
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

AKDENİZ DİYETİ VE BATI TARZI DİYET MODELLERİNİN RATLARDA TELOMER UZUNLUĞU, BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HİPOKAMPUS ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet Mustafa TİLEKLİ

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MAYIS 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mehmet Mustafa TİLEKLİ

16/05/2024

AKDENİZ DİYETİ VE BATI TARZI DİYET MODELLERİNİN RATLARDA TELOMER UZUNLUĞU, BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HİPOKAMPUS ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Mehmet Mustafa TİLEKLİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2024

ÖZET

Bu çalışmada Akdeniz diyeti (AD) ve Batı tarzı diyet (BD) modellerinin ratlarda telomer uzunluğu, oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler ile hipokampus toplam hücre sayısı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma toplam 21 adet (8 haftalık) erkek Sprague-Dawley rat ile yürütülmüştür. Ratlar rastgele 3 gruba (n=7) ayrılmıştır. Sekiz hafta boyunca 1 grup Kontrol diyeti (KD), 1 grup Akdeniz diyeti (AD) diğer grup ise Batı diyeti (BD) olarak içerikleri hazırlanmış pelet yemlerle beslenmişlerdir. Çalışmanın süresi boyunca ratların günlük yem tüketimleri kayıt altına alınmış ve 10 günde bir boy ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Çalışma sonunda ratlardan derin anestezi altında kardiyak kan alınarak ötenazi yapılmıştır. Ardından beyin dokularından hipokampus bölgesi çıkartılarak -80 °C' de analize kadar muhafaza edilmiştir. Telomer uzunlukları PCR yöntemi ile, biyokimyasal parametreler ELISA yöntemi ile, hipokampus hücre sayıları ise izotropik fraksiyanatör yöntemi ile ölçülmüştür. Deney sonucunda BD grubunun vücut ağırlığı, BKİ ve Lee indeksi değerlerinin KD ve AD gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). Telomer uzunlukları bakımından AD grubunun telomer uzunluğu BD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). İnflamatuvar belirteçlerden TNF-α değerinin BD grubunda AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek, IL-4 ve IL-10'un ise daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Daha fazla miktarda omega-3 yağ asidi, resveratrol ve posa alımının telomer uzunluğu ile pozitif yönde, daha fazla miktarda palm yağı, omega-6 yağ asidi ve fruktoz alımının ise negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu çalışmanın verileri ışığında sonuç olarak Akdeniz diyetinin uzun vadede inflamasyonu ve oksidatif hasarı azaltarak telomer yapılarını koruyucu etki gösterdiği bu sayede hücresel yaşlanmayı geciktirebileceği öngörülmektedir.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Akdeniz diyeti, batı diyeti, telomer, malondialdehit, tümör nekroz faktör alfa, hipokampus
Sayfa Adedi : 111
Danışman : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

THE EFFECT OF MEDITERRANEAN DIET AND WESTERN –STYLE DIET MODELS ON TELOMERE LENGTH, BIOCHEMICAL PARAMETERS AND HIPPOCAMPUS IN RATS

(Ph. D. Thesis)

Mehmet Mustafa TİLEKLİ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2024

ABSTRACT

This study aimed to examine the effects of Mediterranean diet (AD) and Western diet (BD) models on telomere length, oxidative stress and inflammatory markers, and hippocampus total cell number in rats. The study was conducted with a total of 21 (8-week-old) male Sprague-Dawley rats. Rats were randomly divided into 3 groups (n = 7). For eight weeks, one group was fed the Control diet (CD), one group was fed the Mediterranean diet (AD), and the other group was fed the Western diet (BD) with pellet feeds. Throughout the study, daily feed consumption of the rats was recorded and their height and body weight were measured every 10 days. At the end of the study, the rats were euthanized by taking cardiac blood under deep anesthesia. Then, the hippocampus region was removed from the brain tissues and stored at -80 °C until analysis. Telomere lengths were measured by the PCR method, biochemical parameters were measured by the ELISA method, and hippocampus cell numbers were measured by the isotropic fractionator method. As a result of the experiment, it was revealed that the body weight, BMI and Lee index values of the BD group were significantly higher than the KD and AD groups ($p < 0.05$). In terms of telomere lengths, the telomere length of the AD group was found to be significantly higher than that of the BD group ($p<0.05$). It was observed that TNF-α value, one of the inflammatory markers, was significantly higher in the BD group than in the AD group, and IL-4 and IL-10 were lower ($p < 0.05$). It was observed that higher amounts of omega-3 fatty acids, resveratrol and fiber intake were positively associated with telomere length, while higher amounts of palm oil, omega-6 fatty acids and fructose intake were negatively significantly associated with telomere length ($p<0.05$). In the light of the data of this study, it is predicted that the Mediterranean diet has a protective effect on telomere structures by reducing inflammation and oxidative damage in the long term, thus delaying cellular aging.

Science Code : 1007
Key Words : Mediterranean diet, western diet, telomere, malondialdehyde, tumor necrosis factor alpha, hippocampus
Page Number : 111
Supervisor : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam süresince engin bilgilerini, yardımını ve desteğini hiç esirgemeyen, akademik olarak rol model kabul ettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK' e,

Akademik, etik ve ahlaki olarak birçok kazanımlar sağladığım, fikir ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sait BİLGİÇ' e,

Çalışma ve sosyal hayatımda katkısını ve desteğini hep hissettiren, yol gösteren büyüğüm, hocam Dr. Öğretim Üyesi Faruk TAN' a,

Hem akademik hem insani anlamda çok şey öğrendiğim, desteğini üzerimden hiç eksik etmeyen akıl hocam Prof. Dr. Özgür BOSTANCI' ya,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Ali Kerim YILMAZ ve Doç. Dr. Yavuz YASUL' a,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen mesai arkadaşlarım Dr. Nurhan ÇON ve Dr. Sevcan MERCAN' a,

Sonsuz teşekkür ediyorum…

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xii

RESİMLERİN LİSTESİ xiii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Yaşlanma Süreci 5

2.2. Hücresel Yaşlanma ve Beslenmenin Hücresel Yaşlanma Üzerine Etkisi 5

2.2.1. Yaşlanma teorileri 5

2.2.2. Hücresel yaşlanma 8

2.2.3. Beslenmenin hücresel yaşlanma üzerine etkisi 9

2.3. Akdeniz ve Batı Tarzı Diyet Modelleri 10

2.3.1. Akdeniz diyeti 10

2.3.2. Batı tarzı diyet modeli 11

2.4. Telomer Yapısı, Görevleri ve Beslenmenin Telomer Üzerine Etkisi 13

2.4.1. Telomer yapısı ve görevleri 13

2.4.2. Telomerin hücresel yaşlanma ile ilişkisi 13

2.4.3. Beslenmenin telomer kısalması üzerine etkisi 15

2.5. Hipokampusun Görevleri ve Beslenmenin Hipokampus Üzerine Etkisi 18

2.5.1. Hipokampusun yapısı ve görevleri 18

Sayfa

2.5.2. Hipokampusun yaşlanma sürecindeki rolü 19

2.5.3. Beslenmenin hipokampus üzerine etkisi 21

3. GEREÇ VE YÖNTEM 23

3.1. Araştırma Planı, Yeri ve Süresi 23

3.2. Araç ve Gereçler 25

3.3. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı 25

3.4. Deney Hayvanlarının Yem Bileşimleri 26

3.5. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve Yem Tüketimlerinin Takibi 27

3.6. Antropometrik Ölçümler 28

3.7. Deneyin Sonlandırılması, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması 29

3.8. Biyokimyasal Yöntemler 31

3.8.1. Toplam antioksidan seviyesi (TAS) analizi 31

3.8.2. Total oksidan seviyesi (TOS) analizi 31

3.8.3. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması 31

3.8.4. Malondialdehit (MDA) analizi 32

3.8.5. 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG) analizi 32

3.8.6. Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) analizi 33

3.8.7. İnterlökin 4 (IL-4) ve İnterlökin 10 (IL-10) analizi 33

3.8.8. Telomer uzunluğu analizi 33

3.9. Hücre Sayımı 36

3.9.1. İzotropik fraksiyanatör (İF) yöntemi 36

3.9.2. İzotropik Fraksiyanatör (İF) ile hipokampus toplam hücre sayısının hesaplanması 37

3.9.3. Sinir hücrelerinin AntiNeuN ile immünohistokimyasal boyanması ve izotropik fraksiyanatör ile toplam sinir hücresi sayısının hesaplanması .. 39

3.10. İstatiksel Değerlendirme 40

Sayfa

4. BULGULAR 41

4.1. Ratlarda Deney Sürecinde Meydana Gelen Vücut Ağırlığı Değişimleri 41

4.2. Deney Sürecinde Ratların BKİ ve Lee İndeksi Değişimine Ait Bulgular 44

4.3. Ratların Yem Tüketimleri ve Besin Ögesi Alımlarına Ait Bulgular 48

4.4. Telomer Uzunluğu ve Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulgular 50

4.5. Hipokampus Doku Örneklerinin Histometrik İncelenmesine İlişkin Bulgular .. 53

4.6. Ratların Diyet Bileşenleri Alımlarının Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi .. 54

4.7. Ratların Diyet Bileşeni Alımlarının Hipokampus Hücre Verileri ile İlişkisi 60

4.8. Ratların Telomer Uzunluklarının Oksidatif ve İnflamatuvar Parametreler ile İlişkisi 62

5. TARTIŞMA 65

5.1. Ratların Antropometrik Ölçümleri ile Yem Tüketimlerinin (g), Diyet Bileşeni ve Enerji Alımlarının (kkal) Değerlendirilmesi 66

5.2. İnflamatuvar ve Oksidatif Parametrelere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi 67

5.3. Telomer Uzunluklarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi 73

5.4. Hipokampus Hücre Sayılarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi 78

5.5. Telomer Uzunlukları ile Oksidatif ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiye Ait Bulguların Değerlendirilmesi 81

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 85

KAYNAKLAR 89

EKLER 107

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi 108

EK-2. Rat Yemlerinin İçerikleri 109

ÖZGEÇMİŞ 110

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.1. Deney sürecinde ratların vücut ağırlığı (g), ortalama (X) ve standart sapma (SS) değerlerinin karşılaştırması 41

Çizelge 4.2. Ratların vücut ağırlığı değişimlerinin deney gruplarına göre çoklu karşılaştırması 43

Çizelge 4.3. Deney sürecinde gruplara göre ratların BKİ (g/cm^2) ortalama (X) ve standart sapma (SS) değerlerinin karşılaştırması 44

Çizelge 4.4. Deney sürecinde ratların BKİ (g/cm^2) değişimlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırması 45

Çizelge 4.5. Deney sürecinde gruplara göre ratların Lee indeksi ortalama (X) ve standart sapma (SS) değerlerinin karşılaştırması 46

Çizelge 4.6. Deney sürecinde ratların Lee indeksi değişimlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırması 47

Çizelge 4.7. Ratların günlük tüketilen yem miktarı, enerji, karbonhidrat, yağ ve protein alım miktarları 48

Çizelge 4.8. Ratların günlük omega-3, omega-6, omega-9 yağ asitleri, palm yağı ve kolesterol alım miktarları 49

Çizelge 4.9. Ratların günlük dirençli nişasta, sükroz, fruktoz ve posa alım miktarları 49

Çizelge 4.10. Gruplar arasında telomer uzunluğu ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması 52

Çizelge 4.11. Gruplar arasında hipokampus ağırlığı (mg) ve hücre sayısının karşılaştırılması 53

Çizelge 4.12. Gruplar arasında Telomer (T/S) uzunluğu ve bazı diyet bileşenleri alımları arasındaki ilişki 54

Çizelge 4.13. Gruplar arasında Total Antioksidan (TAS), Total Oksidan (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki 56

Çizelge 4.14. Malondialdehit (MDA), Tümör Nekroz Faktör (TNF-α) ve 8-Hidroksiguanozin (8-OHdG) değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki 58

Çizelge 4.15. İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-10 (IL-10) değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki 60

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.16. Toplam hücre sayısı, toplam hücre yoğunluğu ve hipokampus ağırlığı değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki 62

Çizelge 4.17. Telomer uzunlukları ile oksidatif ve inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki 63

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 3.1. Deneysel zaman çizelgesi 24

Şekil 4.1. Grupların çalışma süresince ortalama vücut ağırlığı (g) değişimleri..... 42

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim		**Sayfa**
Resim 3.1.	Kullanılan alet örnekleri	25
Resim 3.2.	Çalışmada kullanılan yemlerin görselleri	27
Resim 3.1.	Ratların yem tüketimlerine ilişkin temsili resimler	28
Resim 3.4.	Ratların boy uzunluğu ölçümleri	28
Resim 3.5.	Ratların vücut ağırlığı ölçümleri	29
Resim 3.6.	Ratlardan kan örneklerinin alınması	30
Resim 3.7.	Kan örneklerinin santfirüjü ve serum eldesi	30
Resim 3.8.	Tenbroeck doku parçalayıcı (cam homojenizatör, 7 mL), **b**. Neubauer chamber-hemositometre (improved).	37
Resim 3.9.	Hipokampus doku örneği ve homejenatı	38
Resim 3.10.	**a.**DAPI boyalı hücre çekirdeklerinin merkezi 25 karede görünümü (x200), **b**. x 400 büyütmede sayılan DAPI boyalı çekirdekler.	39
Resim 3.11.	a. DAPI ile işaretli hücre çekirdekleri b. Aynı alanda AntiNeuN+ sinir hücresi çekirdekleri	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
%	Yüzde
µmol	Mikromol
cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
L	Litre
m^2	Metrekare
mg	Miligram
mmol	Milimol
N	Örneklem Sayısı
ºC	Santigrat Derece
SS	Standart Sapma
X	Ortalama
α	Alfa

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
AD	Akdeniz diyeti
BD	Batı diyeti
BKİ	Beden kütle indeksi
DNA	Deoksiribonükleik asit
IL-10	İnterlökin-10
IL-4	İnterlökin-4
KD	Kontrol diyeti
MDA	Malondialdehit

Kısaltmalar	Açıklamalar
OSİ	Oksidatif stres indeksi
ROT	Reaktif oksijen türleri
TAS	Toplam antioksidan seviye
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TOS	Toplam oksidan seviye
8-OHDG	8-Hidroksiguanozin

1. GİRİŞ

Yaşlanma; tüm organizmalarda hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde, zamanla birlikte geri dönüşümsüz yapısal ve fonksiyonel azalmalar veya gerilemeler olarak tanımlanır [1].

