecesindeki artışın da bağışıklık sistemi üzerine negatif etki yapıyor olması [42] aşılara olan antikor yanıtlarındaki azalma ile gösterilmiştir [43]. Yani hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) eksen, otonom sinir sistemi, bağırsak, böbrekler ve bağışıklık sistemi arasında sıkı bir bağlantı bulunmakta ve bu bağlantıya kortizol, nöronal transmitterler, sitokinler ve hormonlar aracılık etmektedir [44].

Uzun erimli gözlemler (zira bulaşıcı hastalıklar salt bağışıklık sistemi ile patojen arasındaki mekanik etkileşim terimleri ile analiz edilemeyecek kadar karmaşıktır) bu nedenle zengin bir amprik destek bulmuştur. Uyumcul sistemler boyu boyunca yolun her noktası ile ilişkilidir ve belli bir etkileşimi anlamak için hedef sistemden çok daha fazlasının bilinmesi gerekir. Bu nedenle immünkompetansı sadece bağışıklık sisteminin içsel molekülleri ve hücresel nitelikleri ile betimlemeye çalışmak yanıltıcı olur. İmmünkompetansı bu şekilde anlamak tek yönlü bakış sağlar ve bu nedenle yetersiz bilgi verir. İmmünkompetans bunun yerine, organizmanın sınırlarını aşan orantısız bir ilişki olarak anlaşılmalıdır. Şu halde immünkompetansı anlamak için kişinin bağışıklık sisteminin diğer uyumcul sistemlerle ve keza organizmanın umwelt'i ile nasıl ilişki kurduğunun anlaşılması gerekir. Buna uyarak organizmalar, yetersiz immün kaynaklara sahip olmaları halinde bile immünkompetant olabilirlerken bunun aksine, çok iyi görev yapan bir bağışıklık sistemin varlığı halinde dahi azalmış bir immünkompetans gösterebilirler. Yani bunların tümü ilişkilerin nasıl geliştiğine bağlıdır.

6 “Erken Orijin” Şeması

Enfeksiyon veya stres şeklindeki dışarıdan gelen girdilerin önem derecesi birçok yoldan, organizmanın uyumcul sistemlerinin dahili bağlantılarına bağlıdır. Bu bağlantılar ise gelişme olayı sırasında kurgulanıyor olmasından ötürü organizmanın uyum sağlayabilirliğinde gelişme dönemi son derece büyük önem taşır. Günümüzde öne çıkan görüş gelişmenin evrimsel biyolojinin bütünleştirici bir paydaşı olduğu ve bu durumun 1900'den 1980'e kadar olan dönem boyunca evrim biyologları tarafından büyük ölçüde ihmal edildiğidir [45]. Bu alanların birbirlerinden ayrı kabul edilmesi o denli yaygındır ki Ernst Mayr [46] konunun nedeni ve biyolojideki etkisini tartıştığı etkileyici bir makalesinde hala evrim ve gelişim biyolojisi, farklı yöntem, kuramsal açıklama ve kavramlara sahip birbirinden ayrı iki alan olarak betimlemiştir.

Darwin'ın doğal seçim kuramı ile yeniden keşfedilen Mendeliyen genetiğin bir araya getirildiği 1930'ların evrimin “çağdaş sentezi” oluşturulurken evrim mutasyon ve seleksiyon arasındaki karşılıklı bir “oyun” olarak çizilmiş olup bu tabloda mutasyona

varyasyon sağlayıcı depo görevi verilirken ikincisi ise seleksiyonun uygunluk-tabanlı bir süzgeç görevi yaptığı kabul edilmiştir [45]. Tek hücreli organizmalar dünyasında bu tablo oldukça doğruyu temsil ederse de genlerin biyokimyasal ve fizyolojik parametrelerin modülatörleri olarak hizmet ettiği çok hücreli organizmalarda bu modülasyon embriyonik dokuların gelişmesini etkilemekte ve mutasyonun “uygunluk” üzerine olan etkileri seleksiyon olayına doğrudan katılmamaktadır. Seleksiyon fenotipler ve bunların işlevsel karakteristikleri üzerinden yürüdüğü, çok hücreli organizmanın fenotipi üzerindeki ana belirleyicinin gelişme olması ve bazı ontogenetik yörüngelerin diğer alternatiflere göre üreme ve sürvi için daha iyi olması nedeniyle gelişme, doğal seleksiyon için seçilecek yolda önem taşımaktadır.

