

Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitlerinin Telomer Uzunluğu Üzerine Etkisi: Kısa Bir Derleme

Effect of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids on Telomere Length: A Brief Review

Mehmet Mustafa TİLEKLİ¹, Nilüfer ACAR TEK²

ÖZ

Telomerler kromozomların uç kısımlarında bulunan ve hücrenin her bölünmesiyle bir miktar kısalan, kromozomların yapısal bütünlüğünü korumakla görevli kısımlardır. Bu yapıların kısalma hızı vücutta birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlayabilmektedir. Beslenme, telomerlerin korunmasında en etkili faktörlerin başında gelmektedir. Akdeniz diyeti bileşenlerinden çoklu doymamış yağ asitleri ise vücudun inflamatuvar ve oksidatif stres düzeylerine doğrudan etki ettiği için aynı zamanda telomer yapılarının da korunmasında önemli görevler üstlenmektedir. Bu literatür derlemesi çoklu doymamış yağ asitlerinden omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin telomer yapısının kısalma hızı üzerine etkisini özetlemek amacıyla hazırlanmıştır. Literatür taraması 2002 yılından Mart 2022'ye kadar PubMed, Web of Science, Scopus ve Google Akademik'ten taranan makalelerin referans listesinin manuel incelemesiyle desteklenen elektronik veri tabanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Web of Science, Scopus ve Google Akademik veri tabanlarından "Telomer" veya "Diyet" veya "Beslenme" veya "Omega-3" veya "Omega-6" veya "Hücrenel Yaşlanma" terimleri kullanılarak taranmıştır. Besin öğelerinin ve diyet modellerinin telomer yapısı üzerinde farklı etkileri bulunabilmektedir. Bu derlemenin amacı, telomer yapısının kısalma hızının azaltılmasında veya korunmasında çoklu doymamış yağ asitlerinin olumlu/olumsuz etkilerini yapılan çalışmalar ışığında irdelenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Omega-3, Omega-6, Telomer

ABSTRACT

Telomeres are the parts at the ends of the chromosomes, which shorten with each division of the cell, and which are responsible for maintaining the structural integrity of the chromosomes. The rate of shortening of these structures can pave the way for the formation of many diseases in the body. Nutrition is one of the most effective factors in the protection of telomeres. Polyunsaturated fatty acids, one of the components of the Mediterranean diet, play an important role in the protection of telomere structures, as they directly affect the inflammatory and oxidative stress levels of the body. This review was created to summarize the effect of omega-3 and omega-6 fatty acids, which are polyunsaturated fatty acids, on the shortening rate of telomere structure. The literature search was conducted from 2000 to March 2022 using electronic databases supplemented by manual review of the reference list of articles from PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar. Searched from Web of Science, Scopus and Google Scholar databases using the terms "Telomer" or "Diet" or "Nutrition" or "Omega-3" or "Omega-6" or "Cellular Aging". Nutrients and nutritional patterns may have different effects on telomere structure. The aim of this review is to examine the positive/negative effects of polyunsaturated fatty acids in reducing or maintaining the shortening rate of telomere structure in the light of current studies.

Keywords: Nutrition, Omega-3, Omega-6, Telomere

¹ Öğr. Gör., Mehmet Mustafa TİLEKLİ, Beslenme ve Diyetetik, Ondokuzmayıs Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, dyt.mtilekli@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4693-870X

² Prof. Dr., Nilüfer ACAR TEK, Beslenme ve Diyetetik, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, acamil@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8772-9608