Günümüzde yaşlanma ile ilgili birçok farklı teori ve birbiriyle ilişkili mekanizma ortaya atılmıştır. Bu teorilerin ortak yönü ise yaşlanmayı moleküler düzeyde açıklamaya çalışmasıdır. Bunun sonucunda yaşlanmayı en temel düzeyde tanımlamayı hedefleyen "hücresel yaşlanma" kavramı geniş çevrelerce kabul görmeye başlamıştır [2].

Hücresel yaşlanma telomer kısalması, Deoksiribonüklerik asit (DNA) hasarı, reaktif oksijen türleri gibi uyaranlara karşı ortaya çıkan geri dönüşümsüz olarak hücre çoğalma döngüsünün sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Bazı fizyolojik süreçler açısından hücrelerin yaşlanması koruyucu rol üstlenmiş olsa da genel olarak yaşlı hücre birikimi birçok hastalığın ortaya çıkmasında en temel basamak olarak görülmektedir [3]. Buna karşılık hücresel yaşlanmanın aynı zamanda yara iyileşmesi ve tümör baskılanması gibi olumlu rolleri de bulunmaktadır. Hücresel yaşlanmanın olumlu ya da olumsuz olarak belirlenmesi hücresel yaşlanmanın düzeyi ve süreye bağlı olarak yaşlı hücrelerin dokularda birikmesiyle ilgilidir. Hücresel yaşlanma tanımı birbirinden farklı birçok yaşlanma teorisini içinde bulundurur. Bu teoriler yaşlanmanın temelinde oksidatif yük, DNA hasarı ve inflamasyonun ortak birer sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır [4].

Hücresel yaşlanmanın belirgin göstergeleri telomerlerin kısalması veya replikatif yaşlanma olduğu kabul edilmektedir. Bunun sebebi olarak da telomer yapısının hücresel yaşlanma ile ilgili diğer tüm faktörlerden etkilendiği ve bu etkilerin ortak birer sonucu olduğu ifade edilmektedir [5].

Telomerler bir kromozomun her iki ucunda bulunan ve kromozom yapılarını hücre bölünmesi sırasında korumakla görevli yapılardır. Her bölünme ile birlikte bir miktar kısalırlar. Bölünmenin dışında özellikle oksidatif stres ve inflamasyonun da telomer yapılarının kısalma hızları üzerinde etkili oldukları bilinmektedir. Telomerler belirli bir uzunluğa ulaştıklarında hücre bölünmesi durur ve hücre yaşlanma sürecine girmiş kabul edilir. Telomerler hem bölünme sayısının hem de inflamasyon ve oksidatif yükün etkisiyle ne kadar hızlı kısalırsa hücre o kadar erken yaşlanır ve buna bağlı olarak da bağlı bulunduğu

dokuda yaşlı hücre birikimi artmaya başlar. Bu sebeple telomerler yaşlanmanın biyolojik göstergesi olarak kabul görmektedir [6].

Telomer uzunluğunu birçok çevresel faktör etkilemektedir. Bununla ilgili olarak yapılan çalışmaların sayısı da her geçen gün artmaktadır. Bu yaşam faktörlerine beslenme, egzersiz, sigara ve alkol kullanımı, uyku alışkanlıkları gibi etmenler örnek olarak gösterilebilir [7]. Oksidatif stres ve inflamatuvar süreç üzerine etkili olan her etmen aynı zamanda telomer yapısını da etkilemektedir. Beslenme hem oksidasyonun hem de inflamasyonun olumlu ve olumsuz yönde değişmesinden sorumlu en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Telomer yıpranması veya kısalma hızı üzerine beslenmenin etkisine odaklanan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar besin ögesi alımı, besin tüketimi ve diyet modelleri üzerinden bu etkiyi incelemiştir [8, 9].

Antioksidan olan C vitamini, E vitamini ve beta- karoten oksidatif hasarı önleyerek veya azaltarak telomer yıpranmasını azalttığı ve hücresel yaşlanmayı geciktirdiği belirtilmektedir. Polifenoller antioksidan özelliği güçlü diğer besin ögelerindendir [10]. En önemli polifenollerin başında gelen resveratrol ile yapılan çalışmalarda resveratrolün telomer yapısı üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve bu etkiyi oksidatif stresi azaltıp DNA' yı hasardan koruyarak gerçekleştirdiği ifade edilmektedir [11]. Omega-3, omega-6 gibi esansiyel yağ asitlerinin alımının inflamasyona oksidatif strese ve dolayısıyla telomer yapısının kısalma hızına etkisi bulunmaktadır. Diyetin omega-6 yağ asidi ile omega-3 yağ asidi oranının inflamasyonla çok güçlü ilişkisi bulunmaktadır. Bu oranın yüksekliği proinflamatuvar etki gösterdiğinden DNA hasarı ve telomer kısalması gibi sonuçların ortaya çıkmasında pay sahibidir [9].

Farklı diyet örüntülerinin hücresel yaşlanma ile ilişkisi besin ögelerinin veya besin gruplarının tek başına etkisinden çok daha önemlidir [12]. Çünkü bu sayede farklı besin gruplarının ve besin ögelerinin sinerjik etkisi gözlemlenebilmektedir. Diyet modelleri arasında bu alanda en çok enerji kısıtlı diyetler ile Akdeniz diyeti (AD) dikkat çekmektedir. Akdeniz diyetine bağlılık ile telomer yapısı ve hücresel yaşlanma arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışmalarda AD' ye uyumun artışı ile inflamasyon ve oksidatif yükün azalması, telomer yapısının korunması arasında çok güçlü ilişki tespit edilmiştir. Akdeniz diyeti günümüzde en sağlıklı diyet örüntüsü olarak kabul görmektedir [13].

Yetersiz ve dengesiz beslenmeye bağlı olarak artış gösteren reaktif oksijen türleri ile proinflamatuvar sitokinler beyin hücrelerini de olumsuz etkileyebilmekte ve sinir hücrelerinin erken yaşlanmasına sebep olabilmektedir. Hipokampus bölgesi beynin hafıza ve öğrenme merkezi olarak tanımlanmaktadır. Hipokampus bölgesinde hücre sayısının azalması veya hücrelerin erken yaşlanmasına bağlı olarak yaşlı hücre sayısında artış nörodejeneratif hastalıkların temelini oluşturmaktadır. Yapılan in vivo çalışmalar oksidatif stresten ve inflamasyondan kaynaklı olarak hipokampal nöronlarında % 20-40 arasında kayıp olabildiğini göstermiştir [14].

Hipokampal nörojenez; enerji alımı, öğün sayısı, öğün içeriği ve genel beslenme alışkanlıklarından etkilenebilmektedir. Enerji kısıtlaması, omega-3 yağ asidi, kurkumin ve flavonodilerin diyetle alımlarının artmasının hipokampusta proliferasyonu arttırdığı, yüksek yağlı beslenmenin, yetersiz folat alımının ise azalttığı gözlemlenmiştir [15].

Bu çalışmada Akdeniz Diyeti ve Batı Tarzı Diyet modellerinin yetişkin ratlarda telomer uzunluğu, bazı inflamatuvar ve oksidatif göstergeler ile hipokampus hücre sayısı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın hipotezleri şu şekildedir;

1. Akdeniz diyeti ile beslenen ratların telomer uzunlukları Batı tarzı diyet ile beslenen ratlardan daha uzundur.
2. Akdeniz diyeti ile ve Batı tarzı diyetle beslenen ratlar arasında serum MDA, 8-OHdG, IL-4, IL-10 ve TNF-α düzeyleri arasında fark vardır.
3. Akdeniz diyeti ile beslenen ratların hipokampal hücre sayısı Batı tarzı diyetle beslenen ratların hücre sayılarından daha yüksektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlanma Süreci

Yaşlanma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre çevresel faktörlerin değişimine uyum sağlayabilmenin zamanla azalması olarak tanımlanır. Bu süreç, büyüme ve gelişmenin tamamlanmasından sonra organlarda meydana gelen zamanla geri dönüşümsüz olarak gerçekleşen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içerir [16]. Yaşlılık dönemi, üretimin sona erdiği, statü kaybının yaşandığı, bağımlılığın ve kaza riskinin arttığı, fiziksel gücün azaldığı, bedenin dış çevreye uyumunun ve stres faktörlerine direncinin azaldığı bir dönemdir. Bu evrede bağışıklık sistemi zayıflar, pek çok dejeneratif ve kronik hastalık ortaya çıkar ve bu nedenle ilaç kullanımı artar. Bu nedenle yaşlılık, hem sağlık sistemini hem de sosyal ve ekonomik sistemleri etkileyen çoklu sektörlerin ve disiplinlerin bir araya gelmesini gerektiren bir toplumsal sağlık sorunudur. DSÖ, yaşlılığı 1970'lerde 60 yaşı sınır olarak tanımlarken, günümüzde refah düzeyi yüksek ülkeler 65 yaş sınırını yaşlılık olarak kabul etmektedir. Başka bir tanıma göre, yaşlılık, yaşamın son aşaması ve bireyin ileri yaş dönemi olarak kabul edilebilir. Yaşlanma, insan hayatının doğumdan başlayarak ölüme kadar süren kaçınılmaz bir sürecidir. Bireysel olarak farklılık gösterse de fisizksel ve ruhsal olarak geri dönüşsüz sürecini ifade eder [17].

2.2. Hücresel Yaşlanma ve Beslenmenin Hücresel Yaşlanma Üzerine Etkisi

2.2.1. Yaşlanma teorileri

Biyolojik yaşlanma, yaşlanma süreci ile birlikte ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişimleri incelemektedir. Bir organizmada tüm dokular veya organlar aynı hızda yaşlanmazlar. Yaşlanmanın fenotipi ve ilerleme hızı, farklı türler arasında, aynı türün farklı organizmalarında, bir organizmanın içindeki farklı dokular arasında, bir dokunun içindeki hücre tipleri arasında ve bir hücredeki makromoleküller arasında oldukça değişkenlik gösterebilir [18]. Genetik ve çevresel koşulların farklı oluşu, yaşam tarzı alışkanlıkları ve bu değişen durumlara karşı ortaya çıkan biyokimyasal, metabolik ve immünolojik savunma yanıtlarının birbirinden farklı olması, bireylerin biyolojik olarak yaşlanma hızını ve yönünü belirleyen en önemli etmenlerdendir. İnsanlarda kronolojik yaşlanma ile biyolojik yaşlanma

paralel gitmeyebilir. Bazı kişilerde kronolojik yaşlanma, bazı kişilerde ise biyolojik yaşlanma daha hızlı ilerleyebilir [19].

Biyolojik yaşlanmayı tam olarak açıklayabilen tek bir teori şu an için mevcut değildir. Bunun nedeni, yaşlanma sürecinin tek bir nedene bağlı olmaması, farklı etkenlerin bir araya gelerek bu süreci etkilemesidir. Bu nedenle biyolojik yaşlanmayı açıklamak amacıyla 130'dan fazla teori geliştirilmiştir [20].

Yaşam enerjisi teorisi metabolizma hızının yaşlanma süreci üzerindeki etkisini inceleyen bir kuramı temsil eder. İlk olarak Max Rubner tarafından öne sürülmüş olan bu kuram, her canlının yaşamına belirli bir enerji rezervi ile başladığı ve yaşam boyunca bu rezervden harcamalar yaptığını ileri sürer. Yaşam tarzına bağlı olarak bu enerji tüketimi farklı bir hızda gerçekleşir ve yüksek metabolizma hızına sahip olan bireylerde enerji tükenmesi daha hızlı olabilir [21]. Rubner'in teorisine göre, yaşamın tamamında tüketilecek olan toplam enerji miktarı, kalp atış hızı, solunum sayısı ve uyku uyanıklık döngüsü gibi vücudun çeşitli işlevleriyle ilişkilidir. Ayrıca bu teori, fizyolojik işlevlerin sayısının artmasına neden olan faktörlerin yaşam süresini kısaltabileceğini öne sürer. Bu faktörler arasında stres, uykusuzluk, yanlış beslenme, aşırı egzersiz, adrenalin salınımının artışı, tiroid bezinin aşırı aktif çalışması ve kronik enfeksiyonlar bulunmaktadır [22].

Serbest radikaller teorisi_enerji metabolizması sonrasında oluşan aktif kimyasal ürünlerdir. Bu tür reaktif oksijen maddeler oksidatif maddeler olarak tanımlanır ve daha çok mitokondrilerde üretilirler. Bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller veya moleküler parçacıklar, serbest radikal olarak tanımlanır [23]. Bu eşleşmemiş elektron içeren serbest radikaller, stabil değildirler ve son derece reaktiflerdir. Reaktif moleküller, istikrarlı hale gelebilmek için elektron arayışındadırlar ve diğer moleküllerden elektron alarak istikrarlı hale geçerler [24]. Ancak elektronları alınan moleküller, istikrarsız hale gelir ve serbest radikallere dönüşür. Biyolojik yaşlanma sürecinde serbest radikal teorisi, ilk defa 1956 yılında Denham Harman tarafından önerildi. Süperoksit dismutaz ile hidrojen peroksit (H2O2)'nin varlığının gösterilmesi ile hasara yol açan bu moleküllerin tamamının radikal olmasa da reaktif oksijen molekülleri (ROM) olduklarının anlaşılması, ROM'larla ilgili bulguların artması, biyolojik yaşlanmanın "oksidatif stres teorisi" olarak adlandırılan teorinin gelişmesini sağladı [25].

Telomer teorisi kromozomların DNA ve protein içeren terminal (uç) bölgeleridir ve kromozomların birçok önemli işlevinde rol oynarlar. Telomerler, kromozomların replikasyonunda, genetik stabilitede, gen ekspresyonunda, hücre bölünmesinde, tümör oluşumunda ve yaşlanmada önemli bir rol oynarlar. Bu önemli işlevlerin kontrolünden sorumlu olan bir enzim olan telomeraz, kendi RNA ve protein bileşenlerini içeren bir ters transkriptaz enzimidir [7].

Telomerler, kromozomların yapısının ve kararlılığının korunmasına yardımcı olurlar. Özellikle, kromozomların uç bölgelerini, olası yıkım ve füzyon gibi olaylardan korur. Ayrıca, kromozomların çekirdek zarına bağlı kalmasını ve belirli bir konumda tutulmasını sağlarlar. Ayrıca, replikasyon sırasında lineer kromozomal DNA'nın son kısmının tamamlanmasında da önemli bir rol oynarlar [8].

