

Davranışsal ve Sosyal Genomikte Nasıl Bir Nedensellik Kavramına İhtiyacımız Var?

Gökhan Akbay¹

ORCID: 0000-0003-1062-8793

DOI: 10.55256/TEMASA.1552643

Öz

Bu makalede, davranış genetiği ve sosyogenomik gibi alanlarda genlerin etkilerini nasıl gösterdiklerini en iyi şekilde ifade eden nedensellik kavramının taşınması gereken özellikler incelenecektir. İlk olarak düzenliliğe dayalı, mekanik ve fark yaratmaya dayalı nedensellik kavramları analiz edilecek ve bunlardan hangisinin bahsi geçen alanlardaki bilim insanları tarafından yaygın olarak kullanıldığı saptanacaktır. Bu çalışmada ortaya çıkan sonuçlara göre genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmalarında genetik nedensellikten anlaşılan, fark yaratmaya dayalı, müdahale kuramı ekseninde bir nedensellik kavramıdır. Bu yaklaşımda nedensellik, olguyu bütün veçheleriyle ortaya çıkaran tüm koşul, süreç ve aktivitelerin toplamı değildir. Neden, karşılaştırılan gerçek veya varsayımsal durumların farklarını açıklayan bir faktör veya faktörler kümesidir. Müdahale ise ideal bir deneydir. Başta Judea Pearl ve James Woodward olmak üzere, çeşitli bilim felsefecileri tarafından açıklanan bu kavrayış, ilgili alanlardaki mevcut kullanımı doğru yansıtmakla birlikte, mevzu bahis genomik yöntemler deneysel çalışmalarla desteklenmediği sürece, genler ve karmaşık fenotipler arasındaki ilişki korelasyondan öteye geçmeyecek ve müdahale kuramının nedensellik atfı koşullarını karşılayamayacaktır. Mekanik nedensellik kuramı nedensel ilişkileri daha zengin biçimde yansıtmaya açısından avantajlıdır, ancak daha zayıf kriterlerin bile karşılanmadığı bir durumda mekanistik modellerin geliştirilmesi oldukça zordur.

Anahtar Kelimeler: Nedensellik, GWAS, Müdahale Kuramı, Davranış Genetiği, Mekanizmacılık.

What Kind of a Causality Concept Do We Need in Behavioral and Social Genomics?

Abstract

In this paper, we will examine the properties of the concept of causality that best reflects how genes exert their effects in fields such as behavioral genetics and sociogenomics. First, regularity-based, mechanistic and difference-making causality concepts will be analyzed, and we will identify which of these is commonly used by scientists in the aforementioned fields. According to the results of this study, what is understood as genetic causality in genome-wide association studies is a difference-making concept of causality in line with the interventionist theory. In this approach, causality is not the sum total of all the conditions, processes and activities that bring about the phenomenon with all its facets. The cause is a factor or set of factors that explains the differences between the actual or hypothetical situations being compared. An intervention is an ideal experiment. This notion, which has been elucidated by various philosophers of science, especially by Judea Pearl and James Woodward, accurately reflects current usage in the fields mentioned. However, unless these genomic methods are supported by experimental studies, the relationship between genes and complex phenotypes will not go beyond correlation and satisfy the conditions of the interventionist theory. Mechanistic causation theory has the advantage of capturing causal relationships in a richer way, but it is very difficult to develop mechanistic models when even weaker criteria cannot be met.

Keywords: Causality, GWAS, Interventionist Theory, Behavioral Genetics, Mechanism.

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Temel ve İnsani Bilimler Bölümü. gakbay83@gmail.com

Giriş

Genomik ve ilişkili alanlardan elde edilen verilerin gerek tıbbi bilimlerde gerekse sosyal bilimlerde gittikçe artan bir öneme sahip olduğunu gözlemliyoruz. Tıbbi bilimlerde polijenik risk skoru gibi değerlerin artık epidemiyoloji literatüründe sağlam bir yer edindiğini, sosyal bilimlerde ise eğitim süresi, kişilik, antisosyal davranış gibi özelliklerin ne ölçüde genetik farklardan etkilendikleri sorusunu cevaplamaya çalışan araştırmaların sayısında bir artış olduğunu saptayabiliyoruz. Özellikle sosyal bilimlerde kültür ve toplumsal yapının yanında DNA farklarının açıklamaya dahil edilmesi ve bunun popüler, kabul gören bir araştırma alanı haline gelmesi oldukça ilgi çekici.

Genleri toplumsal yapının kimi öğelerini- örneğin toplumsal eşitsizlikleri- açıklamakta kullanmaya çalışmak hiç de yeni değil. Ancak 20. Yüzyılda bu yolda gösterilen çabalar büyük ölçüde ırkçı ideolojileri meşrulaştırma amacıyla yapılan sözdebilimsel çalışmalara dayanıyordu²³. Şu anda ise gerek davranış genetiği gerekse tıbbi genetik, genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmaları (İng.: Genome Wide Association Study-GWAS) ile çeşitli karmaşık fenotipleri (örn. obezite, şizofreni, antisosyal davranış, eğitim süresi) etkilediği düşünülen genomik varyantları keşfetmeye çalışıyor. Bu çalışmaların 20. Yüzyıldaki çalışmalardan önemli farkları var. Daha karmaşık fenotiplerde, bazen milyonlarca kişi üzerinde ve yüzbinlerce genetik varyantı ölçen GWAS, nedensellik ile ilgili soruları da beraberinde getiriyor. Neyin değiştiğini anlamak için klasik Mendel genetiği çalışmaları ve GWAS arasındaki farkı anlamamızda fayda var.

Mendel genetiği üç temel varsayıma dayanır: 1) Farklı özellikleri etkileyen genler birbirinden bağımsız olarak dağılır. 2) Her genin bir baskın bir de çekinik versiyonu (aleli) vardır. 3) Anne ve babadan gelen aleller gamet oluşumunda rastlantısal olarak ayrılırlar. İlk yasa, örneğin göz rengini etkileyen bir genle kanat şeklini etkileyen genin birbirinden bağımsız olarak aktarıldığını söyler. İkinci yasa, genin iki versiyonuna da sahip olan (heterozigot) bireylerin baskın özelliği göstereceğini, üçüncü yasa ise hangi gamete hangi alelin (anadan gelen veya babadan gelen) gideceğinin rastlantısal olduğunu söyler. Bu varsayımların hepsinin istisnaları vardır ama burada bizi asıl ilgilendiren, genetik etkinin nasıl tanımlandığıdır.

Mendel genetiğini ABD’de geliştiren ve sirke sineğine uygulayan Thomas Hunt Morgan ve Columbia Üniversitesi’ndeki çalışma arkadaşlarının bu konuda yazdıkları *The Mechanism of Mendelian Heredity* kitabında genetik etki (o dönemde gen yerine faktör kavramı kullanılıyordu) şöyle tarif ediliyor:

Mendelci kalıtımda ‘faktör’ kelimesi, üreme hücrelerinde ayrıışan ve onu taşıyan organizmanın belirli özellikleriyle her nasılsa bağlantılı olan bir şey için kullanılır. Mesela kırmızı gözlü bir sinek ile beyaz gözlü bir sinek çaprazlanırsa, F2’de üç kırmızıya bir beyaz oranı olacak ve bu oran, F1 melezinde kırmızı göz için bir şeyin beyaz göz için olan şeyden ayrışmasıyla açıklanacaktır. Bu faktörsel ilişkileri başka bir şekilde, beyaz göz üreten bir üreme hücresi ile kırmızı göz üreten bir üreme hücresi birbirinden tek faktörlük bir fark ile ayrılır diye de ifade edebiliriz.⁴

Buradaki varsayıma göre beyaz geni, kırmızı genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkmıştır ve çekinik bir aleldir. Beyaz alelinden iki tane taşıyan sinekler beyaz gözlü olacaktır. Gen, fark yaratıcı bir nedensel faktördür. Ve bu farklar, oldukça keskin, kolayca takip edilebilen farklardır. Mendelci kalıtım yolu izleyen hastalıklarda da benzer bir durum söz konusudur. Mesela orak hücreli anemide HBB genindeki bir mutasyon, eritrositlerin yapısını bozarak oksijen taşıma kapasitelerini azaltır. Mutant versiyonda –HbS- glutamik asit yerine valin bulunur ve valin polimerizasyona (birçok hemoglobin molekülünün birbirine yapışmasına), bu da eritrositlerde yapısal bozulmalara yol açar. Nedensellik açısından bakıldığında iki kromozomda da mutant aleli taşımak hastalığın gerekli ve yeterli nedenidir. Başka bir deyişle, eğer gen varsa zorunlu olarak hastalık da vardır, hastalık varsa mutlaka bu genden kaynaklanıyor

² Richard C. Lewontin, Steven P. R. Rose ve Leon J. Kamin, *Not in Our Genes: Biology, Ideology, and Human Nature* 1st ed. (New York: Pantheon Books, 1984).

³ Stephen Jay. Gould, *The Mismeasure of Man, The Mismeasure of Man* Rev. and expanded (New York: W.W. Norton, 1996).