GİRİŞ

Telomer kavramı, 1930'lu yıllardan bu yana bilinmektedir. Hermann Muller ve Barbara McClintock araştırmalarına dayanarak, kromozomların farklı yapılarla sona erdiğini ve bu yapıların kromozomların yapısal bütünlüğünü koruyucu görev üstlendiğini ortaya koydular.¹ Telomerler, kromozomların DNA ve protein içeren terminal bölgeleridir. Diğer kromozomal DNA dizilerinden hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdırlar.² Hücrenin yaşam döngüsünde telomer yapılarının iki önemli görevi bulunmaktadır. Bunlardan biri kromozomların replikasyon aşamasının tamamlanmasını sağlamak diğeri ise bu süreç içerisinde kromozom uçlarının farklı bölgelerle bir reaksiyon vermelerini önlemektir.³ Hücreler her bölündüklerinde telomer yapıları bir miktar kısalır. Telomerler kritik bir aşamaya geldiklerinde hücre ya bölünmeyi durdurur (hücresel yaşlanma) ya da programlanmış hücre ölümü (apoptoz) sürecine geçiş yapar.⁴ Yaş, telomer kısalmasının başlıca sebepleri arasında olsa da birçok metabolik ve çevresel faktörler de bu yapının kısalma hızını önemli ölçüde etkileyebilmektedir.⁵ Telomer uzunluklarındaki en hızlı azalma yaşamın ilk yıllarında meydana gelir (>1 kb/yıl, büyük olasılıkla hızlı büyüme nedeniyle), yetişkinlik döneminde ise hücre tipine ve çoğalma davranışlarına bağlı olarak bu oran 20-60 bp/yıl civarındadır.⁶ Bununla birlikte telomer yapılarının kısalmasını yavaşlatarak veya uzatarak korunmasında görev alan enzim telomeraz enzimidir.⁷ Telomer uzunluğu hücrelerin replikatif yaşama süresini belirler. Telomerler belirli bir uzunluğa kadar kıaldıklarında hücre artık yaşlanma evresine girmiş olur. Bundan sonra hücre bölünmesi durur, fonksiyon kayıpları artmaya başlar.⁸ Telomer ne kadar hızlı kısalırsa "Hayflick Sınırı" na da o kadar erken ulaşacak ve yaşlanacaktır. Telomer kısalma hızı veya telomer uzunluğu sadece hücrenin yaşam süresi ile ilgili olmayıp aynı zamanda metabolik hastalıkların varlığı ile de doğrudan ilgilidir.⁹ Daha kısa ortalama telomer uzunluğunu kardiyovasküler

hastalık, tip2 diyabet, obezite, bazı kanser türleri ve psikolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu kapsamda yapılan çalışmaların sayısı hızla artış göstermektedir.¹⁰ Özellikle obezite, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet olmak üzere başlıca en yaygın kronik hastalıklar ile telomer kısalma hızı veya telomer uzunluğu arasında yakın ilişkiler kurulmuştur.¹¹ Kontrollerine kıyasla daha kısa telomerlere sahip bireylerin daha yüksek kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, şizofreni ve mortalite riski taşıdığı birçok epidemiyolojik çalışmayla ortaya konulmuştur.¹² Bu durumun temelinde yatan ana sebeplerden biri ise artan inflamasyon ve oksidatif hasardır.¹³ Beslenme, egzersiz, sigara kullanımı ve stres gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörleri vücutta oksidatif hasar ile inflamasyon süreçlerini doğrudan etkilemekte olup bu durumda yaşanan artışların aynı zamanda telomer yapılarının da daha hızlı kısalmasına yol açtığı ifade edilmektedir.¹⁴ Beslenmenin telomer yapılarının korunmasında veya kısalma hızlarının azaltılması noktasında hem beslenme tarzı hem de besin ve besin ögesi düzeyinde etkili olduğunu ortaya koyan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar mevcuttur.¹⁵ Sodyum, şeker ve doymuş yağdan zengin; sebze meyve gibi önemli lif kaynaklarından, omega-3 ve omega-9 gibi doymamış yağ asitlerinden fakir bir beslenme tarzının telomer yıpranmasını hızlandırdığı bilinmektedir.¹⁶ Diyet modeli açısından değerlendirildiğinde Akdeniz Diyeti modeli vücutta oksidatif hasarı ve inflamasyonu azaltarak telomer kısalma hızını da azaltma noktasında en etkili diyet modellerinden biridir.¹⁷ Batı Tarzı Diyet ise günümüzde "Fast Food" beslenme olarak ta adlandırılan, rafine şeker ve yağdan zengin liften fakir bir beslenme tarzı aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerin daha çok salgılanmasına zemin hazırlamaktadır. Akdeniz diyetinin en önemli bileşenlerinden biri olan Omega-3 yağ asidi enerji kaynağı olmasının dışında çok önemli görevleri bulunmaktadır. Hücre zarının yapısına katılması, damar sağlığını

korunması, inflamasyonun azaltılması bu görevlerin en önemlileri arasında yer almaktadır.¹⁸ Buna karşılık Omega-6 yağ asidi ise proinflamatuvar olarak rol alabilmektedir. Özellikle beslenmede Omega-6/Omega-3 oranının artması bir çok metabolik hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığı bilinmektedir.¹⁹