Organizmayı döllenme ve ölüm arasındaki sürede diğer canlı ve cansız referans sistemlerine bağlaması nedeni ile gelişme evrimi etkilemektedir. Yani organizmanın yaşamı salt önceden belirlenmiş bir yörüngeyi izlememekte, bunun yerine gelişme sırasında alınan kararların etkili olduğu değişken bir yol takip edilmektedir. Böylece, modern sentezin “patron modülatörleri” olan genler şimdi, belirleyici etmenler olmak yerine çok daha bağlama-duyarlı farklılık yaratıcılar olarak etki yapmaktadır; bu bağlamda genler, ileri düzeyde düzenleyici ağlar içinde birbirleri ile etkileşen düzenleyici faktörleri, işaretleşme moleküllerini, enzimleri ve reseptörleri üretmektedir ve bunların tümü, histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu dahil epigenetik olaylar tarafından çok güçlü bir tarzda modülasyona uğratılmaktadır [47]. Yani, aynı genetik mirasa sahip tek yumurta ikizleri epigenetik olaylar ve gelişimsel plastisite nedeniyle oldukça farklı yollara sapmaktadır [48].

Epigenetik ve gelişimsel olaylar organizmaları ortama uyarladıkları için evrimsel olarak seçicidirler. Fakat giderek daha iyi anlaşıldığı gibi bunların maladaptasyon (uyumsuzluk) potansiyelleri de vardır. Bu hal, örneğin uyumcul sistemlerin ait olduğu hücreler arasında stabil etkileşim kalıplarının veya uygun DNA transkripsiyonunun yapılmasına gereksinim olması gibi çevreden gelen işaretlerin belirgin yollar üzerinde değişmesi halinde görülebilir. Allerji ve otoimmünitede salgın-tarzında görülen güncel artışı en iyi gerekçelendiren kuram olan hijyen varsayımı bu açıklama kalıbını kullanmaktadır. Bu varsayıma göre günümüz insanları, bağışıklık sistemlerinin işlevsel gelişmesinde önem taşıyan, mikroplardan gelecek uyarıların yokluğu ile baş başadır. Bu ise bir girdi-eksikliği sendromu yaratmakta ve bu yolla bağışıklık sisteminin düzenleyici hücrelerinde bozuk işlevli bir gelişmeye yol açmaktadır [49, 50]. Şu yerine bu yangıcıl hastalığın neden geliştiği veya bir kişide gelişenin diğer bir kişide neden gelişmediği konusunda pek az şey biliniyor ise de elimizdeki kesin kanıtlar bu işlev bozukluğunun, bağırsak mikropları ile bunların omurgalı konakçıları arasında uzun bir birlikte evrilme ilişkisinde bozukluklar sonucu görüldüğünü telkin etmektedir [51].

Hijyen hipotezi sadece mikrobiyal umwelt'in olgunlaşan bağışıklık sistemini nasıl etkilediğini anlatmakla kalmamakta, ek olarak insanların kendilerine ait mikrobiyal umwelt'i nasıl etkilediklerini de söylemektedir. Uzman bir niş üreticisi olarak insanlar [14] içinde yaşadıkları ortamı ama daha iyi ama daha kötü yönde olarak şaşırtıcı şekilde değiştirebilmektedirler. İyi yanı ele alırsak, Avrupa ülkelerinden sağlanan epidemiyolojik veriler bize insanda beklenen yaşam süresinin onsekizinci yüzyıl ortalamalarına kadar 25 yıl olduğunu söylemektedir [52]. Bu tarihe kadar ölümlerin önde gelen nedeni çocukluk çağındaki bulaşıcı hastalıklar olup beklenen yaşam süresindeki artış birincil olarak bulaşıcı hastalıkların denetlenmesindeki ilerlemeyi yansıtır: bu ise onsekizinci yüzyıl ortasında hijyen, ondokuzuncu yüzyılın sonlarında aşılarda ve yirminci yüzyılın ortasında antibiyotiklerle elde edilmiştir. Dolayısı ile bu duruma uyum sağlama doğal seleksiyon ile bağışıklığın ayarlanmasından ziyade kültürel tiptedir.