⁴ Thomas Hunt Morgan et al., *The Mechanism of Mendelian Heredity* (Holt, 1922), 208.

olmalıdır. Benzer basitlikte bir nedensel model, yaygın hastalıklar (örn. Tip-2 diyabet) veya normal dağılım gösteren özellikler (örn. Boy) için geçerli değildir. Bahsi geçen fenotipler binlerce hatta on binlerce genetik varyant ile ilişkilidir.⁵ Bu türde fenotiplere, genetik temelleri karmaşık olduğu için karmaşık fenotip adı verilir. Yaygın hastalıklar, davranışsal-psikolojik özellikler çoğunlukla karmaşık fenotiplerdir.

Yukarıda andığımız çok sayıda genetik varyant, genom düzeyinde ilişkilendirme çalışması adı verilen görece yeni bir teknik ile keşfedilmiştir. Genom düzeyinde ilişkilendirme çalışması (bundan sonra kısaca GWAS), genomdaki yüzbinlerce tek nükleotid polimorfizmi (İng.: single nucleotide polymorphism, buradan itibaren SNP) ile hastalık veya sosyal fenotipler arasında kayda değer bir istatistiksel ilişki olup olmadığını keşfetmekte kullanılan bir araştırma türüdür. Bireylerden toplanan DNA verisi ve fenotipik veriler birleştirilir, bireyler arasındaki fenotipik farklar – örneğin kalp-damar hastası olmak veya olmamak – ile ilişkili SNP’ler saptanmaya çalışılır. SNP’ler çoğunlukla protein kodlayan DNA bölgelerinde yer almazlar ama eğer nedensel etkisi olabilecek bir bölgeye yakınsalar, derinlemesine sekanslama ile bu bölgelerin işlevsel özellikleri taranabilir.

Şimdiye kadar yapılmış olan GWAS örneklerinde başarı ve başarısızlığın el ele yürüdüğü söylenebilir. Başarı, karmaşık fenotiplerle istatistiksel olarak ilişkili genetik bölgeleri saptamakta GWAS’ın eski yöntemlere nazaran daha etkili olmasındadır. GWAS, sadece eğitim düzeyi ile ilgili bir çalışmada 3000’den fazla SNP saptanmasını sağladı.⁶ Aslında sorun tam olarak da burada başlıyor. Bu kadar çok sayıda genetik varyantın fenotipik çeşitliliğe, her biri çok küçük etki düzeyleriyle katkıda bulunduğu bir senaryoda genetik nedensellik ne anlama gelir? Eskiden rahatlıkla beyaz göz geni, Huntington hastalığı geni, fenilketonüri geni gibi ifadeler kullanabiliyorken artık yaygın hastalıkların genetik temelini ne olduğu sorusu bile anlamsız gibi görünüyor. Sadece saptanan varyant sayısındaki artış bile kafa karıştırıcı, ancak asıl problem bu varyantlar ile fenotip arasındaki nedensel bağın ne olduğunu incelemeye başladığımızda ortaya çıkıyor.

Karmaşık fenotiplerin genetik temelini çalışan iki temel alan olduğunu söyleyebiliriz: popülasyon genetiği ve kantitatif genetik. İki alanın ortak varsayımlarından biri çok genli kalıtım. İster ineklerde süt verimi olsun isterse tip 2 diyabete yatkınlık, karmaşık fenotipler asla bir veya birkaç gen tarafından belirlenmiyor. Ancak bu kantitatif genetik açısından bir problem değildir, çünkü genler popülasyondaki çeşitliliği açıklarken kullanılır ve bu da spesifik etkilerinden ziyade toplamda ne kadar etkileri olduğuyla ilgilidir. Benzer bir durum uzunca bir süre davranış genetiği için de geçerli oldu. İkiz çalışmaları ile elde edilen kalıtımsallık değerleri genlerin toplamdaki etkilerine odaklanıyordu. Şu anda ise neredeyse nokta atışı yaparak genomik bölgeleri saptayabilen çalışmalar, nedensel ilişkileri açığa çıkarmakta tahmin edildiği kadar başarılı olamadı. Bilimsel bilginin incelenen fenomeni tahmin edilebilir, kontrol edilebilir ve açıklanabilir hale getirmesi için somut ve özgül nedensel modellere ihtiyaç duyuluyor. Makalemizin ana sorusu özellikle GWAS verilerinden yola çıkarak böyle bir model kurarken hangi türde bir nedensellik kavrayışına ihtiyaç duyulduğudur. Bu soruyu cevaplamadan önce, nedensellik kuramlarının genel bir haritasını çıkaracağız. Sonra da genel olarak genetikte ve özel olarak da davranış genetiğinde nedensellik anlayışını en doğru yansıtan iki kuramsal yaklaşıma – müdahale kuramı ve mekanizmacılık- odaklanacağız. Bu kısımda bahsi geçen yaklaşımlar ile GWAS verisi arasındaki uyumsuzlukları analiz edeceğiz.

1. Nedensellik Kuramları: Genel Bir Harita

Nedensellik veya nedensel açıklama, Aristoteles’ten bu yana sistematik felsefi incelemelere konu olmuş bir alandır. Bu tartışmalara, örneğin Aristoteles’in dört farklı neden türü ayırt etmesinin mantığına veya Hume’un

⁵ Luke J. O’Connor et al., “Extreme Polygenicity of Complex Traits Is Explained by Negative Selection,” *The American Journal of Human Genetics* 105, sayı: 3 (September 2019): 456–76. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.003>

⁶ Aysu Okbay et al., “Polygenic Prediction of Educational Attainment within and between Families from Genome-Wide Association Analyses in 3 Million Individuals,” *Nature Genetics* 54, sayı: 4 (April 2022): 437–49. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01016-z>

düzenliliğe dayalı nedensellik anlayışının detaylarına girmeyeceğiz. Asıl sorumuz şu anda özel bilimler adı verilen, biyolojik, sosyal veya beşerî bilimlerde yaygın olarak kullanılan nedensellik kavramlarının bir haritasını çıkarmak ve bu kavramlar içinde en popüler olanın hangi şekillerde sorunlara yol açtığını çözümlenektir.

Modern nedensellik tartışmalarında öne çıkan kuramları şu şekilde sınıflandırabiliriz: 1) Düzenlilik kuramları, 2) Korunan nicelik ve iz transferi kuramları, 3) Karşıolgusal (counterfactual) kuramlar, 4) Manipülasyoncu kuramlar, 5) Mekanizmacı kuramlar.⁷ Burada manipülasyondan kastedilen “kandırmak” değil, ileride detaylarını anlatacağımız üzere, incelenen sistemde gerçek veya hipotetik dönüşümler yaratarak nedensel yapı ve süreçleri çözümlenektir. Manipülasyoncu kuramların bir türü olan müdahale kuramı makalenin odak noktasında olacağından manipülasyon kuramlarını ayrı bir başlık altında incelemeyeceğiz. Ayrıca bu beş maddelik sınıflandırma daha özet bir formülasyonla düzenlilik, nedensel-mekanik ve karşıolgusal olarak üç maddeye indirilebilirdi ancak biz Salmon veya Dowe tarzı temel metafiziğe inen mekanik açıklamalar ile daha pragmatik olan yeni-mekanizmacılığı farklı kulvarlarda gördüğümüz ve benzer biçimde Lewis tarzı olası dünyalar kuramı temelli karşıolgusal kuramlar ile Woodward-Pearl usulü indirgemeci olmayan manipülasyoncu kuramların farkını vurgulama ihtiyacından ötürü bu sınıflandırmayı tercih ettik. Korunan nicelik ve iz transferi kuramlarına makalemizde yer vermeyeceğiz çünkü bu kuramlar özel bilimlerde kullanılmaya elverişli değildir.

Düzenlilik kuramlarına göre nedensellik, iki olay (veya nesne, özellik) arasında şansla açıklanamayacak şekilde düzenli bir ilişki olmasından fazlası değildir. Bu nedensellik anlayışında olayları ve şeyleri birbirine bağlayan gizemli metafizik bağlar varsayılmaz. “X, Y’nin nedenidir” dediğimizde aslında X’in Y ile uzamsal olarak temas halinde olduğunu, X olaylarının Y olaylarını zamansal olarak öncelediğini ve X türünde bir olay gerçekleştiğinde, Y tipinde olayın onu takip ettiğini söylemiş oluruz.⁸

Bu kuramın modern versiyonlarından biri Mackie tarafından geliştirilen “yeterli ama zorunlu olmayan bir koşulun yetersiz ama zorunlu parçası” kavramıdır.⁹ Mackie nedensellik ile zorunlu ve yeterli koşulları kasteden eski yaklaşımın yetersizliğinden yola çıkıyordu.¹⁰ Mackie’nin bu kavramı ortaya atmasının nedeni, gündelik hayatta nedensellik atfı yaptığımız durumların oldukça karmaşık olması, sonucun ortaya çıkması için birçok koşulun gerekli olması ve bunların içinden birini seçerken bazı kriterlere ihtiyaç duyulmasıydı. Örneğin bir fabrika yangınının neden çıktığını araştırırken bekçinin yanıcı maddelerin yakınında sigara içtiğini tespit ettiğimizi varsayalım. Bu senaryoda yangına sigaranın yol açtığını söylemekte sakınca yoktur. Ancak etrafta yanıcı maddelerin ve oksijenin bulunması, bekçinin dikkatsizliği, yangın söndürme sisteminin çalışmaması gibi faktörler de etkilidir. Söndürülmemiş sigara, kendi başına yangın çıkarmak için yetersizdir. Ancak mevcut durumu baz aldığımızda, yani tüm diğer değişkenleri sabit tutup sadece sigarayı ortadan kaldırdığımızda yangın da ortadan kalkmaktadır. Bu durumda sigara zorunlu bir koşuldur. Yangın, başka bir koşullar kümesi altında da ortaya çıkabilirdi. Bekçinin hiç sigara içmediği ancak yanıcı maddelerin yakınında gerçekleşen bir kısa devre de bizi aynı sonuca ulaştıracaktı. Dolayısıyla ilk durumda yangına götüren koşullar kümesi zorunlu değildir. Sigara yangının nedenidir dediğimizde işte bu yüzden sigara, yangın çıkarmaya yetecek, ama kendisi zorunlu olmayan bir koşullar kümesinin zorunlu ama yetersiz bir üyesidir demiş oluyoruz.