Omega-3 ve Omega-6 yağ asidi alımlarının telomer yapısı üzerine etkisini mevcut epidemiyolojik ve klinik kanıtlar ışığında özetlemek amacıyla yayınlanmış tüm çalışmalar taranmış ve geleneksel derleme olarak sunulmuştur. Literatür taraması 2002 yılından Mart 2023'e kadar PubMed, Web of Science, Scopus ve Google Akademik'ten elde edilen makalelerin referans listesinin manuel incelemesiyle desteklenen elektronik veri tabanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Web of Science, Scopus ve Google Akademik veri tabanlarından "Telomer" veya "Diyet" veya "Beslenme" veya "Omega-3" veya "Omega-6" veya "Hücrel Yaşlanma" terimleri kullanılarak taranmıştır. Literatür taraması, ile alınan alıntılarını birleştirmek, tekrarları ortadan kaldırmak ve inceleme sürecini kolaylaştırmak için EndNote® paket programı kullanılmıştır.

Omega- ve Omega-6 Yağ Asitlerinin İnflamatuvar Süreç ile İlişkisi

Günümüzde batı diyeti; enerji alımında artış, enerji harcamasında azalma, omega-6 yağ asitlerinden zengin, lif kaynaklarından ve omega-3 kaynaklarından fakir bir diyet olarak tanımlanmaktadır.²⁰ Omega-6 yağ asitlerinin artan miktarları beraberinde araşidonik asit artışına ve araşidonik asitten de siklooksijenaz yolu ile prostaglandin ve tromboksan; lipooksijenaz yolu ile ise lökotrien ve lipoksinler sentezlenir.²¹ Araşidonik asit kaynaklı eikozanoidler genel olarak pro inflamatuvar olarak etkili olurlar. Bunlardan PGE2 vasküler geçirgenliğin artışında, TXA2 nin trombosit agregasyonunda, LTB4 ün ise TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin üretimin artışında rol aldığı bilinmektedir.²² Omega-6 yağ asitleri hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar karakter

gösterebilmektedir. Diyet ile alımında Omega-6/ Omega-3 oranı bu yüzden önem arz etmektedir.²³ Omega-3 e oranla daha yüksek seviyelerde Omega-6 alımı proinflamatuvar sürecin artışıyla sonuçlanmaktadır.²⁴

Omega-3 yağ asitleri, zun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinden elzem olan α -linolenik asitten sentezlenen eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) hücrel fonksiyonlarının yerine getirilmesinde işlev görür. Omega-6 ya oranla daha baskın bir antiinflamatuvar karakter sergiler.²⁵ Omega-3 yağ asidinin antiinflamatuvar etkilerinden bazıları aşağıda listelenmiştir;²⁶

- Reaktif oksijen türlerini azaltmak
- EPA kaynaklı olan eikozanoidleri arttırmak
- Araşidonik asit türevli eikozanoidlerin inflamatuvar etkilerini azaltmak
- PPAR- γ aktivasyonu yolu ile TNF- α , IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi azaltmak

Yaşlı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada günde 1.8 g/gün EPA ve DHA içeren balık yağı desteğinin bireylerin periferik kan mononükleer hücreleri üzerinde antiinflamatuvar etkile gösterdiği ifade edilmiştir.²⁷ Sistemik inflamasyonu bulunan obez bireylerin 10 hafta süresince 3 g/gün DHA kullanımının aynı miktarda EPA kullanımına göre proinflamatuvar IL-18 düzeyini azaltma etkisinin daha güçlü olduğu belirlenmiştir.²⁴

Diyette Omega-6/Omega-3 Oranının Telomer Uzunluğu Üzerine Etkisi

Son yıllarda hızla değişen beslenme alışkanlıkları diyet örüntülerinin de değişmesine yol açmıştır. Diyet bileşenlerinden Omega-3 yerini daha fazla rafine yağ kaynaklı Omega-6' ya bırakmıştır. Önerilen oran 1:1 veya 1:2 iken günümüzde 1:20, 1:30 oranlarına kadar ulaşmış durumdadır.²⁸ Bu durumun ortaya çıkmasının bir diğer sebebi ise hayvan yemlerinin kompozisyonlarına yapılan müdahaleler ile yemlerin omega-3 içerikleri azalmış, omega-

6 yağ asidi içerikleri artmıştır. Omega-3 ile Omega-6'nın metabolizmada proinflamatuvar ve oksidatif stres konusunda genellikle zıt yönde aktivite gösterdiği bilindiğinden diyetin 6/3 oranının mümkün olduğunca düşürülmesinde fayda vardır.²⁹ Lökosit telomer uzunluğu kümülatif olarak vücudun oksidatif yükünün ve inflamasyon düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden bu iki parametrenin artmasına yol açabilecek her türlü faktör aynı zamanda telomer uzunluğunun da daha hızlı kısalmasına dolaylı olarak yol açmış olacaktır. Bu bağlamda çoklu doymamış yağ asitlerinin alım düzeyi ile kronik hastalıklar arasında kurulan her ilişki aynı zamanda telomer yapısının kısalma hızı arasında da kurulabilmektedir.³⁰