Olumsuz yönden ele alındığında inşa edilen niş, insanın biyolojik olarak ürettiği yanıt kalıpları ile çevreden gelen tehditler arasında bir uzlaşmazlığı doğurmuştur. Örneğin toplumun batılılaşması yiyeceklerin büyük miktarda teminini sağlarken bunun yanında daha iyi barınma ve sağlık koşulları tabloya eklenmekte, günlük sürvide karşılaşılan çatışmalar hemen tümüyle ortadan kalkmaktadır. Fakat bu değişiklik hiçbir şekilde yaşamdaki çatışmaların son bulduğu anlamına gelmez, insanlar gerçekte, gelişimsel sapmalar ve koroner kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve keza bilişsel ve psikolojik bozukluklar dahil çeşitli hastalıkların presipitasyonuna giderek artan şekilde yatkınlık kazanmaktadır [53, 54].

7 Bozulma Paradoksu

Günümüzde, Afrika'nın düşük- ve orta-gelirli ülkelerinde yaşayan kişilerde beklenen yaşam süresi 49 yıl iken yüksek gelirli Avrupa ülkelerinde kişiler 80 yaşına kadar yaşamayı umut edebilirler [55]. Afrika'da hala genç ölümleri fazla olup ölümlerin %46'sı 15 yaş altında iken sadece %20'si 60 yaş veya üzeridir. Aksine, zengin ülkelerde ölümlerin sadece %1'i 15 yaş altında iken %84'ü 60 yaş veya üzerindedir. Ölümün bu eşitsiz dağılımı ölüm nedenlerinin eşitsiz dağılımına benzetmekte olup Afrika'da ölümlerin hala en büyük nedeni bulaşıcı hastalıklar iken Batı toplumlarında bu neden kardiyovasküler hastalık ve kanserdir.

Son 100 yıl içinde ölümün geciktirilmesinde görülen bu kayda değer başarı nedeniyle insanlar giderek artan miktarda, diyabet, Alzheimer hastalığı ve immünyetmezlik dahil dejeneratif hastalıklar geliştirmekte olup örneğin 25-44 yaş grubuna göre 65 yaş üzeri kişilerde ölüm hızları kanser için 43 kat, zatürre ve influenza için 89 kat artmıştır [56]. Yani yaşlı kişiler, bütünlük kaybı ile mücadele etmekte olup olay birçok yönden gerçekten şaşırtıcı bir fenomendir zira gelişme sırasında

kendisini üreten ve sürdüren uyum sistemlerinin oluştukları sırada başa çıktıkları zahiren en basit görevlerin bile artık yapılamadığını işaret etmektedir. Bu bozulma çelişkisi (paradoksu) psikonöroimmunolojik sistemleri değerlendirmek ve denetlemek isteyen bilim çalışanları için gerçek bir meydan okumadır. Maalesef bu çelişkinin çözülmesi terapötik denetim sağlanması amacına pek az kuramsal destek sağlar.

Ernst Mayr tarafından özetlendiği gibi [46] biyolojide başlıca iki neden öbeği bulunmakta olup bunlardan birincil olanı gelişimsel ve fizyolojik mekanizma terimleri ile açıklama sağlarken soncul nedenlere açıklama evrimsel mekanizmaların açıklamaları ile sağlanır. Bu ikisi birbirlerine evrimsel zaman skalası ile bağlanmış olup soncul nedenler birincil nedenleri biçimlendirir. Doğal seçim ise ilerletici bir kuvvet olduğundan evrimin gelişimsel sistemleri hemen hemen optimum işlev görecektir şekilde biçimlendirmesi beklenmektedir. Fakat, George Williams tarafından gösterildiği gibi [57] doğal seleksiyon yaşam süresini değil üremeyi pekiştiren genler üzerinden iş görmektedir. Ve yaşlanmadan sorumlu genler bu nedenle ona sahip olan gençlerdeki yararlı etkileri nedeniyle seçilerek gen havuzunda yer almakta ve etkilerini yaşlılıkta göstermemektedir. Antagonistik pleiotropi denilen bu fenomen, yaşlı dokularda genomik ve hücresel bütünlüğün sürdürülmesinde sorumlu aygıt üzerine seçici baskının neden önem taşımadığını açıklar [58].