Mackie’nin kuramında nedensellik atfının aslında “fark-yaratma” kavramına bağımlı olduğu görülmektedir çünkü bir koşulu neden saymak için en azından olayın gerçekleşmediği ama bahsi geçen koşullar kümesinin tüm diğer öğelerinin sabit tutulduğu bir durumda ne olacağı temel kriter vazifesi görmektedir. Dolayısıyla her ne kadar

⁷ Markus Andreas Schrenk, *Metaphysics of Science: A Systematic and Historical Introduction* First edition (New York: Routledge, 2016), 175. <https://doi.org/10.4324/9781315639116>

⁸ Schrenk, *Metaphysics of Science: A Systematic and Historical Introduction*, 177.

⁹ J. L. Mackie, *The Cement of the Universe; a Study of Causation* (Oxford: Clarendon Press, 1974).

¹⁰ J. L. Mackie, “Causes and Conditions,” *American Philosophical Quarterly* (Oxford) 2, sayı: 4 (1965): 245–64.

Mackie, nedensellik kuramının orijinal versiyonunda nedenselliği düzenliliğe indirgemeye çalışsa da arka planda fark-yaratma gibi kendisi nedenselliği çağrıştıran bir kavram iş görmektedir. Düzenlilik, yani olaylar arasındaki tekrarlanabilirlik ilişkisi, genel bir nedensellik ilişkisi kurmak için elbette önemlidir, ancak yeterli değildir. “Korelasyon nedensellik değildir” sloganının anlatmak istediklerinden biri de ne kadar kez tekrarlanırsa tekrarlanınsın, iki olayı birbirine bağlayan başka bir bağa duyulan ihtiyaçtır.

Fark yaratma anlamında nedensellik kavramlarının en gelişkin formülasyonlarından biri David Lewis tarafından ortaya atılmıştır.¹¹ Lewis’in karşı-olgusal nedensellik kuramı, nedensellik atıflarının semantik analizinde karşı-olgusal önermelere ve olası dünyalar arası kıyaslamalara yaslanır. Tüm detaylarına giremeyeceğimiz bu kuramın atasal versiyonunda nedensellik “karşı-olgusal bağımlılık” ile eşitlenir. Mesela “Camın kırılmasının nedeni Ahmet’in attığı taşıdır” önermesi karşı-olgusal olarak şu iki cümleye tekabül eder: 1) “Ahmet taşı atsaydı cam kırılırdı.”, 2) “Ahmet taşı atmasaydı cam kırılmayacaktı.” Birinci önerme hipotetik, ikinci önerme ise karşı-olgusal bir önermedir. Burada ikinci önerme nedensellik açısından daha önemlidir ve bu önermenin doğruluğu Ahmet’in taşı atmadığı ama diğer faktörler açısından aynı olan bir olası dünya ile Ahmet’in taşı atmadığı ama camın yine de kırıldığı olası dünyalardan hangisinin bizim dünyamıza daha benzer olduğuna bağlıdır. Lewis olası dünyalar arası benzerliği ölçmek için kimi kriterler ortaya koyar, bunları kısaca “ne kadar az mucize o kadar benzer dünya” diye özetleyebiliriz. Mesela yerçekiminin olmadığı ama diğer her şeyin aynı olduğu bir dünya ile benim var olmadığım ama diğer her şeyin aynı olduğu bir dünyadan hangisinin bizim dünyamıza daha çok benzediği aşikâr olmalıdır.

Lewis (2000), burada anmayacağımız kimi problemlerden ötürü kuramında bir güncelleme yaparak “tesir” (İng.: influence) kavramını ortaya attı.¹² Tesir kavramı daha sonra ortaya çıkacak nedensellik analizlerinde ve özellikle genetik nedenselliğin anlaşılmasında önemlidir. N (neden) ve E’nin (etki) iki ayrı olay olduğunu varsayalım. Ayrıca N’nin N1, N2, N3... şeklinde birbirinden tedrici olarak ayırt edilen versiyonları ve benzer şekilde E’nin E1, E2, E3... şeklinde birbirinden tedrici olarak farklı versiyonları olduğunu düşünelim. “N, E’ye tesir eder” demek “N1 olsaydı E1 olurdu, N2 olsaydı E2 olurdu...” demektir. Dolayısıyla N ve E arasında özgül ve ince ayara izin veren türde bir bağlantı olduğunda tesirden söz edilebilir. Mesela radyonun açma kapama düğmesi ile radyodan gelen ses arasında sadece iki olası duruma müsaade eden bir bağlantı vardır. Ancak radyonun ayar kadranı, frekans aralığındaki her istasyonda farklı sesler çıkmasına neden olacaktır. Bu anlamda ayar kadranının radyonun çıkardığı sese tesir ettiğini söylemek yanlış olmaz.

Fark yaratma kuramları içinde günümüzde en popüler olanı, Judea Pearl tarafından formel-matematiksel altyapısı ortaya koyulan ve James Woodward tarafından kavramsal açıdan geliştirilen müdahale kuramıdır.¹³ Bu kuramda nedenselliğe indirgemeci (nedensel olmayan) bir açıklama verilmeye çalışılmaz. Mesela Hume tarzı düzenlilik kuramları veya nedenselliği tamamen niceliksel-fonksiyonel ilişkilere dönüştürmeye çalışan Russell tarzı yaklaşımlara göre nedensellik daha temel ve ölçülebilir bir düzene indirgenmesi (veya tamamen elimine edilmesi) gereken metafizik bir yükür.¹⁴ Müdahale kuramlarında ise daha ziyade özel bilimlerde (mesela genetik, psikoloji, farmakoloji) veya gündelik hayatta kullanılan nedensellik kavramının açıklanması, formel ve niceliksel bir hale getirilmesi amaçlanır.

¹¹ David Lewis, “Causation,” *The Journal of Philosophy* 70, sayı: 17 (1973): 556–67. <https://doi.org/10.2307/2025310>

¹² David Lewis, “Causation as Influence,” *The Journal of Philosophy* 97, sayı: 4 (2000): 182–97. <https://doi.org/10.2307/2678389>

¹³ Judea Pearl, *Causality: Models, Reasoning, and Inference* 2nd edition (Cambridge: Cambridge University Press, 2000).; James F. Woodward, *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*, Oxford Studies in Philosophy of Science (New York: Oxford University Press, 2003).; James Woodward, “Causation in Biology: Stability, Specificity, and the Choice of Levels of Explanation,” *Biology & Philosophy* 25, sayı: 3 (June 2010): 287–318. <https://doi.org/10.1007/s10539-010-9200-z>.; James F. (James Francis) Woodward, *Causation with a Human Face: Normative Theory and Descriptive Psychology* (New York, NY: Oxford University Press, 2021).

¹⁴ Bertrand Russell, “On the Notion of Cause,” *Proceedings of the Aristotelian Society* 13, (1912): 1–26. <https://www.jstor.org/stable/4543833>

Müdahale kuramları bir açıdan karşıolgusal kurama benzerlik taşırlar. Burada da nedensellik karşıolgusal olarak tanımlanır. Ancak burada pasif bir şekilde “X değişkeninin değeri şu olsaydı Y’nin değeri ne olurdu” sorusundan ziyade, “X’in değeri x’e sabitlenseydi Y’nin değeri ne olurdu?” sorusuna yanıt olacak biçimde, sisteme yapılacak gerçek veya varsayımsal müdahaleler, nedensel önermelerin doğruluk değerini belirler. Müdahale kuramının en popüler örneklerinden biri, kuramı belki de ilk kez matematiksel hale getiren Pearl’ün yapısal nedensel modeller kuramıdır. Bu kurama göre “X, Y’nin nedenidir” demek “Y değerine X’i dinleyerek karar verir” demektir. Burada “dinlemek” elbette metaforik bir anlamda kullanılmakta ve Y’nin değerinin X’e bağımlı olduğu anlamına gelmektedir. X ve Y, birbirine bağlı iki değişkendir. Her iki değişkenin de birden fazla olası değeri vardır ve nedenselliğin oku burada tek yönlü olarak alınmıştır. Pearl’e göre istatistiksel veriden yola çıkarak iki değişken arasında bir nedensellik ilişkisi olduğu sonucuna ulaşmak imkansızdır çünkü istatistiksel ilişkiler sadece iki değişken arasında bir korelasyon olduğunu gösterebilir.¹⁵ Nedensellik ise sistemin yapısına empoze edilen bir varsayımdır. Bu anlamda nedensellik, istatistiksel düzenliliklere indirgenemeyecek bir kavramdır.