Son yıllarda omega-3 yağ asitlerine hastalık riskini azaltmadaki rolleri nedeniyle ilgi gittikçe artmıştır. Bu yağ asitlerinin proinflamatuvar faktörlerin inhibisyonu, lökosit kemotaksisi ve eikozanoid üretimi dahil olmak üzere inflamasyonla ilgili bir çok mekanizmayı zayıflatabilmektedir.³¹

Çoklu doymamış yağ asitlerinin telomer yapısı ile ilişkisine odaklanan çalışmaların sayısı da artmaya başlamıştır. Koroner arter hastalığı olan 600 hasta üzerinde yapılan kohort bir çalışmada omega-3 alımı ile telomer uzunluğu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.³² Diyet ve yaşam tarzının telomer uzunluğu üzerine etkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada yaklaşık 2000 bireyin PUFA alımları incelenmiş olup omega-3 alımı ile telomer uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı ifade edilmiştir.³³ Ancak bu çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasının hemen ardından çalışmaya bir eleştiri yazısı yayınlanmıştır. Bu yazıya göre çalışmada omega-3 ve omega-6 yağ asitleri alımının ayrı ayrı değerlendirilmemesinin sonuçlara etki edebileceği ifade edilmiş olup çoklu doymamış yağ asitlerinin alımlarının toplu olarak hesaplanmasının özellikle proinflamatuvar süreçlerin yorumlanmasında hataya düşürebileceği belirtilmiştir.³⁴

Singapur-Çin Sağlık Çalışması kapsamında yapılan, 711 koroner arter

hastası ve 638 kontrolden oluşan bir araştırmada plazma n-3 ve n-6 yağ asitleri seviyesi ile lökosit telomer uzunluğu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek n-6:n-3 oranının daha kısa lökosit telomer uzunluğu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu, DHA (dokozahekzaenoik asit) nin yüksek plazma seviyesinin ise daha uzun telomer yapısı ile anlamlı bir korelasyonu bulunduğu ifade edilmiştir.³⁵ Obezitesi bulunan 3 ve 4 yaşlarında 46 çocukta yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre düşük plazma DHA seviyeleri ile daha kısa lökosit telomer uzunluğu arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.³⁶ Bunlarla birlikte n-3 alımı veya plazma düzeyleri ile telomer yapısında anlamlı ilişkinin olmadığını ifade eden bir çok çalışma mevcuttur.³³⁻³⁷ Bu farklı sonuçların ortaya çıkmasında yağ asidi seviyelerinin veya alımlarının ölçümünde kullanılan birbirinden farklı yöntemler veya yağ asidi seviyelerini belirlemek için toplanan tek numunelerin deneklerin uzun süreli yağ asidi alımını yansıtmayabileceği gösterilmektedir. Telomer uzunluğu üzerine yapılan çalışmaların uzun süreli takip yapıyor olması verilerin güvenilirliği açısından önem arz etmektedir. Ek olarak, incelenen gruplar arasındaki değişkenliğin yüksek olması da bu sebepler arasında sayılabilir.³⁸

Telomer uzunluğu ile n-3 yağ asidi arasındaki ilişkiyi inceleyen randomize kontrollü bir çalışmada 106 fazla kilolu birey, (1) 2,5 g/gün n-3, (2) 1,25 g/gün n-3 ve (3) plasebo olarak üç gruba ayrıldılar. Dört ay boyunca sürdürülen müdahalenin sonunda elde edilen verilere göre; gruplar arası telomer uzunluklarında anlamlı olarak farklı olmasa da n-6/n-3 oranı telomer uzunluğu ile negatif korelasyon göstermiştir.¹⁸ Hafif bilişsel bozukluğu bulunan yaşlı bireylerde n-3 ve n-6 yağ asidi takviyesi kullanmanın telomer kısalma hızı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada katılımcılar EPA yönünden zengin balık yağı (1,67 g EPA + 0,16 g DHA/gün), DHA açısından zengin balık yağı (1,55 g DHA + 0,40 g EPA/gün) veya LA (aspir yağı) alacak şekilde 6 aylık bir müdahaleye randomize edildiler. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ise LA grubunda

telomer kısalma hızı en yüksek seviyedeysen EPA ve DHA grupları arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte DHA grubunun EPA ya görece daha düşük bir hıza sahip olduğu gösterilmiştir.³⁹

Omega-3 ve Omega-6 yağ asitlerinin besin desteği şeklinde veya besin aracılığı ile alınımının telomer uzunluğu üzerine etkisini inceleyen insan müdahale çalışmalarının özeti Tablo 1’ de sunulmuştur.