Telomerlerin uzunluğunun hücrelerin yaşına bağlı olduğu fikri, Leonard Hayflick tarafından öne sürülmüş ve biyolojik yaşlanmanın temel bir faktörü olarak kabul edilmiştir. Telomerlerin kısalmalarını ilk kez 1961 yılında doku kültürü çalışmalarıyla keşfeden Hayflick, insan fibroblastları üzerinde yaptığı araştırmada hücrelerin belirli bir bölünme sayısından sonra daha fazla bölünmediklerini, ancak metabolik aktivitelerini sürdürdüklerini gözlemlemiştir [26]. Her hücre bölünmesi sonrasında telomerler kısalır ve belirli bir kritik uzunluğa ulaştıklarında yaşlanma ile ilgili mekanizmalar devreye girer. Normal hücreler, belirli bir sayıda bölünme sonrasında çoğalmayı durdurur ve bu duruma "Hayflick sınırı" denir. Somatik hücrelerin telomerleri, üreme hücrelerinin telomerlerine göre daha hızlı kısalır. Telomer uzunluğu, yaşa ve hücre tipine bağlı olarak değişir ve genellikle 6-12 kb uzunluğundadır. Her replikasyon sırasında, telomer bölgeleri 50-100 baz çiftini kaybederler [4].

İmmünite **t**eorisi yaşa bağlı olarak immünolojik parametrelerin değiştiği ve yaşlı bireylerde bağışıklık sisteminin azaldığı ve bunun sonucunda enfeksiyonlara karşı artan bir morbidite ve mortalite riskinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu değişiklikler, bağışıklık sistemi için kritik olan birçok sitokin ve diğer molekülün üretiminde meydana gelen değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma süreci ile birlikte hücrelerin tanıma ve gerektiğinde yok etme yeteneği (örneğin, fagositoz) azalmaya başlar, vücut kendi dokusu ile yabancı dokular arasındaki farkı tanıma yeteneğini yitirme eğilimindedir. Antijen sunan hücreler, antijen özgül B ve T hücreleri, lenfositlerin sitokin salgılamasının işlevlerinde azalma

gözlemlenmiştir. Aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerin miktarı artar ve oksidatif stres seviyeleri yükselir [27].

Bağışıklık sisteminin hassas dengesini stres, yanlış beslenme alışkanlıkları, uyku eksikliği gibi birçok faktör bozabilir ve hastalıkların gelişimine yol açabilir. Yaşlandıkça, bu döngü kendi içinde kendini tetikleyerek hastalıkların ve tümörlerin oluşma riskini artırabilir, yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Bağışıklık sisteminde gözlenen işlevsel bozukluk, yaşlı bireylerde enfeksiyon hastalıkları, obezite ve kanser gibi hastalıklara yakalanma riskini artırabilir. Bağışıklık sistemindeki değişikliklerin olumsuz etkilerini azaltmada yaşlı bireylerin beslenme durumu da çok önemlidir [28].

2.2.2. Hücresel yaşlanma

Günümüzde yaşlanma veya yaşlılık genel olarak kronolojik yaş ile ölçülen bir olgu durumundadır. İlerleyen yaş ile birlikte ortaya çıkabilecek birçok metabolik riskin de yine aynı şekilde yaşa bağlı olarak gelişebileceği yönünde teoriler geliştirilir. Ancak yaşlanma sürecini yönlendiren hücresel ve moleküler yolakların daha iyi anlaşılması yaşa bağlı gelişme riski artan hastalıkların da önlenmesi noktasında önemli kazanımlar sağlayacaktır [5].

Hücresel yaşlanma hücrelerin farklı fiziksel, moleküler ve metabolik belirtilere sahip fizyolojik bir stres tepkisi olarak tanımlanmaktadır. Bir dokuda yaşlı hücre sayısı ne kadar artar ve baskın hale gelirse o dokuda hastalık gelişme riski de o kadar artmaktadır. Bu durum aynı zamanda hem beklenen yaşam süresinin kısalmasına hem de yaşam kalitesinin azalmasına yol açmaktadır. Hücresel yaşlanma, bu bölümün başında da ifade edildiği gibi birçok farklı teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriler birbirinden farklı mekanizmalara sahip olsalar da hepsi oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerinden çok daha yoğun bir şekilde etkilenmektedir [3].

Hücresel yaşlanma ilk olarak fibroblast hücrelerde bu hücrelerin replikatif olarak sınırlı bir ömre sahip olmalarının ortaya çıkarılmasıyla tanımlanmıştır. Son çalışmalarla birlikte hücresel yaşlanmanın aynı zamanda kardiyomiyositler, nöronal hücreler ve kas hücreleri gibi çoğalmayan post-mitotik hücrelerde de aktif olduğunu göstermiştir. Hücresel yaşlanma yaşlanma sürecinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Hücresel yaşlanmayı tetikleyen

her ne olursa olsun yaşlanmış hücrede bozulmuş mitokondriyal fonksiyonlar, hücre içi reaktif oksijen türlerinin artışı ve DNA hasarı ortak olarak gözlemlenmektedir. Yaşlanmış hücre fenotipi salgıları olarak (SASP) adlandırılan proinflamatuvar sitokinler başta olmak üzere bir çok madde salgılanmaktadır. Bu maddeler aynı zamanda bir kısır döngü yaratarak yaşlı hücrenin yaşlanma hızını arttırabilmekte hem de diğer genç olarak tanımlanan hücreleri etkileyerek daha hızlı yaşlanma sürecine ulaşmalarına neden olabilmektedir [29].

2.2.3. Beslenmenin hücresel yaşlanma üzerine etkisi

Yaşlı hücrelerin birikimini azaltmak veya hücresel yaşlanmayı geciktirmede doğru bir beslenme davranışı geliştirmenin katkısı çok büyüktür. Yaşam süresi ve beslenme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu enerji kısıtlamasına odaklanmıştır. Enerji kısıtlamasının hem beklenen yaşam süresinde artışa hem de hücresel yaşlanmayı geciktirme de önemli ölçüde katkılarının olduğu birçok çalışmada ifade edilmektedir. Enerji kısıtlamasının moleküler olarak hangi mekanizma ile bu etkiyi sağladığı sorusuna cevap arayan çalışmalar özellikle azalan yağ dokusu ile birlikte artan adiponektin salgısının etkilerinden bahsetmektedir. Adiponektin artışı adenozin monofosfat ile aktifleştirilen protein kinaz (AMPK) yoluyla mitokondride enerji üretiminin düzenlenmesinde rol almaktadır. Aynı zamanda TNF-α'nın artışının inhibe etme özelliği de göstermektedir [30].

Enerji kısıtlaması dışında hücresel yaşlanma üzerine etkileri en çok araştırılan beslenme modellerinin başında Akdeniz Diyeti (AD) gelmektedir. AD hem moleküler düzeyde hem de metabolik hastalıklar açısından günümüzde kabul görmüş en sağlıklı diyet modelini temsil etmektedir. AD nin bileşenleri hücresel yaşlanmayı arttıracak veya hızlandıracak tüm mekanizmalarda önleyici veya engelleyici bir rol almaktadır. Bu bileşenlerden biri polifenollerdir. Polifenol bakımından zengin besinlerin yaşlanma sürecini etkileyebileceğini ve katarakt, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, hipertansiyon, artrit ve diyabet gibi yaşa bağlı bazı hastalıklara karşı koruma sağlayabilmektedir [31]. Bu polifenollerden üzüm ve yaban mersininde bulunan resveratrol ve pterostilben, çeşitli mekanizmalar yoluyla yaşlanma karşıtı özellikler gösterebilmektedir. Bu mekanizmalar arasında oksidatif yolakların ve inflamasyonun engellenmesi ve hücre yaşlanmasının ve telomer yıpranmasının modüle edilmesi yer almaktadır [32]. Yaşlanma sürecini etkileyen antioksidan besin ögelerinden biri de C vitaminidir. C vitamininindeki herhangi bir eksiklik, DNA ve histonların demetilasyonunu etkileyebilir. Bu eksiklik yaşlanma sürecinde mevcuttur. C vitamini,

yaşlanma sürecini ve yaşa bağlı hastalıkları geciktirmede faydalı etkilere sahip olabilir. Zeytinyağı, fenolik bileşenleri nedeniyle DNA'nın hasara karşı korunmasını sağlayabilir[12]. Tirosol, oleuropein aglikon, kafeik asit ve oleuropein gibi diğer bileşikler, serbest radikalleri temizlemesi ve oksidatif yolakları modüle etmesi nedeniyle zeytinyağının faydalı etkilerini gösterebilir. Daha önce de belirtildiği gibi, yaşlanma sürecinde, özellikle yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde telomer kısalması çok önemlidir. Öte yandan telomeraz aktivitesi inflamasyon ve oksidatif stresten olumsuz etkilenebilir [33].

Diyet kalıplarının, besinlerin, besin ögelerinin ve diyet takviyelerinin, oksidatif stresi, inflamasyonu, telomer kısalmasını ve DNA hasarını engelleyerek hücre yaşlanmasını modüle edebileceği ve yaşa bağlı hastalıkları önleyebileceği bilinmektedir[34]. Bunun en büyük destekçisi olarak diyet bileşenlerinde bulunan fenolik bileşikler ve antioksidanlardır gösterilmektedir. Ayrıca Akdeniz diyeti gibi bitki beslenme kalıpları telomer uzunluğunu veya hücre yaşlanmasını ve yaşlanma sürecini olumlu yönde etkileyerek yaşlanmaya bağlı hastalıkları önleyebilir [35].

2.3. Akdeniz ve Batı Tarzı Diyet Modelleri

2.3.1. Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti, Akdeniz bölgesine özgü geleneksel bir beslenme modelidir ve sağlıklı bir yaşam tarzının önemli bir parçası olarak kabul edilir. Temel olarak meyve, sebze, tam tahıllar, zeytinyağı ve balık gibi besinlerin tüketimine dayanır. Aynı zamanda, ılımlı miktarda tavuk, yumurta, süt ürünleri ve kırmızı et içerir. Akdeniz diyetinin bileşenleri, besin değeri yüksek besinlerle birlikte sosyal ve kültürel alışkanlıkların bir kombinasyonudur, bu da onu sadece bir beslenme modeli değil, aynı zamanda bir yaşam tarzı seçimi haline getirir [12]. Bu beslenme modeli, yüksek miktarda sağlıklı yağlar, posa, antioksidanlar, vitaminler ve mineraller içerdiği için hücresel yaşlanma üzerinde olumlu etkiler yapabilir. Özellikle, zeytinyağı, doymamış yağ asitleri bakımından zengin olup hücresel zarların esnekliğini artırarak hücrelerin sağlıklı kalmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, zeytinyağı, fenolik bileşikler bakımından zengin olup antioksidan özellik göstererek hücrelerdeki serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltabilir [36].

Akdeniz diyeti aynı zamanda antioksidan açısından zengin meyve ve sebzelerin tüketimini teşvik eder. Bu meyve ve sebzeler, C vitamini, E vitamini, beta-karoten ve diğer fitokimyasallar gibi güçlü antioksidanlar içerir. Bu antioksidanlar, hücrelerdeki oksidatif stresi azaltarak hücrelerin yaşlanma süreçlerini yavaşlatabilir. Özellikle, bu diyetin içerdiği flavonoidler, polifenoller, lutein ve likopen gibi bileşikler, hücresel yaşlanmayı etkileyen önemli faktörler arasında yer alır [37].

Balık, Akdeniz diyetinin önemli bir parçasıdır ve omega-3 yağ asitleri bakımından zengindir. Bu yağ asitleri, iltihaplanma süreçlerini azaltabilir ve kalp-damar hastalıkları gibi yaşlılıkla ilişkili rahatsızlıkların riskini azaltabilir. Ayrıca, omega-3 yağ asitleri, beyin sağlığına da olumlu etkiler sağlayabilir ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimini geciktirebilir [38].

Akdeniz diyeti ayrıca düşük miktarda kırmızı et tüketimini teşvik ederken, daha fazla baklagil, sebze ve meyve tüketimini destekler. Bu, posa alımını artırır ve sindirim sistemi sağlığını olumlu yönde etkiler. Ayrıca, bu diyetin düşük doymuş yağ ve şeker içeriği, kalp hastalıkları ve obezite gibi yaşlılıkla ilişkili rahatsızlıkların riskini azaltabilir [39].

Bu nedenlerle, Akdeniz diyeti, hücresel yaşlanma süreçlerini etkileyen çeşitli biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Ancak, her bireyin ihtiyaçları farklı olduğundan, beslenme tercihlerinin kişiselleştirilmesi önemlidir[40]. Bu beslenme modeli, sağlıklı yaşlanma süreçlerini destekleyebilecek bir yaşam tarzı seçeneği olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, Akdeniz diyetinin yaşlanma süreçleri üzerindeki etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [41].

2.3.2. Batı tarzı diyet modeli

Batı tipi diyet modeli, genellikle rafine edilmiş tahıllar, ultra işlenmiş besinler, kırmızı et, şekerli içecekler, trans yağlar ve doymuş yağlar gibi yüksek oranda işlenmiş besinlerin tüketildiği bir beslenme tarzını ifade eder [42]. Bu diyet modeli, modern endüstriyel toplumların beslenme alışkanlıklarını yansıtır ve genellikle hızlı hazırlanan, pratik ve aşırı işlenmiş besinlerin tüketimine dayanır. Batı tipi diyet, düşük posa içeriği, yüksek doymuş yağ ve şeker içeriği ve düşük besin yoğunluğu ile bilinir [43].

Batı tipi diyetin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri, bir dizi kronik hastalık riskini artırabilecek bir dizi faktöre işaret etmektedir. Özellikle, bu diyetin yüksek doymuş yağ ve trans yağ içeriği, kardiyovasküler hastalıkların, obezitenin ve tip 2 diyabetin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bu diyetin düşük posa içeriği, sindirim sistemi sağlığını olumsuz etkileyebilir ve kabızlık, divertiküler hastalık ve bağırsak kanseri gibi rahatsızlıkların riskini artırabilir [44].

Ayrıca, Batı tipi diyetin hızlı hazırlanan işlenmiş besinlerle yüksek şeker tüketimi, obezite epidemisiyle ilişkilendirilmiştir. Bu tür beslenme modeli, insülin direncini artırabilir ve vücut ağırlığının artmasına neden olarak metabolik sendrom, kalp hastalıkları ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişimini teşvik edebilir [45].