Pearl’e göre nedenselliği iki araç ile modelleyebiliriz.¹⁶ Bunlardan biri yönlendirilmiş döngüsel olmayan grafikler (İng.: Directed acyclic graph, kısaca DAG), diğeri ise ekonometride kullanılan yapısal denklemlerdir. İlk modelleme yaklaşımında sistem, birbirine nedensel oklarla bağlanmış düğüm noktalarından oluşur. Mesela iki değişkenli bir sistemde “X Y’yi etkiler” ifadesi $X \rightarrow Y$ olarak gösterilir. Yapısal denklemlerde ise sistem bir denklemler kümesi olarak tanımlanır. Mesela üç değişkenden oluşan basit bir lineer sistemde değişkenler arası ilişkiler şu şekilde tanımlanabilir: “(1) $Y = aX + U$ (2) $Z = bX + cY$ ”.¹⁷

Burada müdahalenin anlamı, bir denklemler sisteminde X’in değerini sadece müdahalenin belirlediği ve müdahalenin sistemdeki diğer denklemleri hiç etkilemediği bir durum yaratmaktır. Müdahale bu anlamda cerrahidir ve cerrahi müdahale için sistemi tarif eden denklemlerin modüler olduğunu varsaymak gerekir. Mesela Y’yi y değerine sabitleyen bir müdahale birinci denklemi $Y=y$ yapar, ikinci denklem ise olduğu gibi kalır. Pearl’ün kendi ifadesiyle müdahale şu şekilde tanımlanır:

En basit dış müdahale türü, tek bir değişkenin, örneğin Xi’nin sabit bir x_i değerini almaya zorlandığı müdahaledir. ‘Atomik’ dediğimiz böyle bir müdahale, Xi’yi eski işlevsel “mekanizma $x_i = f(i(\text{pai}, u_i))$ ”nin etkisinden kurtarmak ve onu diğer tüm mekanizmaları etkilemeden bırakarak x_i değerini belirleyen yeni bir mekanizmanın etkisi altına yerleştirmek anlamına gelir. Formel olarak $do(X_i = x_i)$ veya $do(x_i)$ olarak kısaca ifade ettiğimiz bu atomik müdahale, $x_i = f(i(\text{pai}, u_i))$ denkleminin modelden çıkarılması ve geri kalan denklemlerde $X_i = x_i$ ’nin kullanılması anlamına gelir.¹⁸

2. Genetikte Nedensellik: Müdahale Kuramı ve Mekanizmacılık

Müdahale kuramları içinde özellikle genetik ve ilgili alanlardaki kavramsal problemlere yaklaşık 20 yıldır uygulanan ve halen bu alanda nedensellik tartışmalarının odağında olan kuram James Woodward tarafından geliştirilen kuramdır. Woodward, nedensellik kavramına sahip olmamızın veya nedensel açıklamalar aramamızın ardındaki motivasyonu incelerken şu sonuca ulaşır: bizi nedenleri keşfetmeye iten basitçe bir merak değil, tahmin ve kontrol etme isteğidir¹⁹. İki değişken arasındaki ilişki sadece korelasyondan ibaret olduğunda, birini bilmem diğerini kontrol etmeme olanak sağlamaz. Ancak ilişki nedensel ise, en azından bazı durumlarda, bir değişkende yaptığım değişikliklerin öbüründe de sistematik değişimlerle sonuçlanacağını varsayabilirim. Böylece insan türü doğayı kendi lehine dönüştürebilir. Elbette her müdahaleden güvenilir nedensel bilgi çıkmaz veya her nedensel ilişki insanların aktüel müdahalelerine bağlı değildir. Örneğin kütleçekim formülünde dünyanın kütlesi de bir değişkendir ancak bunu fiilen değiştirmemize olanak yoktur. Ancak bu değer varsayımsal olarak değiştirildiğinde yine de sistematik bir

¹⁵ Judea Pearl, “The Structural Theory of Causation” in *Causality in the Sciences*, ed. Jon Williamson, Federica Russo ve Phyllis McKay Illari (Oxford: Oxford University Press, 2011), 697–727.

¹⁶ Pearl, “The Structural Theory of Causation.”

¹⁷ Pearl, *Causality: Models, Reasoning, and Inference*, 322–23.

¹⁸ Pearl, *Causality: Models, Reasoning, and Inference*, 70.

¹⁹ Woodward, *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*.

ilişki varlığını sürdürür. Her müdahale güvenilir değildir çünkü müdahale, incelenen faktör dışında başka faktörleri de değiştirebilir veya sistemin düzenli işleyişini bozabilir ve bu X ile Y arasında aslında var olmayan nedensel bağlar kurmamıza yol açabilir. Öyleyse nedenselliği tanımlamak için ideal bir müdahalenin ne olması gerektiğini bilmeliyiz.

Woodward, nedenselliğin yeterli koşullarını (YK) ve zorunlu koşullarını (ZK) formel olarak şu şekilde tanımlar:

(YK) Eğer (i) X'in değerini değiştiren olası bir müdahale varsa, öyle ki (ii) bu müdahaleyi (başka müdahale olmadan) gerçekleştirmek Y'nin değerini veya olasılık dağılımını değiştiriyorsa, o zaman X Y'ye neden olur.

(ZK) Eğer X Y'ye neden oluyorsa, (i) X'in değerini değiştiren bir müdahale vardır, şöyle ki (ii) bu müdahale (başka müdahale olmadan) gerçekleştirilirse, Y'nin değeri (veya Y'nin herhangi bir değerinin olasılığı) değişir.²⁰

Burada tek müdahaleye başvurulmasının nedeni, aynı anda gerçekleşen birden çok müdahalenin X ve Y'deki değişimler arasında sistematik bir ilişki kurma olasılığıdır. Böyle bir durumda X ve Y arasında sahte bir nedensel bağ kurulacaktır. Olası müdahale denmesinin nedeni de daha önce bahsettiğimiz üzere nedensel bağ kurmak için bilfiil müdahale yapmanın mecbur olmamasıdır. Ayrıca burada olasıdan kastedilen, insan yeteneklerinin ve güçlerinin elverdiği değişimlerden daha geniş bir kategoridir.

Tüm bunlar göz önüne alındığında ideal müdahale, bir değişkenin değerini, ondan kaynaklanan değişimler haricindeki tüm sistem öğelerinin değerlerini sabit tutarak değiştiren, bağımlı değişken ile bağımsız değişken arasında sistematik bir ilişki tesis edecek şekilde belirleyen bir müdahaledir. İlk koşulu şöyle bir örnekle anlatabiliriz: Varsayalım ki X, Y ve Z'den oluşan üç değişkenli bir sistemi inceliyoruz. İddiamız X'in Y'ye neden olduğu olsun. Diğer bir deyişle "X'e müdahale edersek Y de değişir" diyoruz. Fakat eğer yaptığımız müdahale hem X hem de Z'yi değiştiriyorsa ve toplam nedensel etki hem Z'den hem de X'ten kaynaklanıyorsa (yani Z'den Y'ye giden bir nedensel yol varsa) veya bu etkileri ayırtmak mümkün değilse, ideal bir müdahale yapmamış sayılırız. Tıpkı Pearl'ün modelinde olduğu gibi Woodward için de ideal müdahale, tek değişkeni değiştiren cerrahi bir operasyondur.²¹

İkinci koşulun anlamı, müdahalenin düzensiz veya orantısız bir değişime neden olmamasıdır. Örneğin Hooke yasası, gerilen bir yayın uzunluğu ile denge durumuna ulaştırılan kuvvet arasında $F=k \cdot X$ şeklinde bir bağ kurar. Burada F yayı eski haline getiren kuvvet, k yayın yapısı ve esnekliğiyle ilgili bir sabit, X ise yayın uzunluğudur. Yaya taşıyabileceğinden fazla kuvvet uygulanırsa bu sistematik bağlantı kopar. Woodward'a göre sistematik ilişkinin korunduğu durumlar "değişmezlik uzayı" (İng.: invariance space) olarak adlandırılır ve nedensel analiz bu sınırları gözetir. Daha doğru bir ifadeyle eğer bir ilişki nedenselse, en azından bazı müdahaleler ve arka plan koşulları için değişmezdir.²²