Tablo 1. İnsan Müdahalesi Çalışmaları

Referans	Çalışma tasarımı	İncelenen Grup	Yöntem	Telomer Uzunluğuna Etkisi
Farzaneh-Far ve ark ³² .	Prospektif kohort çalışması	Koroner arter hastalığı olan 608 ABD’li erkek ve kadın, 5 yıllık takip	Gaz kromatografisi (GC) ile tam kandaki omega-3 yağ asitlerinin analizi	Omega-3 yağ asitleri seviyeleri ile lökosit telomer uzunluğu arasındaki ters ilişki
Chang ve ark ³⁵ .	Prospektif kohort çalışması	Koroner arter hastalığı olan 711 Çinli hasta ve 638 sağlıklı kontrol	ALA, EPA ve DHA’nın plazma seviyeleri, kütle spektrometresi kullanılarak ölçüldü	EPA ve DHA seviyeleri ile lökosit telomer uzunluğu arasında pozitif korelasyon
Kiecolt-Glaser ve ark ¹⁸ .	Randomize kontrollü çalışma	40-85 yaş arası 106 ABD’li erkek ve kadın, 4 ay boyunca günde ortalama 2,5 g omega-3 1,25 g omega-3 ve plasebo gruplarına randomize ediliyor	Kan plazmasındaki omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin seviyesindeki değişiklik	Gruplar arasında telomer uzunluğunda önemli bir değişiklik görülmedi. Telomer uzunluğu omega-6:omega-3 oranı yağ asidi oranının azalması ile arttı
O’Callaghan ve ark ³⁹ .	Randomize kontrollü çalışma	Hafif bilişsel bozukluğu bulunan, 65 yaş üstü 33 erkek ve kadın	EPA açısından zengin bir takviye(1,67 g + 0,16 g DHA; n = 12), DHA açısından zengin bir takviye (1,55 g + 0,40 g EPA)	Telomer kısalması, DHA ve EPA gruplarına kıyasla LA grubunda daha fazlaydı. Artan eritrosit DHA seviyeleri, DHA grubunda azalmış telomer kısalması ile ilişkilendirildi.
Barden ve ark ⁴⁰ .	Randomize kontrollü çalışma	Kronik böbrek yetmezliği olan, 25-75 yaş arası, 85 erkek ve kadın	8 hafta boyunca her gün 4 g Omega-3, 200 mg CoQ, 4 g zeytinyağı	Nötrofil telomer uzunluğu, omega-3 yağ asit takviye alınımından sonra arttı

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut kanıtlarla birlikte telomer uzunluğu biyolojik yaşlanmanın en önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Telomerler yaş ilerledikçe belirli oranda doğal olarak kısalırlar. Ancak beslenme egzersiz, stres gibi faktörler eşliğinde bu kısalma hızları azalır artabilir hatta uzama durumları bile gözlenebilir. Hücresel yaşlanma süreci ne kadar hızlı ilerlerse hücre o kadar erken yaşlanır ve buna bağlı olarak fonksiyon kaybı yaşar. Erken yaşlanan hücre aynı zamanda kronik hastalıklara yakalanma noktasında da önemli bir risk oluşturmaktadır.

Günümüzde kronik hastalıkların temeline bakıldığında hemen hemen tüm kronik hastalıklarda inflamatuvar tablonun ve oksidatif hasarın ortak bir gösterge olduğu ifade edilebilmektedir. Bir hücre yaşamı boyunca ne kadar fazla oksidatif hasara ve inflamasyona maruz kalırsa bu durumdan

etkilenen telomer yapısı da aynı şekilde daha hızlı kısalacaktır.