Bununla birlikte, Batı tipi diyetin hücresel yaşlanma süreçleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Bu beslenme modelinin yüksek oranda işlenmiş besinler ve şeker içermesi, oksidatif stresin artmasına ve serbest radikallerin hücrelere zarar verme olasılığının artmasına neden olabilir. Ayrıca, bu diyetin düşük antioksidan içeriği, hücrelerdeki oksidatif stresi dengeleyecek koruyucu mekanizmaların eksikliğine yol açabilir [46].

Batı tipi diyetin yaşlanma süreçleri üzerindeki etkileri hakkında yapılan araştırmalar, bu beslenme modelinin hücresel yaşlanma süreçlerini hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, düşük antioksidan içeriği, iltihaplanma süreçlerini artırabilir ve hücrelerin yaşlanma süreçlerini hızlandırabilir. Ayrıca, yüksek miktarda işlenmiş besin tüketimi, vücuttaki iltihaplanma seviyelerini artırabilir ve kronik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilir [47].

Sonuç olarak, Batı tipi diyet modeli, kronik hastalıkların ve hücresel yaşlanmanın gelişimini teşvik edebilecek bir beslenme tarzını yansıtmaktadır. Bu nedenle, bireylerin sağlıklı yaşam tarzları benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını dengeli, besleyici ve doğal besinlerle desteklemeleri önemlidir. Daha dengeli ve besleyici bir diyetin benimsenmesi, sağlıklı yaşlanma süreçlerini destekleyebilir ve kronik hastalıkların riskini azaltabilir [48].

2.4. Telomer Yapısı, Görevleri ve Beslenmenin Telomer Üzerine Etkisi

2.4.1. Telomer yapısı ve görevleri

Telomerler, doğrusal kromozomların ucundaki özel nükleoprotein yapılarıdır. En önemli rollerinden biri genomik bütünlüğü korumaktır. Çoğu bakteri ve mitokondri gibi organeller dairesel genomlara sahipken, ökaryotik organizmaların kromozomlarının sonunda telomer başlıkları vardır[6]. Telomerler, çeşitli organizmalarda farklı olabilen, art arda tekrarlanan kısa DNA dizilerinden oluşur. Telomerler, telomer DNA'sı ve telomere bağlı proteinler iki yapı olarak incelenebilir. Telomer DNA'sı CA ve GT'den zengin, basit tandem tekrarlardan oluşur. Telomerin yapısı farklı organizmalarda, büyük oranda aynı olmasına karşılık, uzunluk ve tekrar dizilerinde farklılıklar görülebilmektedir [49]. Telomerik DNA'nın bir zinciri G kümelerinin varlığı ile tanımlanır. 3'ucunda bulunur ve buna G-rich veya G3' overhang'ı adı verilir. Bu bölge, subtelomerik ve telomerik bölgeler olarak ikiye ayrılır. Subtelomerik ve telomerik bölgeler her DNA da mevcuttur ancak farklı dizilerden oluşurlar ve kromozom ucunun doğal yapısını bu şekilde oluştururlar [50]. Telomerlerin temel görevlerinden biri, hücrelerin bölünmesi sırasında DNA'nın kaybını önlemektir. Her hücre bölündüğünde, DNA'nın kopyaları yapılır ve telomerler, bu kopyalama işlemi sırasında kromozomların kaybolmasını veya hasar görmesini önler. Bu, genetik bilginin stabilitesini koruyarak sağlıklı hücre bölünmesini sağlar [51].

2.4.2. Telomerin hücresel yaşlanma ile ilişkisi

Bununla birlikte, telomerlerin yaşlanma süreciyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Her hücre bölündüğünde, telomerler bir miktar kısalır. Bu kısalma, hücre bölünmeleri sırasında oluşan kopyalama hatalarını telafi eder. Ancak bu kısalma süreci, belirli bir noktada telomerlerin belli bir kritik uzunluğa ulaşmasına neden olur. Telomerlerin kritik uzunluğa ulaşması, hücrelerin bölünme yeteneklerini kaybetmelerine ve sonunda yaşlanmalarına neden olabilir [52]. Telomer kısalması, hücre yaşlanması ve sonuç olarak yaşlanma süreci ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlanma sürecinde, hücrelerin bölünme yetenekleri azalır ve sonunda hücre ölümü meydana gelir. Telomer kısalması, hücrelerin bölünme yeteneklerini kaybetmesine ve yaşlanma sürecinin hızlanmasına neden olur. Bu durum, telomer kısalmasının yaşlanma sürecinde kritik bir faktör olduğunu göstermektedir. Telomerlerin yaşlanma ile ilişkisi, telomeraz enzimi tarafından düzenlenir. Telomeraz

enzimi, telomerlerin uzunluğunu korumak için telomerlere ek nükleotidler ekleyerek telomer kısalmasını telafi eder. Bu, hücrelerin yaşlanma sürecini yavaşlatabilir ve yaşlanma belirtilerini geciktirebilir. Telomeraz enziminin aktivitesi, hücresel yaşlanmayı etkileyen önemli bir faktördür ve telomeraz aktivitesindeki değişiklikler, yaşlanma sürecinin seyrini belirleyebilir [53].

Hayflick limitini telomer replikasyonuyla ilişkilendirildikten sonra telomer yapısı ile yaşlanma arasındaki bağlar daha net anlaşılmaya başlanmıştır. Telomer uzunluğunun hücrelerin en fazla ne kadar bölünebileceklerinin belirleyebileceği fikri bu ilişkinin kurulmasında önemli bir adım olmuştur. Farklı dokulardaki telomer uzunlukları karşılaştırıldığında telomerlerin hücre yaşlanmasıyla doğrudan bağlantılı olduğu ortaya koyulmuştur [54]. Sonrasında ise, telomerazın telomerleri uzatması nedeniyle insan hücrelerinin replikasyon kapasitesinin arttığı bulundu. Bu deneyler, ilerleyici telomer kısalmasının aslında yaşlanmayla sonuçlanan ana faktör olduğunu doğruladı. Bu nedenle telomerler hücrelerin “moleküler saati” olarak kabul edilmektedir. Telomerler yavaş yavaş kısaldıkça koruyucu yapılarını ve proteinlerini kaybederler ve ardından replikatif yaşlanmayı tetiklerler [55].

Hücresel yaşlanma ile yaşlanma arasında ortaya çıkan kanıtlar hücresel yaşlanmanın kök hücre tükenmesi ve yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipi (SASP) olmak üzere iki temel mekanizma yoluyla yaşa bağlı doku fonksiyon bozukluğuna yol açtığını göstermiştir. Kök hücreler, işlevleri hem otonom hem de otonom olmayan şekilde etkilenebilen bozulmuş hücreleri yenileyerek doku homeostazisini koruyabilir. Dokuların yenilenme yeteneğindeki genel azalma, yaşlanmanın en yaygın özelliklerinden biridir. Doku rejeneratif potansiyelindeki düşüşü tetikleyen belirgin durum, kök hücrelerde kalıcı otonom büyümenin durmasıdır [56].

Mitokondri enerji üretimi için çok önemlidir, oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozin trifosfat (ATP) üretir ve aynı zamanda hücre metabolik homeostazı, sinyalleme, farklılaşma ve yaşlanmada önemli bir rol oynar. Mitokondriyal fonksiyonun bozulması ve mitokondriyal biyogenezdeki değişiklikler, hücresel yaşlanma, kök hücre aktivitesindeki düşüş ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere yaşlanma sürecinin temel yönleriyle ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışma, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun, farklı yollardan hücresel yaşlanmaya neden olduğunu ileri sürmüştür [57]. Mitokondri tarafından üretilen aşırı ROT'

un hücresel yaşlanmada kritik bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. İşlevsel olmayan mitokondride azalan ATP üretimi, hücresel metabolizmanın merkezi bir aracısı olan AMP ile aktifleştirilen protein kinazı (AMPK) uyararak hücresel yaşlanmayı destekleyen adenozin monofosfat (AMP)-ATP oranını arttırır [58]. Mitokondriyal arıza aynı zamanda yaşlanmanın bir başka özelliği olan kronik inflamasyonu da etkiler. Kronik inflamasyonun en yaygın mekanizmalarından biri, aşırı ROT üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif strestir; bu, daha fazla mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve ROT oluşumuna neden olarak oksidatif hasarın kısır döngüsünü oluşturabilir [59].

Genetik faktörlere ek olarak diyet, fiziksel aktivite, yaşam tarzı ve stres gibi çevresel etkilerin telomer dinamiklerinin yanı sıra sağlık ve uzun ömürlülüğü etkileyebileceği bilinmektedir. Çevresel etkilerin telomer uzunluğu üzerindeki etkisi, artan oksidatif stresin fibroblastlarda telomer kısalmasını hızlandırabildiğini in vitro olarak lenfositlerde telomeraz aktivitesini azaltabildiğini gösteren bulgularla desteklenmektedir [59]. Bu bulgular nüfus düzeyinde TL korelasyonu ile desteklenmektedir. Yaşam tarzı faktörleri arasında fiziksel aktivite, diyet, mikrobesin takviyesi bulunabilir. Çeşitli çalışmalar telomeraz aktivitesi ile psikolojik stres ve yaşam tarzı faktörleri arasında bir ilişki bulmuştur [60, 61].

2.4.3. Beslenmenin telomer kısalması üzerine etkisi

Telomerler, kromozomların uç bölgelerinde bulunan tekrarlayan nükleotid dizilerden oluşan yapılar olarak bilinirler. Genellikle insanlarda TTAGGG dizisi şeklinde bulunurlar. Telomerler, kromozomları korumak ve hücre bölünmesi sırasında genetik bilginin kaybolmasını önlemek gibi önemli görevlere sahiptir. Ancak, telomerler hücre bölünmesi sırasında kısalır, bu da hücresel yaşlanma süreciyle doğrudan ilişkilidir [7].

Telomerlerin uzunluğu, birçok faktörün etkisi altındadır. Bu faktörlerden biri de beslenmedir. Besinler ve besin ögeleri, telomer uzunluğu üzerinde doğrudan veya dolaylı etkilere sahip olabilirler [62].

Antioksidanlar: Besinlerin ve besin ögelerinin telomerlere olan etkisini anlamak için, ilk olarak antioksidanların rolüne bakmak gerekir. Antioksidanlar, serbest radikallerle savaşan bileşiklerdir. Serbest radikaller, hücresel oksidatif stresi artırarak telomerlerin hasar görmesine yol açabilir. C vitamini, E vitamini, beta-karoten, selenyum gibi antioksidanlar,

serbest radikalleri etkisiz hale getirerek telomerlerin korunmasına yardımcı olur. Bu antioksidanlar, meyve, sebze, kuruyemiş ve tohumlar gibi birçok besinde bulunur [63].

Omega-3 Yağ Asitleri: Omega-3 yağ asitleri, özellikle balık yağı, keten tohumu ve cevizde bol miktarda bulunur. Omega-3 yağ asitleri, hücresel inflamasyonu azaltır ve oksidatif stresi düşürerek telomerlerin korunmasına katkı sağlar. Bu yağ asitleri, hücresel zarın esnekliğini artırarak telomerlerin daha sağlıklı kalmasına yardımcı olur [9].

B Vitaminleri: B vitaminleri, folik asit (B9), B12 vitamini ve B6 vitamini gibi, metilasyon süreçlerini düzenler ve DNA stabilitesini korur. Metilasyon, telomer uzunluğunun korunmasında kritik bir rol oynar. Bu nedenle, yeterli miktarda B vitaminlerini içeren besinlerin tüketimi, telomerlerin sağlıklı kalmasını destekler. Yapraklı yeşil sebzeler, et ürünleri, kuru baklagiller ve tam tahıllar B vitaminlerince zengin besinlerdir [13].

Anti-inflamatuar Besinler: Besinlerin inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olmaları da telomer sağlığını etkileyebilir. Anti-inflamatuar besinler, hücresel inflamasyonu azaltarak telomerlerin kısalmasını yavaşlatabilir. Bu tür besinlere örnek olarak zeytinyağı, kurkumin (zerdeçalda bulunur), yeşil çay ve meyve-sebzeler verilebilir [64].

Meyve ve Sebzeler: Meyve ve sebzeler, posa, vitaminler, mineraller ve antioksidanlar bakımından zengindir. Bu besinler, telomerlerin sağlıklı kalmasına katkıda bulunabilirler. Özellikle, meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan C vitamini, E vitamini, beta-karoten, folik asit ve posa, telomerlerin korunmasını destekler. Renkli meyve ve sebzeler, bu tür besin ögelerince zengin oldukları için telomer sağlığına olumlu katkılarda bulunurlar [13].

Dengeli Enerji Alımı: Besin alımının aşırı olması veya fazla kilolu veya obez olma, telomerlerin kısalmasını hızlandırabilir. Fazla kilo, hücresel metabolizmayı bozarak inflamasyonu artırabilir ve oksidatif stresi arttırabilir. Bu nedenle, dengeli bir enerji alımı ve vücut ağırlığı kontrolü, telomerlerin sağlıklı kalmasını desteklemek için önemlidir [65].

Besinlerin ve besin ögelerinin telomerler üzerindeki etkisi, telomer uzunluğunu koruma veya kısaltma yeteneklerine bağlı olarak değişebilir. Antioksidanlar, omega-3 yağ asitleri, B vitaminleri, anti-inflamatuar besinler, meyve ve sebzeler gibi besinler, telomerlerin korunmasına yardımcı olurken, aşırı enerji alımı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları

telomerlerin kısalmasını hızlandırabilir. Beslenme alışkanlıklarının telomer sağlığı üzerindeki etkisi, yaşam tarzı faktörleri ve genetik yatkınlık gibi birçok faktörle etkileşebilir. Bu nedenle, dengeli ve besleyici bir beslenme modeli benimsemek, telomerlerin sağlıklı kalmasını desteklemek ve hücresel yaşlanmayı geciktirmek için önemlidir [13].

Şeker içeriği yüksek besinler: Yüksek şeker içeren besinler, kan şekeri seviyelerini hızla yükselterek insülin direncine ve inflamasyona yol açabilir. Bu durum, oksidatif stresi artırarak telomerlerin kısalmasını hızlandırabilir. Şekerli içecekler, şekerle tatlandırılmış atıştırmalıklar, işlenmiş tatlılar ve beyaz un ürünleri gibi işlenmiş karbonhidratlar, telomerlerin erken yaşlanmasına neden olabilir [66].