Woodward'ın nedensellik kuramının avantajlarından biri, nedenselliği tanımlamakla kalmayıp farklı nedensel ilişki türleri arasında ayırım yapmaya olanak sağlamasıdır. Bazı nedensel ilişkiler diğerlerinden daha dayanıklıdır, bazıları diğerlerinden daha özgüldür.²³ Dayanıklılık, neden ve etki arasındaki sistematik ilişkinin geniş bir koşullar kümesinde varlığını sürdürmesidir. Özgüllük, nedenlerin etkileri incelikli şekilde kontrol etmeye olanak sağlamasıdır. Yukarıda değindiğimiz orak hücreli anemi mutasyonu ile hastalık arasındaki ilişki oldukça dayanıklıdır çünkü iki kromozomda mutasyon varsa, kişinin sosyoekonomik durumu, yaşadığı coğrafya, beslenme düzeni ne olursa olsun hastalık ortaya çıkacaktır. Eğitim düzeyini zayıf etkileyen bir genetik varyant ise çevredeki değişimlerle kolaylıkla etkisiz hale getirilebilir, ayrıca eğitim düzeyi dediğimiz fenotip birkaç yüzyıldır var olduğundan, zamsal olarak dayanıksızdır. DNA'nın protein kodlayan bölgelerindeki mutasyonlar ile mRNA'nın baz dizisi arasındaki nedensel ilişki de özgüllüğe örnek olarak gösterilebilir. DNA baz dizisindeki değişikliklerle mRNA arasında çok farklı kombinasyonlara izin veren bir kodlama ilişkisi vardır. Aynı ilişkiyi RNA polimeraz ile mRNA baz dizisi arasında

²⁰ Woodward, *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*, 45.

²¹ Woodward, *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*, 323.

²² Woodward, *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*, 69.

²³ Woodward, "Causation in Biology."

görmeyiz çünkü RNA polimerazın yapısındaki değişimler mRNA sentezini tamamen durdurabilir ama dizide ince ayarlı değişimler meydana getiremez.²⁴ Nedensel özgüllüğün üst limiti, nedenin (X) aldığı değerler ile sonucun (Y) aldığı değerler arasında birebir ilişki olmasıdır.

Fark yaratmaya dayalı nedensellik kuramının ve bunun müdahaleci versiyonunun davranış genetiğinin pratikte kullandığı kuram olduğunu söyleyebiliriz. Örneğin Madole ve Harden sosyal bilimlerde genetik nedenlerin randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) keşfedilen ortalama etkiye birçok açıdan benzerlik taşıdığını söylerler.²⁵ Ortalama etki, deney ve kontrol grubunda müdahale sonrası ortaya çıkan fark olarak tanımlanabilir. Benzer şekilde Harden, “neden?” ve “nasıl?” sorularını ayırmak gerektiğini anlatırken davranış genetiği çalışmalarının genetik farkların davranışsal fenotip farklarına kısmen yol açtığının artık kesin olarak bilindiğini- dolayısıyla “neden?” sorusuna kısmi bir cevap verebildiğimizi- ancak bunun hangi patikalarla gerçekleştiğini bilmediğimizi iddia eder.²⁶ Giriş kısmında bahsettiğimiz üzere Mendelci gen kavramının kendisi, kalıtılabilir farkları açıklamak için geliştirilmiştir. Richard Dawkins, evrimsel genetikte kullanılan nedensellik kavramının amacının fenotipik farkları açıklamak olduğunu söyler.²⁷ Güncel bir davranış genetiği kitabında davranış genetiğinin amacı şu şekilde tanımlanmaktadır: “Davranış genetiğinin odağında, bireyler arasındaki genetik farkların, onlar arasındaki davranışsal farklardaki rolünü anlamak vardır.”²⁸ Robert Plomin, davranış genetiğinin temel kavramlarından kalıtsallığı (İng.: heritability) şöyle tanımlar: “Kalıtsallık, kalıtılmış DNA farklarının bireyler arasındaki farkların ne kadarını açıklayabildiğini betimler.”²⁹

Davranış genetiğinde kullanılan nedensellik kavramının fark-yaratma eksenli olmasına şaşmamak gerekir, çünkü davranış genetiğinin temel amacı bireyler arasındaki farkları açıklamaktır. Ancak genetiğin ve ilgili alanların amaçları bunun ötesine geçmiştir. Örneğin moleküler biyoloji, sadece farklarla değil, canlının gelişimini belirleyen ve türe özgü özellikleri kazanmasını sağlayan mekanizmalar ile de ilgilenir. Veya tıbbi genomikte hastalık riski ile ilişkili genetik varyantların bulunması yeterli sayılmaz, bu varyantların hangi patikaları izleyerek hastalığa yol açtıklarını keşfetmek, nedensel hipotezleri sağlamlaştırmanın yanında, terapötik müdahaleler hakkında da yol gösterici vazife üstlenir. Epidemiyolojide neden sorusuna verilen yanıtın nasıl sorusuna verilen yanıtla desteklenmesi, yani fark yaratıcı faktör bulunduktan sonra bunun hangi mekanizmalarla farkı ortaya çıkardığının keşfedilmesi önemli sayılır.³⁰ “Sigara içmek kansere neden olur” önermesinin genel kabul görmesinde, tütünün yanması sonucu ortaya çıkan karsinogenik maddelerin etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması, hayvan deneyleri ve hücre patolojisi çalışmaları elzem olmuştur.³¹ Öyleyse mekanik açıklamanın da biyoloji ve ilgili bilimlerde karmaşık nedensel yapıların analizinde önemli bir rol üstlendiği söylenebilir.

Mekanizmacılığın felsefe tarihinde iki farklı anlamda kullanıldığını saptıyoruz. Bunlardan biri, Psillos’un tabiriyle mekanik mekanizmacılık, diğeri ise mekaniğimsi mekanizmacılıktır.³² Biz ise bu tabirler yerine evrensel mekanizmacılık ve yeni mekanizmacılık tabirlerini kullanmayı tercih ediyoruz. Evrensel mekanizmacılık, evrenin hareket halindeki maddeden ibaret olduğu ve bu hareketin doğanın mekanik yasaları tarafından belirlendiği iddiasıdır. Bu

²⁴ C. Kenneth Waters, “Causes That Make a Difference,” *The Journal of Philosophy* 104, sayı: 11 (2007): 551-79. <https://www.jstor.org/e-proxy.lib.utexas.edu/stable/20620058>

²⁵ James W. Madole ve K. Paige Harden, “Building Causal Knowledge in Behavior Genetics,” *The Behavioral and Brain Sciences* 46 (May 2022): e182. <https://doi.org/10.1017/S0140525X22000681>

²⁶ Kathryn Paige Harden, *The Genetic Lottery: Why DNA Matters for Social Equality* (Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2021).

²⁷ Richard Dawkins, *The Extended Phenotype: The Gene as the Unit of Selection* (Oxford [Oxfordshire]; Freeman, 1982).

²⁸ Scott F. Stoltenberg, *Foundations of Behavior Genetics* (Cambridge, United Kingdom; Cambridge University Press, 2023), 13.

²⁹ Robert Plomin, *Blueprint: How DNA Makes Us Who We Are* (Cambridge, UNITED STATES: MIT Press, 2018), 88. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/utxa/detail.action?docID=5583688>

³⁰ Federica Russo and Jon Williamson, “Interpreting Causality in the Health Sciences,” *International Studies in the Philosophy of Science* 21, sayı: 2 (July 2007): 157-70. <https://doi.org/10.1080/02698590701498084>

³¹ Robert N Proctor, “The History of the Discovery of the Cigarette–Lung Cancer Link: Evidentiary Traditions, Corporate Denial, Global Toll,” *Tobacco Control* 21, sayı: 2 (2012): 88. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050338>

³² Stathis Psillos, “The Idea of Mechanism” in *Causality in the Sciences*, ed. Jon Williamson, Federica Russo ve Phyllis McKay Illari (Oxford: Oxford University Press, 2011), 771–88.

türdeki mekanizmacılığa göre etkin nedensellik tek nedensellik türüdür ve bu da itme-çekme kuvvetleri gerçekleşir. Yeni mekanizmacılık bu türde evrensel bir tez olmaktan ziyade, özellikle biyolojik bilimlerde doğa yasaları aracılığıyla açıklama yapmanın- kapsayıcı-yasa modeli- zorluğundan kaynaklı sorunlara yanıt olarak ortaya çıkmıştır ve canlı organizmaların alt sistemlerinin analizinde bilim insanlarının pratikte yanıt aradıkları sorularla daha yakından ilgilidir. Psillos, günümüzde mekanizma kavramının anlamının “belirli etkileşimlere girerek bir işlevi yerine getiren veya bir sonucu ortaya çıkaran varlıkların herhangi bir kalıcı düzeni” olduğunu söylemektedir.³³ Yeni mekanizmacılığın temel aldığı mekanizma anlayışı da budur.