Telomer yapısının görevleri her geçen yıl yapılan yeni çalışmalarla daha da netlik kazandıkça bu yapının üzerinde etkili olabilecek faktörler de netleşmeye başlamıştır. Beslenme bu faktörler arasında çok önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle batı tipi beslenme alışkanlıklarının hızla yaygın hale geldiği günümüzde hücresel yaşlanma ve buna bağlı ortaya çıkabilecek riskler de önemini arttırmaktadır. Batı tipi beslenmenin ana bileşenlerinden olan yüksek doymuş yağ, rafine şeker, besin değeri düşük enerji değeri yüksek hazır besinler vücudun oksidatif yükünün ve proinflatuvar belirteçlerin artışında çok önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezite başta olmak üzere diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile hücresel yaşlanma, DNA hasarı, inflamatuvar tablo ve telomer yapısının yıpranması arasında

kuvvetli ilişkiler tespit edilmiştir. Buna karşılık söz konusu kronik hastalıklardan korunmanın en etkili yollarından biri olan Akdeniz tarzı beslenme modelinin ise oksidatif yükün azaltılmasında, DNA yı ve telomer yapısının korunmasında çok önemli rolü bulunmaktadır. Hem klinik hem de kesitsel çalışmalarda Akdeniz diyetinin bu ilişkisi ortaya konulmuştur.

Akdeniz diyetinin en önemli bileşenlerinden olan omega-3 yağ asidi, vücutta antiinflamatuvar, antitrombotik ve antioksidan gibi önemli görevler üstlenmektedir. Bu özellik omega-3 ün telomer yapısının korunmasında etkili olduğunu göstermektedir.

Akdeniz tarzı beslenmenin öne çıkan özelliklerinden biri diyetin omega-6/ omega-

3 oranının düşük olmasıdır. Bu oranın düşüklüğü vücudun inflamasyonun ve oksidatif hasarın ortaya çıkarabileceği risklerden korunması noktasında ve doğal olarak telomer yapısının korunmasında önem arz etmektedir.