Trans Yağlar: Trans yağlar, ultra işlenmiş besinlerde ve fast food ürünlerinde bol miktarda bulunur. Bu tür yağlar, LDL kolesterol seviyelerini artırarak kardiyovasküler hastalık riskini yükseltebilir. Aynı zamanda, trans yağlar oksidatif stresi artırarak telomerlerin kısalmasına katkıda bulunabilir [67].

Aşırı Kırmızı Et Tüketimi: Aşırı kırmızı et tüketimi, doymuş yağ içeriği ve kanserojen bileşiklerin varlığı nedeniyle telomerlerin kısalmasını hızlandırabilir. Ayrıca, kırmızı etin sindirimi, bağırsaklarda inflamasyona ve oksidatif strese yol açabilir [68].

Alkol Tüketimi: Aşırı alkol tüketimi, karaciğerin fonksiyonunu etkileyerek oksidatif stresi artırabilir. Bu durum, telomerlerin kısalmasına ve hücresel yaşlanmanın hızlanmasına neden olabilir. Alkol, aynı zamanda bağışıklık sistemi üzerinde de olumsuz etkilere sahip olabilir, bu da vücudun enfeksiyonlara karşı direncini azaltabilir [69].

Hızlı, Hazır ve Ultra İşlenmiş Besinler: Bu besinler genellikle trans yağlar, şeker, tuz ve katkı maddelerini içerir. Bu tür besinler, inflamasyonu artırarak oksidatif stresi yükseltebilir ve telomer kısalmasını hızlandırabilir. Aynı zamanda, bu tür besinlerin düşük posa içeriği sindirim sağlığını olumsuz etkileyebilir [66].

Düşük Besin Değerine Sahip Diyetler: Dengesiz ve besin açısından yetersiz diyetler, vücudun ihtiyaç duyduğu besin ögelerini almasını engelleyebilir. Bu durum, telomerlerin sağlıklı kalmasını engelleyerek telomer kısalmasını hızlandırabilir. Özellikle, düşük protein

alımı, vitamin eksiklikleri ve mineral eksiklikleri telomerlerin erken yaşlanmasına katkıda bulunabilir [70].

Diyet Yaparken Aç Kalmak: Uzun süreli açlık durumları, vücudu stres altında bırakabilir ve kortizol seviyelerini artırabilir. Bu durum, oksidatif stresi yükselterek telomer kısalmasını hızlandırabilir. Ayrıca, açlık durumlarında vücut enerjiyi sağlamak için kas dokusunu kullanabilir, bu da telomerlerin erken yaşlanmasına neden olabilir [71].

Sonuç olarak, yüksek şekerli besinler, trans yağlar, aşırı kırmızı et tüketimi, alkol, fast food ve ultraişlenmiş besinler, düşük besin değerine sahip diyetler ve uzun süreli açlık gibi beslenme alışkanlıkları, telomerlerin kısalmasını hızlandırabilir ve hücresel yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek, bu tür besinlerden kaçınmak ve dengeli bir beslenme planı uygulamak, telomerlerin sağlıklı kalmasına yardımcı olabilir [72].

2.5. Hipokampusun Görevleri ve Beslenmenin Hipokampus Üzerine Etkisi

2.5.1. Hipokampusun yapısı ve görevleri

Hipokampus, beyinde, limbik sistemin bir parçası olarak bulunan önemli bir yapıdır. İnsan beyninin iç kısmında, temporal lobun iç kısmında yer alır. İsim, Yunanca "deniz atı" anlamına gelen bir kelime olan "hippocampus"tan gelmektedir ve şekli deniz atının kuyruğuna benzemektedir. Hipokampus, özellikle öğrenme ve hafıza işlevlerinden sorumlu olan bir dizi görevi yerine getirir [73].

Yapısal olarak, hipokampusun başlıca bölümleri dentat girus, CA1, CA2, CA3, ve CA4 olmak üzere beş bölüme ayrılır. Bu bölgeler arasındaki etkileşimler, hipokampal formasyonun işlevselliği için kritik öneme sahiptir. Ayrıca hipokampus, hem doğrudan hem de dolaylı olarak beyinle bağlantılı olan birçok yapı ile etkileşim içindedir. Özellikle hipokampal formasyonun, amigdala, talamus ve prefrontal korteks gibi yapılarla etkileşimi, duygusal ve bilişsel süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [74].

Hipokampusun temel görevlerinden biri, yeni anıların oluşturulması ve uzun vadeli belleğin düzenlenmesidir. Öğrenme sürecinde, hipokampus, yeni bilgileri işleyerek onları uzun vadeli belleğe entegre eder. Bu nedenle, hipokampusun hasar görmesi, yeni bilgilerin

öğrenilmesi ve hatırlanması üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [75]. Ayrıca hipokampus, mekansal hafıza işlevlerini de düzenler. Mekansal hafıza, kişinin çevresel konumunu ve nesnelerin yerini hatırlama kapasitesidir. Hipokampusun bu özelliği, özellikle hayvanlarda yapılan deneylerde ortaya konmuştur. Beyindeki bu yapı, bireyin çevresel yönelimini ve navigasyon becerilerini düzenleyerek mekansal bilgiyi işleme ve depolamada kritik bir rol oynar [76].

Aynı zamanda hipokampus, duygusal süreçlerin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Özellikle stresle mücadelede etkili olduğu düşünülen hipokampus, stres hormonlarıyla ilişkili düzenleme mekanizmalarına aracılık eder. Stres altındayken hipokampusun yapısında meydana gelen değişiklikler, bilişsel işlevlerde bozulmaya ve duygusal düzensizliklere yol açabilir [77].

Sonuç olarak, hipokampusun beyindeki işlevleri oldukça çeşitlidir. Öğrenme, hafıza, mekansal yönlendirme ve duygusal düzenleme gibi süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Hipokampusun yapısal ve işlevsel bütünlüğü, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi ve duygusal dengenin korunması açısından son derece önemlidir. Bu nedenle, hipokampusun sağlıklı işleyişi, bireyin yaşam kalitesi ve zihinsel sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir [78].

2.5.2. Hipokampusun yaşlanma sürecindeki rolü

Yaşlanma süreci, beyin hücrelerinde ve sinir ağlarında doğal olarak meydana gelen değişikliklerin bir sonucudur. Hipokampus, yaşlanma sürecinde beyinde en çok etkilenen yapılar arasındadır. Hipokampusun yaşlanma ile ilişkili değişiklikler, özellikle bellek fonksiyonları üzerinde belirgin etkilere sahiptir [79].

Birincil olarak, yaşlanma ile hipokampusun hacminde azalma meydana gelir. Bu süreç, sinir hücrelerinde ve sinaptik bağlantılarda azalma ile ilişkilidir. Sinir hücrelerindeki azalma, hipokampusun işlevselliğini olumsuz etkileyebilir ve öğrenme ile ilgili zorluklar, kısa süreli bellek zayıflığı ve uzun vadeli bellek kaybı gibi belirtilere yol açabilir [80]. Ayrıca, yaşlanma ile hipokampusun nöroplastisitesi azalır. Nöroplastisite, beyin hücrelerinin yeni bağlantılar oluşturma ve mevcut bağlantıları güçlendirme yeteneğidir. Hipokampusun nöroplastisitesindeki azalma, öğrenme yeteneğinin azalmasına ve bellek sorunlarına yol

açabilir [81]. Bununla birlikte, yaşlanma süreci hipokampusun sinir hücrelerinde ve bağlantılarında dejeneratif değişikliklere de neden olabilir. Sinir hücrelerinin dejenerasyonu ve sinaptik bağlantıların zayıflaması, hipokampusun işlevselliğinde ciddi bozulmalara yol açabilir. Bu durum, bilişsel işlevlerde azalma, hafıza sorunları ve bilişsel esneklikte azalma gibi belirtilerle kendini gösterebilir [82].

Hipokampusun yaşlanma ile ilişkili değişiklikler, bazen Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişimini de tetikleyebilir. Alzheimer gibi hastalıklarda hipokampus genellikle ilk etkilenen bölgeler arasındadır. Bu hastalıklarda, hipokampusun küçülmesi ve sinir hücrelerinin zarar görmesi, bilişsel işlevlerin ciddi derecede etkilenmesine ve hafıza kaybına yol açabilir [83].

Hipokampus, beyindeki hücresel yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. Hücresel yaşlanma, hücrelerin yaşam döngüsünün zamanla bozulması ve hücre içi mekanizmaların işlevselliğinde azalmaya yol açan bir süreçtir. Hipokampus, bu süreçte özellikle sinir hücrelerinin yaşlanması ve hasar onarım mekanizmaları üzerinde etkilidir. Hücresel yaşlanma sürecinde hipokampusun rolü, özellikle DNA hasarının onarımında ve oksidatif stresin azaltılmasında önemlidir. DNA hasarı, hücrelerin yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynayan bir faktördür. Hipokampus, DNA onarım mekanizmalarının düzenlenmesinde etkili olduğu için hücresel yaşlanmanın yavaşlatılmasında kritik bir rol oynar [84]. Ayrıca, hipokampus, oksidatif stresin azaltılmasında da önemli bir rol oynar. Oksidatif stres, hücrelerde serbest radikallerin birikmesine bağlı olarak hücre hasarına ve yaşlanmaya neden olabilen bir süreçtir. Hipokampus, antioksidan enzimlerin ve diğer oksidatif stresle mücadele eden moleküllerin üretimini düzenleyerek oksidatif stresin etkilerini azaltır [85]. Bununla birlikte, hücresel yaşlanma sürecinde hipokampusun rolü, sinir hücrelerinin yaşlanma sürecinin yavaşlatılmasında da önemlidir. Hipokampusun nöroplastisiteyi artıran etkileri, sinir hücrelerinin bağlantılarını güçlendirmesine ve sinir iletiminin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu, sinir hücrelerinin yaşlanma sürecini yavaşlatarak hücresel yaşlanmanın etkilerini azaltabilir [86]. Ayrıca, hipokampusun hücresel yaşlanma sürecinde nörodejeneratif hastalıkların gelişimi üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Alzheimer gibi hastalıklar, hipokampusun etkilendiği nörodejeneratif hastalıklar arasındadır. Hipokampusun sağlıklı işleyişi, bu tür hastalıkların gelişimini önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabilir [87, 88].

Sonuç olarak, hipokampusun hücresel yaşlanma sürecindeki rolü, hasar onarım mekanizmalarının düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, sinir hücrelerinin yaşlanma sürecinin yavaşlatılması ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Hipokampusun sağlıklı işleyişi, hücresel yaşlanmanın etkilerini azaltmaya yardımcı olabilir ve bilişsel işlevlerin korunmasına katkıda bulunabilir [89].

2.5.3. Beslenmenin hipokampus üzerine etkisi

Beslenme alışkanlıkları, besin ve besin ögesi çeşitliliği hipokampusun sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Düzenli ve yeterli beslenme, hipokampusun yapısını ve işlevselliğini destekleyerek bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olur. Özellikle bazı besin ögelerinin hipokampus üzerinde pozitif etkileri bulunmaktadır [14]. Omega-3 yağ asitleri, hipokampus sağlığı için önemli olan bir besin ögesidir. Balık, ceviz, keten tohumu gibi omega-3 yağ asitlerince zengin besinlerin tüketilmesi, sinir hücrelerinin yapısını koruyarak hipokampusun sağlıklı işlevini destekler. Bu da öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur [15].

Antioksidanlar, hipokampusun sağlığı üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. Renkli meyve ve sebzeler, yeşil çay, kuru yemişler gibi antioksidan bakımından zengin besinlerin tüketilmesi, hücre hasarını azaltarak hipokampusun sağlığını destekler. Bu da yaşlanma sürecinin etkilerini azaltabilir ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olabilir [90]. B vitaminleri, özellikle B12 ve folik asit, sinir sistemi sağlığı için önemlidir. Yeterli miktarda B vitaminlerini içeren besinlerin tüketilmesi, sinir hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur ve hipokampusun sağlıklı işlevini destekler [91].

Düşük glisemik indeksli besinlerin tercih edilmesi de hipokampusun sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Düşük glisemik indeksli besinler, kan şekerinin dengede tutulmasına yardımcı olarak beyin sağlığını korur. Tam tahıllar, sebzeler, baklagiller gibi düşük glisemik indeksli besinlerin tüketilmesi, hipokampusun sağlıklı işlevini destekleyebilir [92].

Omega-3 yağ asitleri, hipokampusun sağlığı için kritik öneme sahiptir. Özellikle dokosaheksaenoik asit (DHA), hipokampus ve diğer beyin bölgelerinin sinir hücre zarlarının yapısında bulunur. DHA'nın sinir hücre zarlarındaki esnekliği artırması ve sinaptik plastisiteyi desteklemesi, öğrenme ve hafıza fonksiyonları üzerinde olumlu etkilere sahiptir.

Ayrıca, DHA'nın antiinflamatuar özellikleri, sinir hücrelerini oksidatif stresten koruyarak hipokampusun sağlığını destekler [90].

Antioksidanlar, hücrelerin oksidatif hasara karşı korunmasına yardımcı olan bileşiklerdir. Vitamin C, E ve beta-karoten gibi antioksidanlar, serbest radikallerin nöronlara zarar vermesini engeller. Bu da hipokampusun yaşlanma ve hasardan kaynaklı işlev kaybını azaltır. Ayrıca, antioksidanlar beyinde antiinflamatuar etkilere sahiptir, bu da sinir hücrelerinin sağlığını ve iletişimini destekler [92].

B vitaminleri, özellikle B12 vitamini ve folik asit, metilasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. Metilasyon, DNA'nın düzenlenmesi ve gen ekspresyonunun kontrol edilmesi süreçlerinde kritik bir öneme sahiptir. Özellikle B12 vitamini, metilasyon reaksiyonlarında önemli bir koenzim olarak görev alır ve sinir hücrelerinin sağlıklı işlevlerini sürdürmesine yardımcı olur. Folik asit de DNA sentezi ve onarımı için kritik öneme sahiptir, böylece sinir hücrelerinin sağlıklı bir şekilde yenilenmesini ve işlev görmesini sağlar [91].