Yeni mekanizmacılık olarak adlandırılan ekol, biyolojik bilimlerde ve bilişsel bilimlerde nedensel açıklamanın koşullarına odaklanır. Bu ekole göre bir fenomeni açıklamak, onu üreten mekanizmanın açığa çıkarılmasıdır. Örneğin biyokimyada canlıların glukozdan nasıl yararlandığı açıklanmak isteniyorsa, enerjiyi ortaya çıkaran biyokimyasal süreçler, enzimler, ara ürünler ortaya çıkarılmalı, bunlar arasındaki uzaysal ve zamansal ilişkiler belirlenmelidir. Krebs döngüsü, bu türde bir mekanik açıklamadır. Peki mekanizma nedir? Bu konuda oldukça genel bir tanımdan yola çıkmakta fayda vardır çünkü mekanizma tanımını ne kadar özgül hale getirirsek, kapsam dışında kalan olgu sayısı artacaktır. Şimdilik şu tanımları kullanabiliriz: Bir mekanizma, parçalarının yapısı, düzenlenişi, aktiviteleri ve etkileşimleri aracılığıyla belirli bir işlevi yerine getiren bir sistemdir³⁴. Dolayısıyla mekanizma, çıktılarını aracılığıyla tanımlanır ve parçalarının işlevlerinin ve organizasyonunun bu çıktılarını ortaya çıkarmaya muktedir olması gerekir. Etkiyi ortaya çıkaran özgül düzenleniş, etkinin ortaya çıkışındaki zamansal sıralama, parçalar arasındaki girdi-çıkı ilişkileri, parçaların geometrik/uzamsal ilişkileri, etki/işlev açısından anlam taşırlar ve mekanizmanın betimlenmesinin asli öğeleridirler.³⁵

Biyolojide moleküler devrim sonrasında ortaya çıkan önemli sonuçlardan biri, genlerin sadece birer fark yaratıcı faktör olmaktan çıkıp kritik biyolojik süreçlerde özgül işlevlere sahip makineler dönüşmeleridir.³⁶ Moleküler biyolojinin ortaya çıkışıyla birlikte genler protein sentezindeki şablon rolü ile tanımlanır hale gelmiştir. Burada şablon rolünden kastedilen, DNA baz dizisinin genetik kod aracılığıyla protein amino asit dizilimini belirlemesidir. Daha sonraki gelişmelerle birlikte ise genler, protein sentezini ve dolayısıyla yaşamsal süreçleri düzenleyen rolleriyle gündeme gelirler. Böylece gelişimin belirleyicisi olarak genetik program kavramı ortaya çıkar.³⁷ Bu süreçte genetik bilgiden beklenen, sadece farkları açıklamak değil, organizmanın özgül yapısını nasıl kazandığını açıklamak haline gelmiştir. Dolayısıyla, erken dönem Mendelcilerin bir kara kutu olarak bıraktıkları genotip-fenotip ilişkilerine, mekanizmacı açıklamalar vermek mümkün olmuştur.

Yeni mekanizmacılık nedenselliği tanımlamak gibi bir kaygıyla hareket etmekten ziyade mekanik açıklamanın doğasına odaklanır. Bu anlamda indirgemeci olmayan bir nedensellik anlayışına dayanır. Örneğin Bechtel ve Richardson, mekanizmaların analiz edilmesini metafizikten ziyade metodolojik olarak betimlerler.³⁸ Aslında yeni mekanizmacılığın nedensellik anlayışının müdahale kuramından çok farklı olmadığı da söylenebilir, en azından kimi felsefeciler mekanizmacı açıklama ile müdahaleci kuramdaki fark yaratma ilişkileri aracılığıyla açıklamanın birbirine denk olduğunu iddia etmektedirler (Psillos ve Ioannidis, 2019).³⁹ Özellikle nedensellik diyagramları ile yapılan analizler mekanizmaları andırmaktadır ancak bu görüşe yönelik bazı itirazlar da vardır. İtirazların bizce en önemlisi, mekanizma kavramının özellikle uzaysal-zamansal düzenlilikler açısından fark yaratmaya dayalı kavrayıştan daha

³³ Psillos, “The Idea of Mechanism,” 772.

³⁴ Carl F. Craver ve Lindley Darden, *In Search of Mechanisms: Discoveries across the Life Sciences* (Chicago: University of Chicago Press, 2013).

³⁵ Craver and Darden, *In Search of Mechanisms: Discoveries across the Life Sciences*.

³⁶ Horace Freeland Judson, *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology* Expanded ed. (Plainview, N.Y: CSHL Press, 1996).

³⁷ Alexandre E Peluffo, “The ‘Genetic Program’: Behind the Genesis of an Influential Metaphor,” *Genetics (Austin)* 200, sayı: 3 (2015): 685-96. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.178418>

³⁸ William Bechtel ve Robert C. Richardson, *Discovering Complexity: Decomposition and Localization as Strategies in Scientific Research*, [MIT Press ed.]. (Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2010).

³⁹ Stathis Psillos ve Stavros Ioannidis, “Mechanistic Causation: Difference-Making Is Enough,” *Teorema: Revista Internacional de Filosofía* 38, sayı: 3 (2019): 53-76. <https://www.jstor.org/stable/26874512>

zengin bilgi içermesi ve dolayısıyla nedensellik kavramının tanımına yeni bir şey katmasa bile, uzaysal-zamansal ve geometrik kısıtları göstererek hangi fark yaratıcı ilişkilerin mümkün olup hangilerinin mümkün olmadığını tartmakta kullanılabilir (Woodward, 2021; Ross ve Woodward, 2023).⁴⁰

Mekanizmalar hakkındaki bilginin fark yaratmaya dayalı bilgiden zengin olması, yeni olası müdahaleleri işaret etmesi de başka bir avantajdır. Örneğin ilaç etkinliğini ölçmek için yapılan bir Randomize Kontrollü Çalışma (RKÇ) hayal edelim. RKÇ bize ilacın belirli bir popülasyonda ortalama etkisini gösterecektir. Bu ortalama etki ise, diğer tüm koşullar sabit kalmak üzere, deney ve kontrol popülasyonları arasında sadece ilaç uygulamasından kaynaklı fark olacaktır. Ortalama etkinin varlığını kanıtlamak, ilacın nasıl etki gösterdiği hakkında herhangi bir bilgi sağlamamaktadır. İlacın etki mekanizmasının bilinmesi- örneğin üç boyutlu yapısı, emilme ve metabolize edilme biçimi, gen ifadesi üzerindeki etkileri, vb.- yeni ve daha etkili ilaçlar geliştirmek için daha zengin olanaklar sunacaktır. Benzer bir akıl yürütmeyi GWAS'a uygularsak, SNP'lerden onların bağlı oldukları nedensel gene, genin içinde yer aldığı genetik etkileşim ağlarına ve tüm bu sistemin gelişimsel süreçlerdeki rolüne dair mekanistik bir modele sahip olmak, genetik nedenselliğin zengin bir resmini sunacaktır. Bunun yanında, mekanizma bilgisi yüksek genelleştirilebilirliğe sahip olduğu için, bir popülasyonda keşfedilen genel nedensel ilişkileri bir diğerinde de görmek sürpriz olmayacaktır. GWAS gibi metodların nihai hedefi de, derin dizileme ve deneysel takip çalışmalarıyla bu türde genelleştirilebilir fonksiyonel bilgiye erişmektir. Mekanizmacı kuramın ürünlerinin, bilinenden bilinmeyene gitmekte kimi pragmatik avantajlar sağladığı, olası müdahalelerin neler olabileceğini gösterdiği söylenebilir.

Tüm avantajlarına rağmen davranış genetiği veya sosyal davranışın incelendiği diğer alanlarda mekanik açıklamalar bulmak zordur. Mekanik açıklama üretebilmek için incelenen nesnenin tersine mühendisliğe tabi tutulması, senkronik ve diyakronik analizle mekanizma parçalarının ve etiyolojik süreçlerin ayrıştırılması, bunların karşılıklı etkilerinin keşfedilmesi gerekir. Biyolojide model organizmalarda işlev kaybettirici veya işlev kazandırıcı deneysel müdahaleler ile mekanizma keşfetmek mümkündür ancak insan topluluklarında sosyal davranış özelinde bu türde deneysel müdahaleler etik olarak mümkün olmadığı için mekanik açıklamalara varmak daha zordur. Diğer bir problem ise özellikle davranış genetiğinde keşfedilen nedensel ilişkilerin kırılabilirliği. Şimdiye kadar GWAS tipi çalışmalar çoğunlukla Avrupalı popülasyonlarda yapılmıştır ve aynı türde çalışmalar farklı popülasyonlarda yapıldığında, genetik varyantların popülasyonlarda dağılımındaki farklardan ötürü başka SNP'ler başat hale gelmektedirler.⁴¹ Ayrıca her SNP'nin etki gücü o kadar düşüktür ki bunların yarattığı farkın çevresel değişimler tarafından silinmesi her zaman mümkündür. Bağlama (çevre ve genetik arkaplan) bu kadar duyarlı, çok sayıda değişkenin çok küçük etkilerini mekanik bir modele entegre etmek, imkânsız olmasa da oldukça zordur.