Sonuç olarak; batı tipi beslenme alışkanlığına bağlı olarak diyetin artan omega-6/omega-3 oranı beraberinde birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamakla birlikte hücresel yaşlanmayı telomer yıpranma hızı üzerinden artırmaktadır. Telomer yapısının kısalma hızının azaltılması ve dolayısıyla hücresel yaşlanmanın geciktirilerek hem sağlıklı bir yaşlanma dönemi sağlanabilir hem de kronik hastalıklardan korunma daha etkili bir şekilde sürdürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Hemann, M.T, Strong, M.A, Hao, L-Y. and Greider, C.W. (2001). "The Shortest Telomere, Not Average Telomere Length, Is Critical for Cell Viability and Chromosome Stability". *Cell*, 107 (1), 67-77.
2. Latre, L, Tusell, L, Martin, M, Miró, R, Egozcue, J. and Blasco, M.A. (2003). "Shortened Telomeres Join to DNA Breaks Interfering with Their Correct Repair". *Experimental Cell Research*, 287 (2), 282-8.
3. Blasco, M.A. (2012). "Telomeres and Human Disease: Ageing, Cancer and Beyond". *Nature Reviews Genetics*, 6 (8), 611-22.
4. Heidinger, B.J, Blount, J.D, Boner, W, Griffiths, K, Metcalfe N.B. and Monaghan, P. (2012). "Telomere Length in Early Life Predicts Lifespan". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (5), 1743-8.
5. Valdes, A.M, Andrew, T, Gardner, J.P, Kimura, M, Oelsner, E. and Cherkas, L.F. (2005). "Obesity, Cigarette Smoking, and Telomere Length in Women". *The Lancet*, 366 (9486), 662-4.
6. Cinti, S, Mitchell, G, Barbatelli, G, Murano, I, Ceresi, E. and Faloia, E. (2005). "Adipocyte Death Defines Macrophage Localization and Function in Adipose Tissue of Obese Mice and Humans". *Journal of Lipid Research*, 46 (11), 2347-55.
7. Ornish, D, Lin, J, Daubenmier, J, Weidner, G, Epel, E. and Kemp, C. (2008). "Increased Telomerase Activity and Comprehensive Lifestyle Changes: A Pilot Study". *The Lancet Oncology*, 9 (11), 1048-57.
8. Nordfjäll, K, Eliasson, M, Stegmayr, B, Melander, O, Nilsson, P. and Roos, G. (2008). "Telomere Length Is Associated with Obesity Parameters But with a Gender Difference". *Obesity*, 16 (12), 2682-9.
9. Zhu, Y, Liu, X, Ding, X, Wang, F. and Geng, X. (2019). "Telomere and Its Role in The Aging Pathways: Telomere Shortening, Cell Senescence and Mitochondria Dysfunction". *Biogerontology*, 20, 1-16.
10. Azcona-Sanjulian, M.C. (2021). "Telomere Length and Pediatric Obesity: A Review". *Genes*, 12 (6), 946.
11. Galiè, S, Canudas, S, Muralidharan, J, García-Gavilán, J, Bulló, M. and Salas-Salvadó, J. (2020). "Impact of Nutrition on Telomere Health: Systematic Review of Observational Cohort Studies and Randomized Clinical Trials". *Advances in Nutrition*, 11 (3), 576-601.
12. Adaikalakoteswari, A, Balasubramanyam, M, Ravikumar, R, Deepa, R. and Mohan, V. (2007). "Association of Telomere Shortening with Impaired Glucose Tolerance and Diabetic Macroangiopathy". *Atherosclerosis*, 195 (1), 83-9.
13. Freitas-Simoes, T.M, Ros, E. and Sala-Vila, A. (2016). "Nutrients, Foods, Dietary Patterns and Telomere Length: Update of Epidemiological Studies and Randomized Trials". *Metabolism*, 65 (4), 406-15.
14. López-Otín, C, Blasco, M.A, Partridge, L, Serrano, M. and Kroemer, G. (2013). "The Hallmarks of Aging". *Cell*, 153 (6), 1194-217.
15. Ng, G.Y, Hande, V, Ong, M.H, Wong, B.W, Loh, Z.W. and Ho, W.D. (2022). "Effects of Dietary Interventions on Telomere Dynamics". *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 503472.
16. Chen, J, Wu, S, Wu, Zhuang, P, Zhang, Y. and Jiao, J. (2023). "Long-Term Dietary DHA Intervention Prevents Telomere Attrition and Lipid Disturbance in Telomerase-Deficient Male Mice". *European Journal of Nutrition*, 1-12.
17. Davinelli, S, Trichopoulou, A, Corbi, G, De Vivo, I. and Scapagnini, G. (2019). "The Potential Nutrigenoprotective Role of Mediterranean Diet and Its Functional Components on Telomere Length Dynamics". *Ageing Research Reviews*, 49, 1-10.
18. Kiecolt-Glaser, J.K, Epel, E.S, Belury, M.A, Andridge, R, Lin, J. and Glaser, R. (2013). "Omega-3 Fatty Acids, Oxidative Stress, and Leukocyte Telomere Length: A Randomized Controlled Trial". *Brain, Behavior and Immunity*, 28, 16-24.
19. Wolkowitz, O.M, Mellon, S.H, Epel, E.S, Lin, J, Dhabhar, F.S. and Su Y. (2011). "Leukocyte Telomere Length in Major Depression: Correlations With Chronicity, Inflammation and Oxidative Stress-Preliminary Findings". *Plos One*, 6 (3), e17837.
20. Manzel, A, Muller, D.N, Hafler, D.A, Erdman, S.E, Linker, R.A. and Kleinewietfeld M. (2014). "Role of "Western Diet" in Inflammatory Autoimmune Diseases". *Current Allergy and Asthma Reports*, 4, 1-8.
21. Fan, R, Kim, J, You, M, Giraud, D, Toney, A.M. and Shin S.H. (2020). "α-Linolenic Acid-Enriched Butter Attenuated High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Inflammation By Promoting Bioconversion of N-3 PUFA and Subsequent Oxylipin Formation". *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 76, 108285.