Düşük glisemik indeksli besinlerin tercih edilmesi, kan şekeri seviyelerinin dengede tutulmasına yardımcı olur. Düşük glisemik indeksli besinler sindirim sistemi tarafından daha yavaş emilir, bu da daha istikrarlı bir enerji seviyesi sağlar ve kan şekeri dalgalanmalarını azaltır. Aynı zamanda, düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi, insülin seviyelerinin dengede kalmasına yardımcı olur. İnsülin, beyinde sinir hücrelerinin büyümesi ve sinaptik bağlantıların oluşumu için önemli bir rol oynar [93].

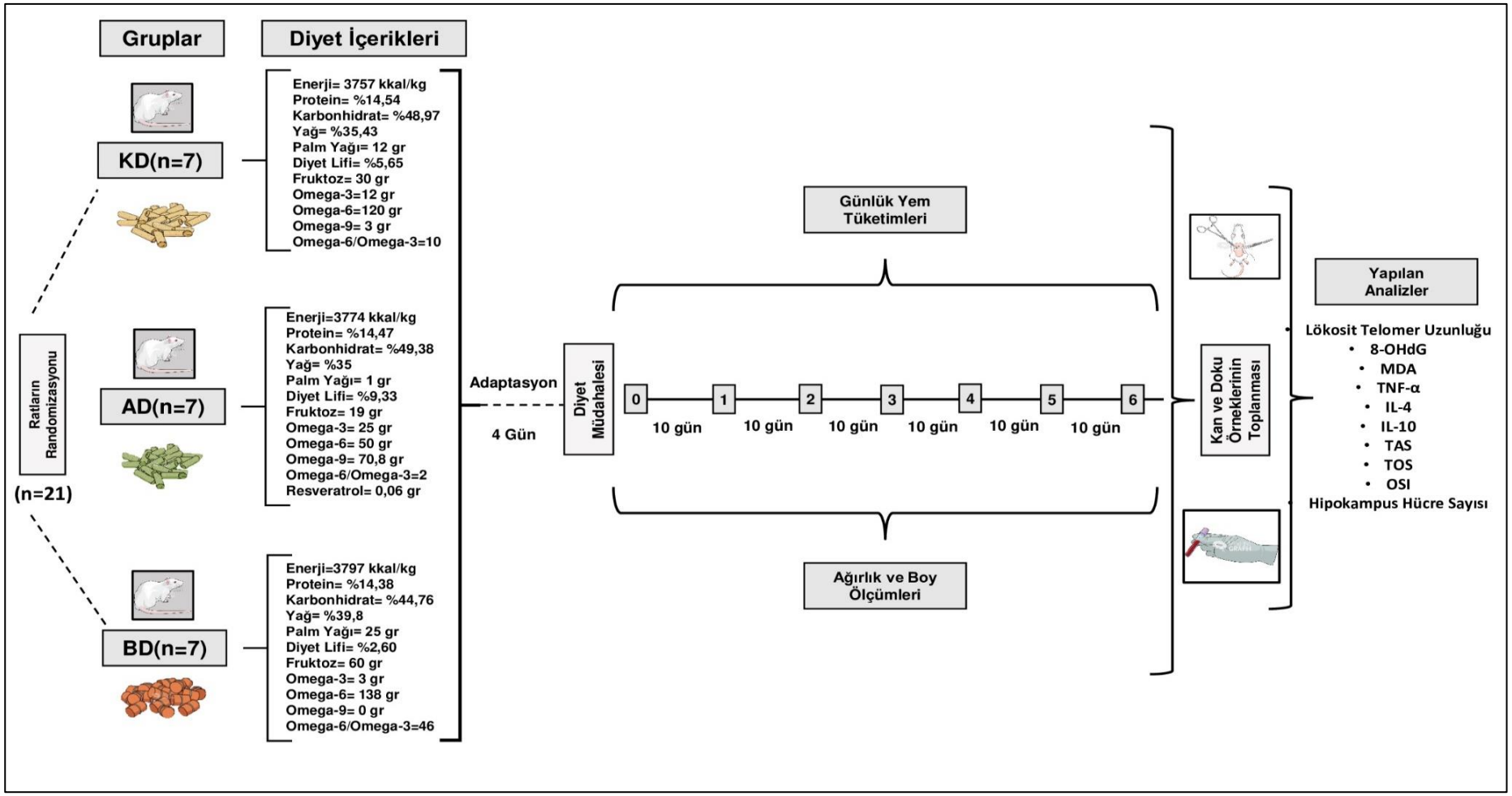
Sonuç olarak, hipokampusun sağlığını desteklemek için omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar, B vitaminleri ve düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi oldukça önemlidir. Bu besin ögeleri, sinir hücrelerinin yapısını korur, oksidatif stresi azaltır, metilasyon süreçlerini destekler ve kan şekerinin dengelenmesine yardımcı olur. Sağlıklı bir hipokampus fonksiyonu için bu besin ögelerinin düzenli olarak alınması, beyin sağlığını korumak ve bilişsel işlevlerin optimal düzeyde kalmasına katkıda bulunur [90]. Akdeniz diyetinin hipokampus üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu gösteren pek çok araştırma bulunmaktadır[94, 95]. Bu diyetin uygulanması, hipokampus hacminin korunmasına ve hatta artmasına yardımcı olabilir. Akdeniz diyetindeki antioksidanlar, antiinflamatuar bileşenler ve omega-3 yağ asitleri gibi besin ögeleri, hipokampusun yaşlanma sürecine karşı direncini artırabilir [89].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi' nde yapılmıştır. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 09.12.2021 tarihinde 2021-53 kayıt numaralı araştırma projesi olarak onaylanmıştır (EK 1). Çalışmanın tüm aşamalarında Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun çalışılmıştır.

3.1. Araştırma Planı, Yeri ve Süresi

Deney grupları 1. grup Kontrol grubu standart yem tüketen (KD), 2. Grup Akdeniz Diyeti alan (AD), 3. grup ise Batı Diyeti alan (BD) grubu olarak tanımlanmıştır. Sprague-Dawley cinsi, ortalama 300 g ağırlığında erkek ratlar her grupta 7 adet rat olacak şekilde randomize dağıtılmıştır. Ratların bulundukları kafeslere adaptasyon süreleri (4 gün) de dahil edildiğinde çalışma toplam 8 hafta sürmüştür. Deney müdahalesinde ratlar ayrıldıkları gruplara ait yemler ile ad-libitum beslenmişlerdir. Ratların yem tüketimleri günlük olarak kayıt altına alınmıştır. Ratların boy ve vücut ağırlığı ölçümleri 10 gün aralıklarla yapılmıştır. Çalışmanın özeti Şekil 3.1' de gösterilmiştir.



KD:Kontrol diyeti, AD:Akdeniz diyeti, BD:Batı diyeti, 8-OHdG: Hidroksiguanozin, MDA:Malondialdehit, TNF-α:Tümör nekroz faktör alfa, IL-4:İnterlökin 4, IL-10:İnterlökin 10, TAS:Toplam antioksidan seviye, TOS:Toplam oksidan seviye, OSİ:Oksidatif stres indeksi

Şekil 3.1. Deneysel zaman çizelgesi

Araştırmaya dahil edilen ratların bakımları, diyet müdahaleleri ile anestezi ve ötenazi altında kan ve doku örnekleri alma işlemleri Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezinde yürütülmüştür. Elde edilen kan örnekleri -20°C' de saklanmıştır. Alınan beyin dokusunun tespit ile takip işlemleri Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araç ve Gereçler

Çalışma sırasında ratların vücut ağırlıklarının ölçümü için tartı, boylarının ölçümü için mezura, günlük yem tüketimlerinin ölçümü için ise hassas tartı kullanılmıştır. Çalışma sonunda ise ratlardan doku örnekleri alınması için steril medikal eğri ve düz makası, neşter ve medikal bıçaklar kullanılmıştır. Elde edilen doku örneklerinin ağırlıklarının ölçülmesi için 0,1 grama duyarlı PRECISA XB 6200 D marka hassas terazi kullanılmıştır. Ratların dekapitasyon işlemleri giyotin ile gerçekleştirilmiştir. Alet örnekleri resimleri Resim 3.1' de verilmiştir.



Resim 3.1. Kullanılan alet örnekleri

3.3. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen 21 adet yetişkin (70-90 günlük) erkek Sprague Dawley rat araştırmacı tarafından teslim alındıktan sonra hassas terazi ile vücut ağırlıkları ve ince esnemeyen mezür ile boy uzunlukları ölçülerek kafeslerine yerleştirilmiştir. Çalışma süresince her grup 7 adet rattan

oluşacak şekilde düzenlenmiştir. Ratların kafes dağılımları 2 kafeste 2'şer 1 kafeste 3 rat olacak şekilde randomizasyon yapılmıştır. Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi prosedür odalarında 24±1°C ortam sıcaklığında, %50-55 nem ortamında ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık olan bir sirkadiyen ritimde tutulmuşlardır. Sekiz haftalık çalışma süresince ratların bakımları ve diyet müdahaleleri araştırmacı tarafından günlük olarak yürütülmüştür.

3.4. Deney Hayvanlarının Yem Bileşimleri

Deney süresince kullanılan yemlerin içeriği tarafımızca belirlenip ARDEN Yem Sanayi Araştırma Deney Ticaret Limited şirketi tarafından üretilmiştir. Üç farklı pelet yemin detaylı içeriği EK 2'de verilmiştir (Resim 3.2). Yemlerin enerji ve makrobesin ögesi bileşimleri ise aşağıda verilmiştir;

Kontrol Diyeti (KD): Standart Rat Yemi % 48,97 karbonhidrat, % 14,54 protein, % 35,43 yağ, 3757 kkal/1000gr enerji

Akdeniz Diyeti (AD) : %49,38 karbonhidrat, % 14,47 protein, % 35,07 yağ, 3774 kkal/1000gr enerji

Batı Diyeti (BD) : % 44,76 karbonhidrat, % 14,38 protein, % 39,8 yağ, 3797 kkal/1000gr enerji

Yemlerin makro ve mikrobesin öge içerikleri düzenlenirken makrobesin ögesi ve enerji içerikleri aynı veya yakın değerlerde olacak şekilde hesaplanmıştır. Akdeniz diyeti yemine; 0,06g/kg resveratrol, zeytinyağı kaynaklı olarak 70,8 g/kg omega-9 yağ asidi eklenmiş olup yemin omega-6 yağ asidi ile omega-3 yağ asidi oranı 2 olarak düzenlenmiştir.

Karbonhidrat bileşenleri olarak Akdeniz diyet yemine 83 g/kg posa, 385 g/kg dirençli nişasta, 62 g/kg sukroz ve 19 g/kg fruktoz ilavesi yapılmıştır. Batı diyetinde posa miktarı 21 g/kg, dirençli nişasta miktarı 165 g/kg, sükroz miktarı 200 g/kg ve fruktoz miktarı ise 60 g/kg şeklinde düzenlenmiştir. Batı diyetinin yağ bileşenlerinde omega-9 yağ asidi ve resveratrol bulunmamaktadır.

Batı diyetinin omega-6 yağ asidi içeriği 138 g/kg, omega-3 yağ asidi içeriği ise 3 g/kg şeklinde olup omega-6 yağ asidi ile omega-3 yağ asidi oranı 46 olarak hesaplanmıştır. Batı diyeti yemlerinde doymuş yağı 25 g/kg miktarında palm yağı kaynaklı olarak bulunmaktadır.



Resim 3.2. Çalışmada kullanılan yemlerin görselleri

3.5. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve Yem Tüketimlerinin Takibi

Belirlenen diyetlerle beslemeye geçmeden önce 3 günlük bir adaptasyon süreci uygulanmıştır. İçeriği EK 2'de verilen pelet yemler ile gruplar 8 hafta boyunca beslenmiştir. Grupların yem tüketimleri her gün hemen hemen aynı saatlerde kontrol edilip kafeslere bir gün önceden koyulan yem ile bir gün sonra kalan miktar hassas terazide tartılarak farkı hesaplanmıştır ve günlük yem tüketim miktarları belirlenmiştir. Günlük ortalama tüketilen yem miktarları üzerinden enerji, makro ve mikrobesin ögesi alımları hesaplanmıştır.



Resim 3.3. Ratların yem tüketimlerine ilişkin temsili resimler

3.6. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlıkları ve boy uzunluklarının ölçümü

Antropometrik ölçümler, her hafta aynı günün aydınlık evresinin başlangıcında gerçekleştirilmiştir. Hayvanların vücut ağırlıkları (g) hassas terazi ile tartılmıştır. Burun-anüs arasındaki mesafe boy uzunluğu (cm) olarak ince esnemeyen mezür ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir.



Resim 3.4. Ratların boy uzunluğu ölçümleri



Resim 3.5. Ratların vücut ağırlığı ölçümleri

Obezitenin belirlenmesinde kullanılan BKİ hesaplanırken aşağıda yer alan formülden yararlanılmıştır [96].

BKİ=vücut ağırlığı(g)/boy uzunluğu^2 (cm^2)

BKİ= 0.45-0.68 g/cm^2 normal aralık olarak belirlenmiş, BKİ > 0.68 g/cm^2 obez olarak değerlendirilmiştir.

Obezitenin belirlenmesinde kullanılan bir diğer parametre olan Lee indeksi ise aşağıda yer alan formül ile hesaplanmıştır [97].