Yukarıda bahsedilen problemler, mekanik nedenselliği olduğu kadar müdahale kuramını da vurmaktadır. Etik problemleri bir kenara bırakarak şöyle bir senaryo hayal edelim: Tıpkı bir randomize kontrollü çalışmada olduğu gibi deney grubundaki bireylerin genomlarını, embriyonik gelişimin en erken aşamalarında, suç oranlarıyla pozitif korelasyon gösteren tüm kayda değer genetik varyantları içerecek hale getiren bir müdahale yaptığımızı varsayalım. Bu iki grubun da rastgele aileler tarafından evlatlık edinildiği bir durumda deney grubunda suç oranları daha yüksek çıkar diyebilir miyiz? Eğer bu tahmini yapamıyorsak, müdahale kuramı da ilk bakışta görüldüğü kadar başarılı değil demektir. GWAS ile saptanan genetik varyantlar, gerçek veya hipotetik deneylerin (ideal müdahale) sonucu olmadıkları ve sadece korelasyona dayandıkları için, bunlardan yola çıkılarak, deneysel çalışmalar yapılmadan, güvenilir nedensel bilgiye varmak mümkün değildir. Kimi durumlarda keşfedilen genetik varyantı model organizmalarda veya insan hücre hatlarında deneysel olarak dönüştürmek mümkündür ve buradan nedensel bilgi elde

⁴⁰ Woodward, *Causation with a Human Face: Normative Theory and Descriptive Psychology*; Lauren Ross ve James Woodward, "Causal Approaches to Scientific Explanation" in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, ed. Edward N. Zalta ve Uri Nodelman, Spring 2023 (Metaphysics Research Lab, Stanford University, 2023). <https://plato.stanford.edu/archives/spr2023/entries/causal-explanation-science/>

⁴¹ Hakhamanesh Mostafavi et al., "Variable Prediction Accuracy of Polygenic Scores within an Ancestry Group," *eLife* 9, (January 2020): e48376. <https://doi.org/10.7554/eLife.48376>

edilebilmektedir.⁴² İnsan davranışının böyle incelenemeyeceği açıktır. Zaten davranış genetikçileri de bu alanda keşfedilen genetik nedenlerin tekdüze, bütünlük ve açıklayıcı olmadıklarını söylemektedirler.⁴³ Tekdüze nedensel faktörler tüm bireylerde, tüm zaman ve yerlerde aynı etkiyi gösteren nedenlerdir. Bütünlük bir neden, sonucu tek başına açıklamaya yeterli bir nedendir. Açıklayıcılık ise nedenin sonucu nasıl ortaya çıkardığını gösterebilmek demektir. GWAS ile keşfedilen varyantlar çoğunlukla bu üç özelliği de taşımaz. Tekdüze etkiler göstermezler çünkü genetik varyantlar farklı çevresel koşullar ve farklı genomik arka planlarda farklı etkiler gösterirler. Bütünlük birer neden değildirler çünkü hiçbir fenotipte tek başlarına sonucu belirleyemezler. Örneğin en “negatif” SNPLere sahip bir birey bile, yüksek bir sosyoekonomik grup içinde yetişirse, eğitim başarısı ortalamasının üzerinde olabilir. Açıklayıcı değildirler çünkü binlerce genetik varyantın belirli bir davranışsal fenotipin veya yaygın hastalığın gelişiminde hangi aşamada nasıl fark yarattıklarını betimleyen modeller ortaya koymak çok zordur.

GWAS verisinden yola çıkarak karmaşık fenotiplerin genetik temellerini bulmanın çok zor olması, yine de bu metodolojinin başka amaçlarla kullanılması önünde engel değildir. Araştırmacılar GWAS verisine dayanan açıklayıcı modeller geliştirmektense, fenotipleri öngörebilmek için veriyi özetleyen yeni bir değişkene başvurmuşlardır. Polijenik skor (İng. Polygenic Score, PGS), GWAS'ta fenotipik farkla ilişkisi saptanmış tüm SNPLerin, etki boyutlarına göre ağırlıklandırılmış bir toplamıdır ve fenotip tahmininde kullanılmaktadır. Örneğin bir özellik 100 SNP ile ilişkili ise, bu SNPLer açısından her bireyin bir skoru olacaktır. Bireylerin hangi SNP'lere sahip olduklarına ve bunların popülasyon genelindeki etki boyutuna dayanarak ağırlıklandırılmış bir toplam ortaya koyulur. Şimdiye kadar PGS aracılığıyla yapılan tahminlerde kısmen de olsa başarı sağlanmıştır.⁴⁴ Ancak aynı topluluğun farklı alt kesimlerinde (zengin-yoksul) tahmin başarısı değişmektedir. Öyleyse genetik etkiler her durumda belirli bir çevresel süzgeçten geçmektedir ve kimi fenotipler için (örn. Eğitim düzeyi) nedensel patikalarda o kadar çok dolayım vardır ki, özgül genetik farkları kendi başlarına fark yaratıcı birer faktör saymak bile imkânsız görünmektedir. Daha öz bir ifadeyle, süzgecin kendisi (çevre), süzülenden (genomik farklar) daha kıymetli hale gelmiştir.

Araştırmacıların elinde iki seçenek kalmaktadır: Özgül genetik nedensellikten vazgeçip ortalama etkilerle yetinmek veya daha derine inip fark yaratıcı nedensel ilişkilerin gelişimsel mekanizmalarını incelemek. Karmaşık fenotiplerin en azından bazılarında ikinci seçenek gerçekleştirilebilir görünmektedir. Örneğin obezitede FTO geni veya şizofrenide sinaps oluşumunda etkili genlerin keşfinde olduğu gibi hastalıklara odaklanan çalışmalarda ortalama fark kavramı, daha derin gen dizileme ve fonksiyonel analiz ile mekanizmacı açıklamalara izin vermektedir (Trubetskoy et al., 2022; Loos & Yeo, 2021).⁴⁵ Aynı başarının davranışsal fenotiplerde yakalandığını söylemek mümkün değildir. Fark yaratıcı nedenler ile mekanizmacı analize açık nedenler çoğu durumda normal dağılımın uçlarında bir araya gelmektedir. Yani birbirinden tedrici fenotipik farklarla ayrılan bireylerden ziyade dağılımın uçlarında yer alan bireylerde fenotipin genetik mimarisi (etkili varyant sayısı, etki düzeyi, baskınlık-çekiniklik ilişkileri, vb.) değişmekte ve iki nedensellik yaklaşımı için de takip edilebilir hale gelmektedir. Daha dayanıklı, genelleştirilebilir nedenler için uçların daha derinlemesine incelenmesi davranışsal fenotiplerde verimli bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Sonuç

Nedensellik ile ilgili tartışmalarda günümüzde baskın olan eğilim, neden ve etki arasındaki gizemli bağın ortaya çıkarılmasından ziyade bilimde nedenselliğin nasıl anlaşıldığı ve nasıl anlaşılması gerektiği sorularına eğilmektir.

⁴² John M. Baronas et al., “Genome-Wide CRISPR Screening of Chondrocyte Maturation Newly Implicates Genes in Skeletal Growth and Height-Associated GWAS Loci,” *Cell Genomics* 3, sayı: 5 (May 2023): 100299. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100299>; Shujing Liu et al., “Hypothalamic FTO Promotes High-Fat Diet-Induced Leptin Resistance in Mice through Increasing CX3CL1 Expression,” *The Journal of Nutritional Biochemistry* 123, (January 2024): 109512. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109512>

⁴³ Madole and Harden, “Building Causal Knowledge in Behavior Genetics.”

⁴⁴ Mostafavi et al., “Variable Prediction Accuracy of Polygenic Scores within an Ancestry Group.”

⁴⁵ Vassily Trubetskoy et al., “Mapping Genomic Loci Implicates Genes and Synaptic Biology in Schizophrenia,” *Nature* 604, sayı: 7906 (April 2022): 502-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>; Ruth J. F. Loos ve Giles S. H. Yeo, “The Genetics of Obesity: From Discovery to Biology,” *Nature Reviews Genetics* 23, sayı: 2 (February 1, 2022): 120-33. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>

Metodoloji, metafiziğin önüne geçmiştir. Bu eğilimin çıktılarında biri de, özel bilimlerde nedensel ilişkileri tanımlamak, sınıflandırmak ve nedensel iddiaların temellendirilmesinde gerekli olan kriterleri belirlemek gibi konuların önem kazanmasıdır. Biz de bu çalışmada genomik veriden faydalanarak karmaşık fenotipik farkları açıklama iddiasındaki araştırmaların dayandığı nedensellik kavramının ne olduğunu açığa çıkarmaya çalıştık.