22. Chen, H. (2018). "Role of Thromboxane A2 Signaling in Endothelium-Dependent Contractions of Arteries". *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 134, 32-7.
23. Melo, R.B, de Barros Silva, P.G, Oriá, R.B, de Souza Melo, J.U, da Silva Martins, C. and Cunha, A.M. (2017). "Anti-Inflammatory Effect of A Fatty Acid Mixture With High Ω -9: Ω -6 Ratio and Low Ω -6: Ω -3 Ratio on Rats Submitted To Dental Extraction". *Archives of Oral Biology*, 74, 63-8.
24. Allaire, J, Couture, P, Leclerc, M, Charest, A, Marin, J, Lépine, M.C. (2016). "A Randomized, Crossover, Head-To-Head Comparison of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Supplementation to Reduce Inflammation Markers in Men and Women: The Comparing EPA To DHA (Compared) Study". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104 (2), 280-7.
25. Dasilva, G, Pazos, M, García-Egido, E, Gallardo, J.M, Rodríguez, I. and Cela, R. (2015). "Healthy Effect of Different Proportions of Marine Ω -3 Pufas EPA and DHA Supplementation in Wistar Rats: Lipidomic Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation". *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26 (11), 1385-92.
26. Song, J, Kwon, N, Lee, M.H, Ko, Y.G, Lee, J.H. and Kim, O.Y. (2014). "Association of Serum Phospholipid Pufas With Cardiometabolic Risk: Beneficial Effect of DHA on The Suppression of Vascular Proliferation/Inflammation". *Clinical Biochemistry*, 47 (6), 361-8.
27. Bouwens, M, Van De Rest, O, Dellschaft, N, Bromhaar, M.G, De Groot, L.C. and Geleijnse, J.M. (2009). "Fish-Oil Supplementation Induces Antiinflammatory Gene Expression Profiles in Human Blood Mononuclear Cells". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90 (2), 415-24.
28. Albar, S.A. (2022). "Dietary Omega-6/Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) and Omega-3 Are Associated with General and Abdominal Obesity in Adults: UK National Diet and Nutritional Survey". *Cureus*, 14 (10), e30209.
29. Nguyen, T.X, Agazzi, A, McGill, S, Weidt, S, Han, Q.H. and Gelemanovic, A. (2022). "Abundance of Plasma Proteins in Response To Divergent Ratios of Dietary Omega6:Omega3 Fatty Acids in Gestating and Lactating Sows Using a Quantitative Proteomics Approach". *J Proteomics*, 260, 104562.
30. Pérez, L.M, Amaral, M.A, Mundstock, E, Barbé-Tuana, F.M, Guma, F.T.C.R. and Jones, M.H. (2017). "Effects of Diet on Telomere Length: Systematic Review and Meta-Analysis". *Public Health Genomics*, 20 (5), 286-92.
31. Lorke, M, Willen, M, Lucas, K, Schille, J.T, Luder Ripoli, F. and Willenbrock, S. (2020). "Effect of Antioxidants, Mitochondrial Cofactors and Omega-3 Fatty Acids on Telomere Length and Kinematic Joint Mobility in Young and Old Shepherd Dogs - A Randomized, Blinded and Placebo-Controlled Study". *Research in Veterinary Science*, 129, 137-53.
32. Farzaneh, Far, R, Lin, J, Epel, E.S, Harris, W.S, Blackburn, E.H. and Whooley, M.A. (2010). "Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels with Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease". *Jama*, 303 (3), 250-7.
33. Cassidy, A, De Vivo, I, Liu, Y, Han, J, Prescott, J. and Hunter, D.J. (2010). "Associations Between Diet, Lifestyle Factors and Telomere Length in Women". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91 (5), 1273-80.
34. Kang, J.X. (2010). "Differential Effects of Omega-6 and Omega-3 Fatty Acids on Telomere Length". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92 (5), 1276-7.
35. Chang, X, Dorajoo, R, Sun, Y, Wang, L, Ong, C.N. and Liu, J. (2020). "Effect of Plasma Polyunsaturated Fatty Acid Levels on Leukocyte Telomere Lengths in The Singaporean Chinese Population". *Nutrition Journal*, 19, 1-9.
36. Liu, X, Liu, X, Shi, Q, Fan, X. and Qi, K. (2021). "Association of Telomere Length and Telomerase Methylation With N-3 Fatty Acids in Preschool Children With Obesity". *BMC Pediatrics*, 21 (1), 24.
37. Freitas-Simoes, T.M, Cofán, M, Blasco, M.A, Soberón, N, Foronda, M. and Corella, D. (2019). "The Red Blood Cell Proportion of Arachidonic Acid Relates to Shorter Leukocyte Telomeres in Mediterranean Elders: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial". *Clinical Nutrition*, 38 (2), 958-61.
38. Ogluszka, M, Lipiński, P. and Starzyński, R.R. (2022). "Effect of Omega-3 Fatty Acids on Telomeres—Are They The Elixir of Youth". *Nutrients*, 14 (18), 3723.
39. O'Callaghan, N, Parletta, N, Milte, C.M, Benassi-Evans, B, Fenech, M. and Howe, P.R. (2014). "Telomere Shortening in Elderly Individuals with Mild Cognitive Impairment May Be Attenuated with Omega-3 Fatty Acid Supplementation: A Randomized Controlled Pilot Study". *Nutrition*, 30 (4), 489-91.
40. Barden, A, O'Callaghan, N, Burke, V, Mas, E, Beilin, L.J. and Fenech, M. (2016). "n-3 Fatty Acid Supplementation and Leukocyte Telomere Length in Patients with Chronic Kidney Disease". *Nutrients*, 8 (3), 175.