Lee indeksi=[(vücut ağırlığı1/3 (g)/burun–anüs uzunluğu (cm)] x10

Lee indeksi 0,3 g/cm'den büyük olanların obez olduğu belirlenmiştir

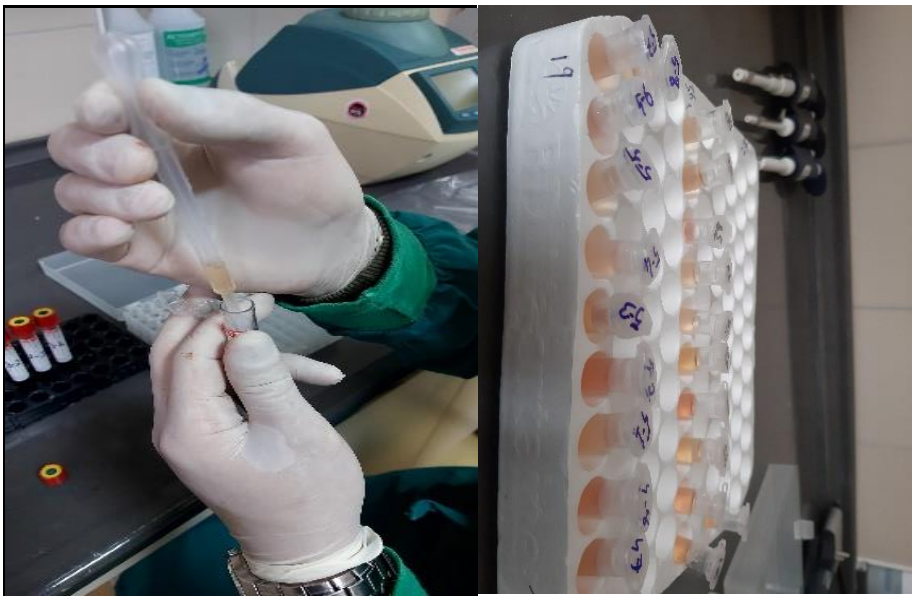
3.7. Deneyin Sonlandırılması, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Deney süresi sonunda ratların antropometrik ölçümleri tekrar alınmıştır. Ratlar ötenaziden önce gece boyunca aç bırakılmıştır. İntraperitonal olarak pentobarbital sodyum (50 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi edilen ratlardan kardiyak kan alınmıştır. Kan alındıktan sonra

servikal dislokasyon ile ötenazi yapılmıştır. Ötenazi sonrası açılan hayvanların beyin dokuları alınmış ve rutin doku tespiti ile takip işlemleri uygulanmıştır. Alınan kanlar ise 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumlar elde edilmiş ve analiz aşamasına kadar -20 °C'de saklanmıştır.



Resim 3.6. Ratlardan kan örneklerinin alınması



Resim 3.7. Kan örneklerinin santfirüjü ve serum eldesi

3.8. Biyokimyasal Yöntemler

Bu çalışmada analizleri yapılan biyokimyasal parametrelerin tamamı kan örneklerinden çalışılmıştır. Aşağıda her bir parametrenin analiz yöntemleri detaylı olarak verilmiştir.

3.8.1. Toplam antioksidan seviyesi (TAS) analizi

Total antioksidan durumu analizi deney süreci sonunda alınan serum kanlarda Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, yapılmıştır [98]. Bu yöntemde; Fe+2-o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini meydana getirmektedir. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturmaktadır. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Kalibratör olarak bir E vitamini analoğu olan trolox kullanılmıştır. Otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçümü yapılarak sonuç elde edilmiştir. Total antioksidan durumu seviyeleri μmol trolox eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir [98].

3.8.2. Total oksidan seviyesi (TOS) analizi

Deney süreci sonunda alınan kanlarda TOS analizi Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak yapılmıştır [98]. Bu yöntemde örnekte bulunan oksidanlar, ferröz iyon-o- dianisidin kompleksini ferrik iyona oksitlemekte ve ortamında bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan reng şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Çalışma hidrojen peroksit (H2O2) ile kalibre edilip sonuçlar μmol H_2O_2 eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir [98].

3.8.3. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması

Oksidatif stresin belirteci olarak kabul edilen oksidatif stres indeksi TOS'un TAS'a oranlanması ile hesaplanmaktadır. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken TAS mmol Trolox

Eq./L değeri μmol Trolox Eq./L değerine dönüştürülür. Daha sonra aşağıdaki formül ile hesaplanır.

OSİ (arbitrary unit) = TOS (μmol H_2O_2 equivalent/L) / TAS (μmol Trolox equivalent/L). Oksidatif stres indeksi, oksidatif stres ve antioksidan değerlerindeki farklılıkları vurgulamak için kullanılmaktadır. Özellikle oksidatif stresin artmasına ve antioksidanların azalmasına neden olduğu bilinen patolojiler için, OSİ değeri daha fazla yükselmektedir [99].

3.8.4. Malondialdehit (MDA) analizi

Malondialdehit düzeyleri tiyobarbütirik asit (TBA) reaktivitesi ile tayin edilmiştir. TBA test reaksiyonunda MDA ve MDA benzeri maddeler ile 532 nm de maksimum emilimi olan pigment TBA pembe bir renk oluşturarak reaksiyona girmiştir. Kontrol pH 2-3 te 90°C de 15 dakika süreyle gerçekleştirildi. Numune %20 luk trikloroasetik asit çözeltisiyle proteinin çökmesi için karıştırılmıştır. Çökelti santrifüjleme yoluyla topak haline getirilmiş ve bir kısım süpernatant eşit hacimde % 0,67 ile reaksiyona sokulmuştur. TBA kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilmiştir. Sonrasında soğuduktan sonra absorbans 532 nm' de okundu.

3.8.5. 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG) analizi

8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG) ELISA kit (CUSABIO: E10140h) yöntemine göre çalışılmıştır. Alınan serumlar çalışmadan en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığında bekletilmiştir. Kit Protokolü temel alınarak aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulanmış ve tabaka 2 tekrar yıkanmıştır. 96 kuyucuklu tabakada her kuyucuğa 50 μl standart ya da numune dikkatlice ilave edilmiştir. Hemen üzerine HRP Konjugat solüsyonundan 50 μl eklenmiş ve 37°C' de 60 dk. inkübe edilmiştir. Kuyucuktaki tüm sıvılar uzaklaştırılmış ve yaklaşık olarak 200 μl yıkama solüsyonu ile 1-2 dk. ara ile 3 tekrar yıkanmıştır. 50 μl Substrat A ve 50 μl Substrat B eklenerek 37°C' de 15 dk. inkübe edilmiştir (karanlık ortamda). Enzim aktivitesinin durdurulması için 50 μl stop solüsyonu eklenmiştir. Optik yoğunluk (OD) ise 450nm okutularak tespit edilmiştir [100].

3.8.6. Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) analizi

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) rat serumunda ELİSA yöntemi kullanılarak Diasource marka kitlerle çalışıldı. 96 kuyucuktan oluşan tabaka TNF-alfa monoklonal antikoru (Mab1) ile kaplanmış ardından kalibratör ve serumlar eklenmiştir. Belli bir süre inkübasyondan sonra horseradish peroksidaz (HRP) bağlı monoklonal antikorlar (Mab2) ortama eklenmiştir. Mab1-antijen (serum)-Mab2 şeklinde sandviç yapı meydana gelmiştir. Enzim bağlı sandviç yapıyı ölçebilmek için kromojenik bir reaksiyon meydana getirmek amaçlanmış ve ortama kromojenik solüsyon (TMB solüsyon) eklenmiştir. Meydana gelen renkli çözeltilerin absorbansları 630 ve 450 nm dalga boylarında bikromatik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlarını bildiğimiz kalibratör değerleri ve onlara karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak standart grafiği çizilmiştir. Standart grafiğinden faydalanılarak numunelerin konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplanmıştır.

3.8.7. İnterlökin 4 (IL-4) ve İnterlökin 10 (IL-10) analizi

Plaka, Rat IL-10 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan IL-10 eklenir ve kuyucuklar üzerinde kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş Sıçan IL-10 Antikoru eklenir ve örnekteki IL-10'a bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş IL-10 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve Sıçan IL-10 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür. Aynı porsedürler IL-4 için de geçerli olup IL-4 tayini de aynı işlemler uygulanarak analiz edilmiştir.

3.8.8. Telomer uzunluğu analizi

Telomer uzunluğunun değerlendirilmesi, genellikle büyük miktarlarda DNA gerektirdiği için zorluklarla karşılaşılmasına neden olur. Ancak, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı telomer uzunluğu analiz yöntemleri bu engeli aşmak için geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında tercih ettiğimiz yöntem, kanitatif (veya gerçek zamanlı) PCR (qPCR) prosedürüdür. PCR, özel olarak tasarlanmış primerler kullanılarak ilgili bir DNA dizisini, her döngüde iki katına çıkan PCR ürünüyle çoğaltır. Cawthon ve meslektaşları 2002'de telomer uzunluğunu aydınlatmak için qPCR teknolojisini kullanarak bir primer seti ve

protokol geliştirdi. Bu gelişme, qPCR'nin telomer uzunluğunun doğru bir şekilde belirlenmesine olanak tanımasıyla literatürde birçok çalışmada kullanılmıştır [101].

Telomer uzunluğu ile ilgili literatürde yapılan çalışmalarda, isteğe bağlı olarak bir sınır değer belirlenerek kısa ve uzun rölatif telomer uzunluğu şeklinde ayrım yapılması yaygın bir uygulamadır. Farklı ölçüm yöntemlerinde farklı sınır değerler kullanılabilmektedir. Bu bağlamda, bu çalışmada kontrol grubu olarak kalibratör kullanıldığı ve rölatif telomer uzunluğu değerlerinin buna göre belirlendiği için T/S için 1 değerinin sınır olarak kabul edilmesi uygun görülmüştür. Benzer şekilde, bu çalışmada kullandığımız qPCR yöntemiyle yapılan diğer çalışmalarda da sınır değer olarak 1'in sıkça kullanıldığı gözlemlenmiştir [102].

DNA İzolasyon Protokolü;

1. Örnek başına 50 µL'lik Elution Buffer'ı 1.5 mL'lik eppendorfa koyularak 70°C'de inkübasyona bırakılmıştır.
2. Her bir örnekten 200 µL kadar 1.5 mL'lik eppenforda alınmıştır. Ardından 200 µL Binding Buffer ve 10 (mg/mL) yoğunluğunda 30 µL Proteinaz K eklenmiştir.
3. Örnek iyice vortekslenerek çok kısa bir süre spin yapılmıştır.
4. 70°C'de 10 dk boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
5. 100 µL Isopropanol eklenmiştir.
6. Kapaktaki kısmı çöktürmek için çok kısa bir süre spin yapılmıştır.
7. Eppendorfun içerisindeki tüm örnek filtreye alınmış ve 8000 g'de 1 dk santrifüj yapılmıştır.
8. Santrifüj sonrası alttaki koleksiyon tüpünü atılarak filtre yeni bir koleksiyon tüpüne alınmıştır.
9. Filtreye 500 µL Inhibitor Removal Buffer eklenmiş ve 8000 g'de 1 dk santrifüj yapılmıştır.
10. Koleksiyon tüpüne çöken sıvı dökülerek filtre yerine geri yerleştirilmiştir.
11. 500 µL Wash Buffer eklenerek 8000 g'de 1 dk santrifüj yapılmıştır.
12. Koleksiyon tüpüne çöken sıvıyı dökülerek filtre yerine geri yerleştirilmiştir.
13. Filtreye bir şey eklemeden 13500 rpm'de 10 saniye santrifüj yapılmıştır. Santrifüjü başlattıktan sonra Elution Buffer oda sıcaklığına alınmıştır.

14. Filtre otoklavlanmış eppendorfa alınarak üzerine tam filtreye gelip onu ıslatacak şekilde 50 µL Elution Buffer eklenmiştir.
15. Filtre oda sıcaklığında 1 dk inkübasyona bırakılmıştır.
16. Filtre 8000 g'de 1 dk santrifüje bırakılmıştır.
17. Dibe çöken kısmı pipetle alarak tekrar filtreyi ıslatacak şekilde koyulmuş ve 8000 g'de 1 dk santrifüj yapılmıştır.
18. DNA saflığı Nanodrop'ta ölçtükten sonra -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Örnek konsantrasyonları 5 ng/µl olacak şekilde sulandırılmıştır. Standart eğri oluşturmak için de sağlıklı bir rat örneğinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Bu DNA örneğinin konsantrasyonu 23,7 ng/µl A260/280 oranı 1.97 olarak ölçülmüştür. Standart eğri için örnek ilk standart değeri 16,8 olacak şekilde sulandırılmıştır. Standartlar arasındaki sulandırma oranı 1.68 olacak şekilde seri sulandırma yapılmış, her sulandırma sonrası 15 dk beklenmiştir.

PCR Analizi Protokolü;

Real time PCR reaksiyonları için kullanılan primer dizileri şu şekildedir.

Tel1b primer: 5'-CGGTTTGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT-3'

Tel2b primer: 5'-GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT-3'

36B4 Forward primer: 5'-TCCGTATTGCAGAGTCCTTG-3'

36B4 Reverse primer: 5'-GCACATCGCTCTGAGGAA-3'

Real time PCR reaksiyonları, telomer ve 36B4 için ayrı platelerde ve her bir standart ve örnek için 3 tekrarlı olacak şekilde çalışılmıştır.

Real time PCR reaksiyonları için Biorad SSO advanced Sybr green mix çözeltisi kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı her bir örnek için; Sybr green karışımı 5 µl, forward primer 0,5 µl, reverse primer 0,5 µl, ddH2o 3 µl ve DNA 1 µl toplamda 10 µl olacak şekilde hazırlanmıştır.

Telomer ve 36B4 bölgesi için aynı termal döngü kullanılmıştır. Termal döngü için SSO advanced sybr green genomik DNA protokolü uygulanmış olup, ilk denatürasyon 98°C 3 dk, denaturasyon 98°C 15 s, bağlanma 60°C 30 s şeklinde olup 40 döngü şeklinde yapılmıştır. Döngü sonunda erime eğrisi analizi için 65°C den 95°C'ye 0.5°C aralıklarla sıcaklık artırılmıştır.