Karmaşık fenotipler, döngüsel biçimde de olsa, genetik temellerinin karmaşıklığıyla tanımlanırlar. Erken dönem genetikte çalışılan fenotiplerde genetik temeli, bariz fenotipik farkları açıklayan az sayıda genetik farktan ibaretti. Günümüzdeki genomik çalışmalar ise genomu çok daha incelikli olarak analiz etmeye ve fark yaratıcı faktörleri keşfetmeye olanak sağlasa da, keşfedilen varyantların nedensel etkilerini nasıl gösterdikleri konusunda bilmediklerimiz bildiklerimizden fazladır. Bu araştırmaların dayandığı nedensellik anlayışı, genel olarak “fark-yaratma” ve daha özgül olarak “müdahale kuramı” olarak adlandırılan, nedensel ilişkilerin potansiyel müdahalelerin sonuçlarına göre yargılandığı anlayıştır. Müdahale kuramı veya fark-yaratıcı nedenler anlayışı genetiğin ilk günlerinden günümüze kadar hâkim nedensellik anlayış olsa da yetersizdir. Yetersizliğin bir boyutu, modern genomikte bu kuramdaki oldukça liberal nedensel ilişki kriterlerinin bile karşılanamamasıdır. Karmaşık fenotiplerde, tikel genetik varyantlardaki küçük farkların nedensel etkilerinin takip ve tahmin edilmesi zordur. Bir diğer eksiklik ise müdahale kuramının sadece soyut/niceliksel değişkenlere odaklanması ve dolayısıyla gelişimsel mekanizmaların zenginliğini yansıtmakta yetersiz olmasıdır. Mekanizmacı nedensellik kuramı ise her ne kadar daha gelişkin bir nedensellik anlayışı taşısa da en zayıf nedensellik kriterlerinin bile zorlandığı bu tür fenotiplerde daha büyük zorluklarla karşılaşacaktır. En azından davranışsal fenotiplerde, müdahale kuramı ile mekanizmacı anlayışın kesiştiği, fenotipik farkların genetik temellerinin sadeleştiği türde durumlara, yani *uç fenotiplere* odaklanmak, çevrenin genetik varyasyonu süzen etkilerini göz önüne almak, somut nedensel modeller geliştirmekte faydalı olabilecektir.

Kaynakça

- Baronas, John M., Eric Bartell, Anders Eliassen, John G. Doench, Loic Yengo, Sailaja Vedantam, Eirini Marouli, Henry M. Kronenberg, Joel N. Hirschhorn ve Nora E. Renthal. "Genome-Wide CRISPR Screening of Chondrocyte Maturation Newly Implicates Genes in Skeletal Growth and Height-Associated GWAS Loci," *Cell Genomics* 3, sayı: 5 (May 10, 2023): 100299. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100299>
- Bechtel, William ve Robert C. Richardson. *Discovering Complexity: Decomposition and Localization as Strategies in Scientific Research*. [MIT Press ed.]. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2010.
- Craver, Carl F. ve Lindley Darden. *In Search of Mechanisms: Discoveries across the Life Sciences*. Chicago: University of Chicago Press, 2013.
- Dawkins, Richard. *The Extended Phenotype: The Gene as the Unit of Selection*. Oxford [Oxfordshire]: Freeman, 1982.
- Gould, Stephen Jay. *The Mismeasure of Man. The Mismeasure of Man*. Rev. and Expanded. New York: W.W. Norton, 1996.
- Harden, Kathryn Paige. *The Genetic Lottery: Why DNA Matters for Social Equality*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2021.
- Judson, Horace Freeland. *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*. Expanded ed. Plainview, N.Y: CSHL Press, 1996.
- Lewis, David. "Causation," *The Journal of Philosophy* 70, sayı: 17 (1973): 556–67. <https://doi.org/10.2307/2025310>
- . "Causation as Influence," *The Journal of Philosophy* 97, sayı: 4 (2000): 182–97. <https://doi.org/10.2307/2678389>
- Lewontin, Richard C., Steven P. R. Rose ve Leon J. Kamin. *Not in Our Genes: Biology, Ideology, and Human Nature*. 1st ed. New York: Pantheon Books, 1984.
- Liu, Shujing, Shiyu Song, Shuan Wang, Tonghui Cai, Lian Qin, Xinzhuang Wang, Guangming Zhu, et al. "Hypothalamic FTO Promotes High-Fat Diet-Induced Leptin Resistance in Mice through Increasing CX3CL1 Expression," *The Journal of Nutritional Biochemistry* 123, (January 2024): 109512. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109512>
- Loos, Ruth J. F. ve Giles S. H. Yeo. "The Genetics of Obesity: From Discovery to Biology," *Nature Reviews Genetics* 23, sayı: 2 (February 2022): 120-33. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
- Mackie, J. L. "Causes and Conditions," *American Philosophical Quarterly (Oxford)* 2, sayı: 4 (1965): 245-64.
- . *The Cement of the Universe; a Study of Causation*. Oxford: Clarendon Press, 1974.
- Madole, James W. ve K. Paige Harden. "Building Causal Knowledge in Behavior Genetics," *The Behavioral and Brain Sciences* 46, (May 2022): e182. <https://doi.org/10.1017/S0140525X22000681>
- Morgan, Thomas Hunt, Alfred Henry Sturtevant, Hermann Joseph Muller ve Calvin Blackman Bridges. *The Mechanism of Mendelian Heredity*. Holt, 1922.
- Mostafavi, Hakhamanesh, Arbel Harpak, Ipsita Agarwal, Dalton Conley, Jonathan K Pritchard ve Molly Przeworski. "Variable Prediction Accuracy of Polygenic Scores within an Ancestry Group," *eLife* 9, (January 2020): e48376. <https://doi.org/10.7554/eLife.48376>
- O'Connor, Luke J., Armin P. Schoech, Farhad Hormozdiari, Steven Gazal, Nick Patterson ve Alkes L. Price. "Extreme Polygenicity of Complex Traits Is Explained by Negative Selection," *The American Journal of Human Genetics* 105, sayı: 3 (September 2019): 456-76. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.003>
- Okbay, Aysu, Yeda Wu, Nancy Wang, Hariharan Jayashankar, Michael Bennett, Seyed Moeen Nehzati, Julia Sidorenko, et al. "Polygenic Prediction of Educational Attainment within and between Families from Genome-Wide Association Analyses in 3 Million Individuals," *Nature Genetics* 54, sayı: 4 (April 2022): 437-49. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01016-z>

- Pearl, Judea. *Causality: Models, Reasoning, and Inference*. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- . “The Structural Theory of Causation” in *Causality in the Sciences*, Editörler: Jon Williamson, Federica Russo ve Phyllis McKay Illari, 697–727. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- Peluffo, Alexandre E. “The ‘Genetic Program’: Behind the Genesis of an Influential Metaphor,” *Genetics (Austin)* 200, sayı: 3 (2015): 685-96. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.178418>
- Plomin, Robert. *Blueprint: How DNA Makes Us Who We Are*. Cambridge, UNITED STATES: MIT Press, 2018. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/utxa/detail.action?docID=5583688>
- Proctor, Robert N. “The History of the Discovery of the Cigarette–Lung Cancer Link: Evidentiary Traditions, Corporate Denial, Global Toll,” *Tobacco Control* 21, sayı: 2 (2012): 87-91. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050338>
- Psillos, Stathis. “The Idea of Mechanism,” in *Causality in the Sciences*, Editörler: Jon Williamson, Federica Russo ve Phyllis McKay Illari, 771–88. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- Psillos, Stathis ve Stavros Ioannidis. “Mechanistic Causation: Difference-Making Is Enough,” *Teorema: Revista Internacional de Filosofía* 38, sayı: 3 (2019): 53-76. <https://www.jstor.org/stable/26874512>
- Ross, Lauren ve James Woodward. “Causal Approaches to Scientific Explanation” in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Editörler: Edward N. Zalta ve Uri Nodelman, Spring 2023. Metaphysics Research Lab, Stanford University, 2023. <https://plato.stanford.edu/archives/spr2023/entries/causal-explanation-science/>
- Russell, Bertrand. “On the Notion of Cause,” *Proceedings of the Aristotelian Society* 13, (1912): 1-26. <https://www.jstor.org/stable/4543833>
- Russo, Federica ve Jon Williamson. “Interpreting Causality in the Health Sciences,” *International Studies in the Philosophy of Science* 21, sayı: 2 (July 2007): 157-70. <https://doi.org/10.1080/02698590701498084>
- Schrenk, Markus Andreas. *Metaphysics of Science: A Systematic and Historical Introduction*. First edition. New York: Routledge, 2016. <https://doi.org/10.4324/9781315639116>
- Stoltenberg, Scott F. *Foundations of Behavior Genetics*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2023.
- Trubetskoy, Vassily, Antonio F. Pardiñas, Ting Qi, Georgia Panagiotaropoulou, Swapnil Awasthi, Tim B. Bigdeli, Julien Bryois, et al. “Mapping Genomic Loci Implicates Genes and Synaptic Biology in Schizophrenia,” *Nature* 604, sayı: 7906 (April 2022): 502-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- Waters, C. Kenneth. “Causes That Make a Difference,” *The Journal of Philosophy* 104, sayı: 11 (2007): 551-79. <https://www.jstor.org.ezproxy.lib.utexas.edu/stable/20620058>
- Woodward, James. “Causation in Biology: Stability, Specificity, and the Choice of Levels of Explanation,” *Biology & Philosophy* 25, sayı: 3 (June 2010): 287-318. <https://doi.org/10.1007/s10539-010-9200-z>
- Woodward, James F. *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*. Oxford Studies in Philosophy of Science. New York: Oxford University Press, 2003.
- Woodward, James F. (James Francis). *Causation with a Human Face: Normative Theory and Descriptive Psychology*. New York, NY: Oxford University Press, 2021.