Bulaşıcı hastalığın küçük çocukların sürvisi ve dolayısı ile üreme potansiyelleri için büyük bir tehdit olması nedeniyle doğal seleksiyonun bağışıklık sistemini biçimlendirmesi ve bunun etkinliğini yaşamın ilk yıllarında arttırmasının beklenmesi gerekir. Gözlem verileri ile kanıtlandığı gibi, doğmalık bağışıklık sistemi tarafından yangıncı araçların üretilmesi antagonistik pleiotropik çatı ile tamamen örtüşmektedir. İleri derecede aktif doğmalık bağışıklık sisteminin önemi Afrika'lı ve Avrupa'lı popülasyonlara ait verilerin karşılaştırılması ile doğrulanmıştır. Eldeki veriler, Afrika kökenli bireylerin, olasılıkla bulaşıcı hastalıklara karşı daha büyük sorumluluk taşıyor olmaları nedeniyle çok daha aktif yangıncı yanıtlar verdiğini telkin etmektedir [59]. Üstelik yeni ortaya çıkan kanıtlar, yangı-yandaşı genotiplere, yaşamın daha sonraki yıllarında ortaya çıkan, ateroskleroz, diyabet ve kanser dahil yangıncı hastalıkların daha yüksek insidansının eşlik ettiğini göstermektedir [60]. Yaşamın erken döneminde öldürücü enfeksiyonlara direnmek için gereken daha güçlü yangı-yandaşı bağışıklık yanıtının seçilmesi Williams hipotezinden (iki yüzü keskin kılıç) zaten ön-görülebilir; yangıncı moleküllerin aşırı üretilmesi yaşamın daha sonraki yıllarında yangıncı hastalıklara ve hatta ölüme neden olacaktır. Doğal seleksiyon böylece organizmayı hem yaratacak hem de tahrip edecek mekanizmaları sağlamaktadır.

Son birkaç yıl içinde elde edilen ilginç veriler bu aşırı üretimin, çeşitli kültürel "uygulamalar" ile arttırılabileceğini dahi göstermiş-

tir. Erişkin sağlığını zaman içinde kümülatif harabiyet veya duyarlı periyotlarda beliren olumsuzluklarla etkileyebilen, erken dönemde kazanılmış deneyimler [61] dramatik ve çoğu kez beklenmeyen seyrirler gösterir. Örneğin çocukluk çağında hatalı bir tedavi deneyimi kazanma erişkindeki yangının güçlü bir ön-habercisi [62] ve çok daha spesifik olarak otoimmün hastalık riskinde bir artış olduğunun bildiricisidir [63]. Psikonöroimmünologlar bu tür işlev bozukluklarını denetlemek için bu nedenle sadece biyolojiyi değil aynı derecede kültürü de tedavi etmek zorundadırlar.

Uyumcul bağışıklık sistemi, Williams tarafından önerilmiş mantığı da, modifiye bir şekilde izler. Yenidoğan bebekler olgun olmayan uyumcul bağışıklık sistemleri ile dünyaya gelir ve dolayısı ile yaşamlarının ilk 6 ayı boyunca anneden gelen IgG ve IgA'ya dayanırlar. Öte yandan bebeklerdeki bu immünyetmezlik Williams'ın öngörülleri ile çelişmez. Uyumcul sistemler doğal seçim ile yaşam süresi boyunca ergin hale dönüştürülür ve bu nedenle, yaşamın erken dönemindeki bu zahiri yetersizlik aslında gelişme programının bir parçasıdır. Aynı şey, otoimmünite ve immünyetmezliğe olan eğilimdeki artışın kanıtladığı ve antagonistik peliotorik çatının öngördüğü gibi yaşa bağlı işlev bozukluğunda da devreye girmektedir. Uyumcul bağışıklık sistemi için bu işlev bozukluğu kısmen T-hücre bağışıklığının yeniden biçimlenmesine bağlı olup kendisini yaşlı ve işlev dışı hücrelerin birikmesi [64] ve subpopülasyon frekansında bir kayma ve keza antikor ve T-hücre reseptörlerinin ifade edilen repertuarı ile [65] göstermektedir.

8 Özet

Elimizdeki zorlu kanıtlar yaşam süresi boyunca çalışacak olan sinir, endokrin ve bağışıklık işlevlerinin önemli belirleyicilerinin erken dönemde içinde yaşanan ortam olduğunu göstermiştir. Uyumcul sistemlerin kalıtsal olarak yozlaşmaya açık oluşu ve bu tür evrimsel selektif yıkımı denetleyecek yolların henüz bilinmeyişi nedeniyle psikonöroimmünolojik araştırmaların ana hedefi tümleştirici olaylarda artış sağlayacak ve enaz bu kadar önemli olarak, yıkım olaylarını geciktirecek erken dönem koşullarını belirlemek olmalıdır. Bu tür araştırmalarda, deneyim boyutunun önemi göz önünde tutulmalı ve, organizmanın güçlü ortam koşulları ile zamansal olarak uyuşan pekiştirmeleri için yaşam-döngüsü perspektifi göz önünde tutulmalıdır. Gelişmek için organizmanın çevresinden gelen kaynakları özütlemesi gerekir ve bu nedenle, organizmanın yerel ekolojisindeki değişiklik büyük ölçüde, mevcut kaynakların kullanılma düzeyi ve dolayısı ile gelişmenin seyrini belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Ader R (1981) *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, New York
2. Good RA (1981) Foreword: interactions of the body's major networks. In: Ader R (ed) *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, New York, pp xvii–xxix
3. Plaut SM, Friedman SB (1981) Psychosocial factors in infectious disease. In: Ader R (ed) *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, New York, pp 3–30
4. Wittgenstein L (1960) *The blue and brown books*. Harper & Row, New York
5. Biondi M, Picardi A (1999) Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychother Psychosom* 68:114–150
6. Kull K (2001) Jakob von Uexküll: an introduction. *Semiotica* 134:1–59
7. Uexküll J (1982) *The theory of meaning* (Original 1940). *Semiotica* 42:25–82
8. Ulvestad E (2007) *Defending life. The nature of host-parasite relations*. Springer, Dordrecht
9. Hoffmeyer J (2008) *Biosemiotics. An examination into the signs of life and the life of signs*. University of Scranton Press, Scranton
10. Hill K, Kaplan H (1999) Life history traits in humans: theory and empirical studies. *Annu Rev Anthropol* 28:397–430
11. Craig AD (2009) How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10:59–70
12. Craig AD (2004) Human feelings: why are some more aware than others? *Trends Cogn Sci* 8:239–241
13. Frith C (2008) *Making up the mind. How the brain creates our mental world*. Blackwell Publishing, Oxford
14. Odling-Smee FJ, Laland KN, Feldman MW (2003) *Niche construction. The neglected process in evolution*. Princeton University Press, Princeton
15. Sterelny K (2007) Social intelligence, human intelligence and niche construction. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 362:719–730
16. Laland KN, Odling-Smee J, Myles S (2010) How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. *Nat Rev Genet* 11:137–148
17. Beauregard M (2007) Mind does really matter: evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Prog Neurobiol* 81:218–236
18. Getz L, Kirkengen AL, Ulvestad E (2011) The human biology—saturated with experience. *J Nor Med Assoc* 131:683–687
19. Henrich J, Heine SJ, Norenzayan A (2010) The weirdest people in the world? *Behav Brain Sci* 33:61–83
20. Gallagher S, Zahavi D (2008) *The phenomenological mind. An introduction to philosophy of mind and cognitive science*. Routledge, London
21. International human genome consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860–921
22. Kurth R, Bannert N (2010) Beneficial and detrimental effects of human endogenous retroviruses. *Int J Cancer* 126:306–314
23. Venner S, Feschotte C, Bie'mont C (2009) Dynamics of transposable elements: towards a community ecology of the genome. *Trends Genet* 25:317–323
24. Zhang Q, Raoof M, Chen Y et al (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464:104–107
25. Sholtis SJ, Noonan JP (2010) Gene regulation and the origins of human biological uniqueness. *Trends Genet* 26:110–118
26. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA (2007) An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 449:811–818
27. Pennisi E (2011) Going viral: exploring the role of viruses in our bodies. *Science* 331:1513
28. Spor A, Koren O, Ley R (2011) Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 9:279–290
29. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al (2009) A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457:480–484
30. Reyes A, Haynes M, Hanson N et al (2010) Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 466:334–338
31. Gonzalez A, Clemente JC, Shade A et al (2011) Our microbial selves: what ecology can teach us. *EMBO Rep* 12:775–784

32. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID (2005) Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 3:431–438
33. Musso G, Gambino R, Cassader M (2011) Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med* 62:361–380
34. Ivanov II, Littman DR (2011) Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. *Curr Opin Microbiol* 14:106–114
35. Lee YK, Mazmanian SK (2010) Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 330:1768–1773
36. Heijtz RD, Wang S, Anuar F et al (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:3047–3052
37. Boulanger LM (2009) Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron* 64:93–109
38. Van Der Zanden EP, Boeckstaens GE, de Jonge WJ (2009) The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 21:6–17
39. Tracey KJ (2010) Understanding immunity requires more than immunology. *Nat Immunol* 11:561–564
40. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH (2008) Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med* 8:274–28
41. Soederholm JD, Yang PC, Ceponis P et al (2002) Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology* 123:1099–1108
42. Padgett DA, Glaser R (2003) How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 24:444–448
43. Li J, Cowden LG, King JD et al (2007) Effects of chronic stress and interleukin-10 gene polymorphisms on antibody response to tetanus vaccine in family caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Psychosom Med* 69:551–559
44. McEwen BS, Gianaros PJ (2011) Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med* 62:431–445
45. Hamburger V (1980) Embryology and the modern synthesis in evolutionary theory. In: Mayr E, Provine WB (eds) *The evolutionary synthesis*. Harvard University Press, Cambridge, pp 96–112
46. Mayr E (1961) Cause and effect in biology. *Science* 134:1501–1506
47. ReikW (2007) Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 447:425–432
48. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:10604–10609
49. Rook GA (2010) 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol* 160:70–79
50. Okada H, Kuhn C, Feillet H et al (2010) The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 160:1–9
51. Fitzsimmons CM, Dunne DW (2009) Survival of the fittest: allergology or parasitology? *Trends Parasitol* 25:447–451
52. Cairns J (1997) Matters of life and death. Perspectives on public health, molecular biology, cancer and the prospects for the human race. Princeton University Press, Princeton
53. Gluckman P, Hanson M (2005) *The fetal matrix: evolution, development and disease*. Cambridge University Press, Cambridge
54. Osmond C, Barker DJ (2000) Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 108(Suppl 3):545–553
55. World Health Organization (2008) *The global burden of disease 2004 update*. WHO Press, Geneva
56. Troen BR (2003) The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 70:3–22
57. Williams GC (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11:398–411
58. De S (2011) Somatic mosaicism in healthy human tissues. *Trends Genet* 27:217–223
59. Pennington R, Gatenbee C, Kennedy B et al (2009) Group differences in proneness to inflammation. *Infect Genet Evol* 9:1371–1380
60. Licastro F, Candore G, Lio D et al (2005) Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2:8

61. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS (2009) Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA* 301:2252–2259
62. Danese A, Pariante CM, Caspi A et al (2007) Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:1319–1324
63. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS et al (2009) Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 71:243–250
64. Pawelec G, Akbar A, Caruso C et al (2004) Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 25:406–410
65. Miller RA (1996) The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273:70–74