3.9. Hücre Sayımı

Ratlardan elde edilen hipokampusların hücre sayımları izotropik fraksiyanatör yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.9.1. İzotropik fraksiyanatör (İF) yöntemi

<u>İF metodunda kullanılan temel araç-gereçler:</u>

1. Tenbroeck doku parçalayıcı (cam homojenizatör, 7 mL) (Resim 3.8)
2. Neubauer chamber (hemositometre-improved) (Resim 3.8)
3. Klinik santrifüj
4. Mikrosantrifüj
5. Pastör pipetleri
6. Mikropipetler
7. Santrifüj tüpleri (15 mL veya 50 mL)
8. Floresan mikroskop (Nicon Eclipse E600)



a



b

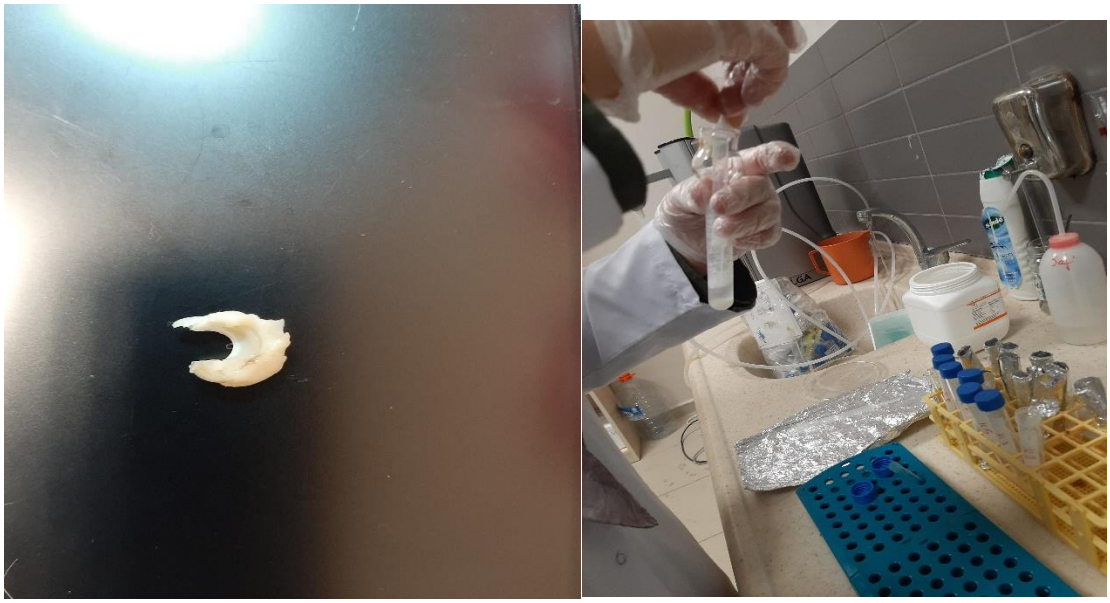
Resim 3.8. Tenbroeck doku parçalayıcı (cam homojenizatör, 7 mL), **b**. Neubauer chamber-hemositometre (improved).

İzotropik fraksiyanatör metodunda kullanılan kimyasallar ve çözeltiler:

1. Ayrıştırma solüsyonu: 40mM sodyum sitrat solüsyonu ile hazırlanmış % 1'lik Triton
2. Fosfat tampon solüsyonu (PBS)
3. Diamino-phenyl-indol (DAPI, Molecular Probes), 10 mg/l
4. Primer antikor: Anti-NeuN fare IgG (abcam, ab104224)
5. NGS (Normal goat serum)
6. Sekonder antikor: Goat anti-rabbit IgG H&L (HRP) (ab205718) (Alexa 546)
7. Bovine serum albümin (BSA)

3.9.2. İzotropik Fraksiyanatör (İF) ile hipokampus toplam hücre sayısının hesaplanması

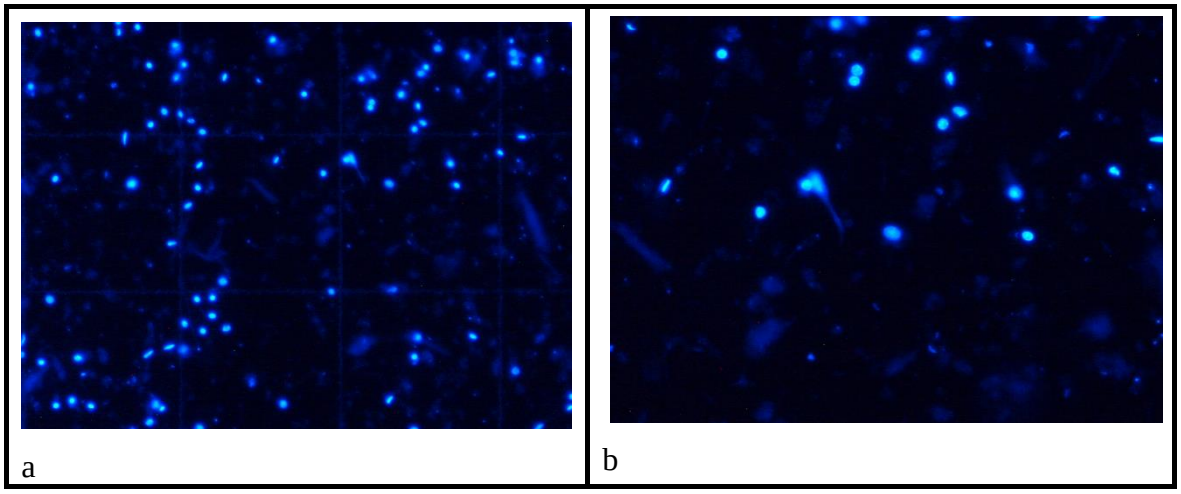
İF öncesi tüm hipokampuslar tartılarak kütleleri belirlenmiştir. Hipokampuslar 7mL'lik cam doku homojenizatör (Resim 3.9) içine alınıp üzerine 1mL ayrıştırma solüsyonu ilave edilerek 15 dk homojenize edilmiştir. Homojenizasyon işlemi ile hücre zarları parçalanmış ve sonuçta hipokampus hücre çekirdeklerini içeren bir süspansiyon elde edilmiştir.



Resim 3.9. Hipokampus doku örneği ve homejenatı

Homojenat pasteur pipeti ile 15mL lik falcon tüpüne aktarılmış, takiben homojenizatör tüpü ve pistonu 4mL ayrıştırma solüsyonuyla yıkanarak falcon tüpüne eklenmiştir. ~5mL homojenat 10 dk 4500 rpm de santrifüj edilmiş, süpernatant ayrı bir tüpe alınarak ve çekirdekler pellette toplanmıştır. Pellete ~20 kat DAPI (floresan mikroskopide kullanılan çekirdek boyası) ilave edilerek hipokampus dokusundaki hücre çekirdekleri boyanmıştır. DAPI boyalı süspansiyondan 10ar µl alınarak hemositometrenin (Şekil 3.9.1. b) iki kuyucuğuna konulmuş ve floresan mikroskopta (Nicon Eclipse E600) UV ışık altında merkezi 25 karedeki DAPI boyalı çekirdekler x10 ve x20 büyütmede değerlendirilmiştir (Şekil 3.10). Homojenatın son hacmi merkezi 25 karede en az 50-60 hücre çekirdeği olacak şekilde PBS eklenerek uygun dilüsyon elde edilmiş ve son hacim kesin olarak belirlenerek kaydedilmiştir. Ayrıca santrifüj esnasında tüm çekirdeklerin ayrıştırma solüsyonundan tamamen toplanıp toplanmadığı kontrol etmek için ayrılan süpernatantdan 100µl alınarak DAPI ile boyanmış ve floresan mikroskopta kontrol edilmiştir. İncelemede süpernatantta çekirdek görülmemiş ve santrifüjle çekirdeklerin toplanması işleminin yeterli olduğuna karar verilmiştir.

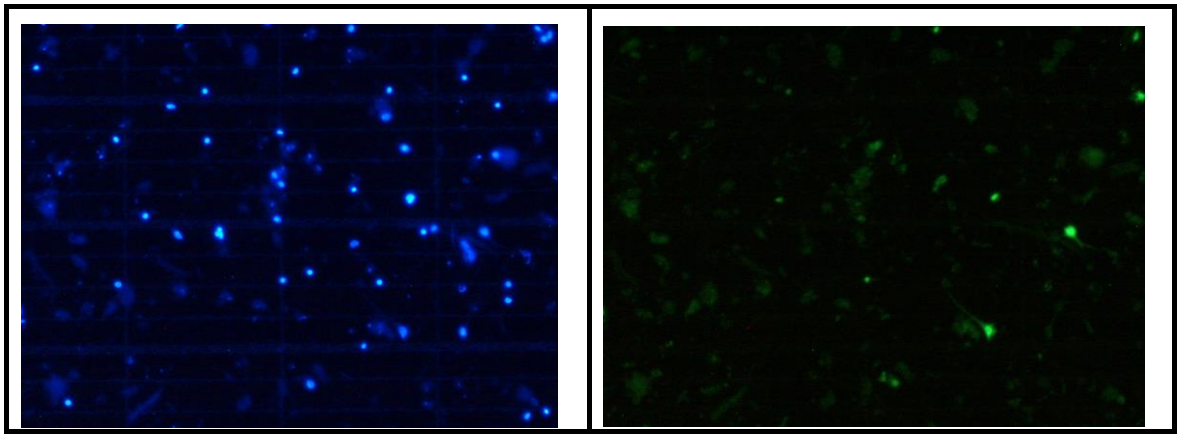
Uygun dilüsyon sağlandıktan sonra merkezi 25 karedeki DAPI boyalı mavi çekirdekler x400 büyütmede floresan mikroskop altında sayılmıştır (Şekil 3.10). Solüsyonun homojenliğini ve sayımların güvenirliliği sağlamak için ön çalışmada 8 kez, daha sonraki sayımlarda 4 kez homojenattan 10’ ar µl alınarak sayımlar tekrarlanmış, ortalamaları alınmış ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.



Resim 3.10. **a.**DAPI boyalı hücre çekirdeklerinin merkezi 25 karede görünümü (x200), **b**. x 400 büyütmede sayılan DAPI boyalı çekirdekler.

3.9.3. Sinir hücrelerinin AntiNeuN ile immünohistokimyasal boyanması ve izotropik fraksiyanatör ile toplam sinir hücresi sayısının hesaplanması

DAPI ekli hipokampus homojenatından 1mL alınarak 1500 rpm de 5 dk santrifüj edilmiş, süpernatant atılarak pellete 1mL PBS ilave edilip pipetlenerek karıştırılmıştır. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlanmıştır. Yıkama sonrası 1:200 dilüsyonda primer antikor AntiNeuN ilave edilerek oda sıcaklığında çalkalama altında 2 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası homojenat santrifüj edilerek pellet PBS ile 3 kez yıkanmıştır. Ardından sekonder antikor 1:500 dilüsyon oranında (50 µl DAPI+50 µl NGS+1 µl sek. antikor + 399 µl PBS) ilave edilerek pipetle karıştırılmış ve yine oda sıcaklığında çalkalama altında 2 saat inkübe edilmiştir. Sekonder inkübasyon sonrası benzer şekilde PBS ile 3 kez yıkama uygulanmıştır. Son yıkama işleminden sonra 1ml PBS konularak pipetlenerek karıştırılmış ve 4 µl alınarak hemositometre kuyucuğuna aktarılmıştır. Aynı sahada ~500 DAPI boyalı mavi renkli çekirdeğe karşılık gelen AntiNeuN işaretli yeşil renkli çekirdekler floresan mikroskopta sayılmıştır. DAPI tüm hücre çekirdeklerini işaretlerken, AntiNeuN sadece sinir hücresi çekirdeklerini işaretlemektedir.



Resim 3.11. a. DAPI ile işaretli hücre çekirdekleri b. Aynı alanda AntiNeuN+ sinir hücresi çekirdekleri

3.10. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında "Tekrarlı Ölçümler ANOVA" test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için önemli fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için varyansların homojenliği dikkate alınarak Tukey testi uygulanmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ2-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için önemli fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Normal dağılıma sahip olan iki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman'' korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi p değeri $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ratlarda Deney Sürecinde Meydana Gelen Vücut Ağırlığı Değişimleri

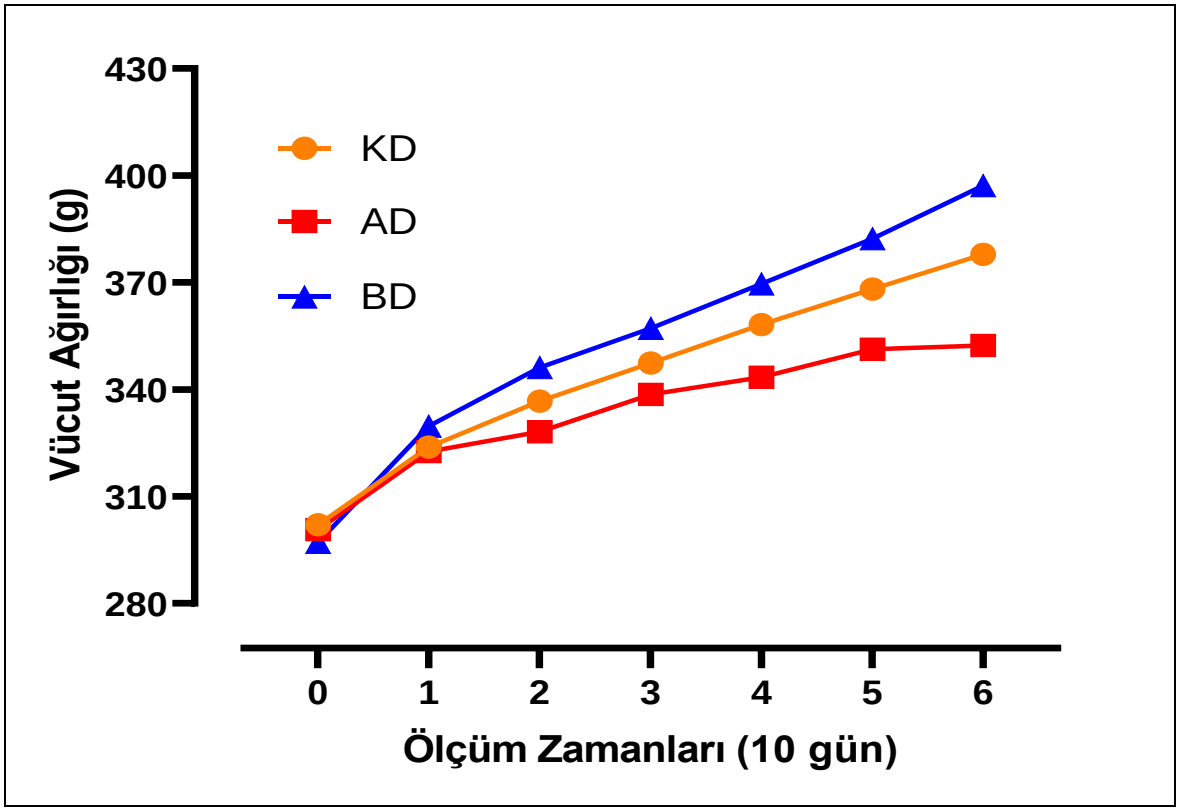
Deney sürecinde 10 gün aralıklarla alınan toplam 7 vücut ağırlığının (g) ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.1' de verilmiştir. Başlangıçtaki ortalama vücut ağırlığı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktur ($p>0,05$). Çalışmanın 6. ölçümü ($F=3,29$) ve 7. ölçümlerinde ($F=7,30$) ise gruplar arasında ortalama vücut ağırlığı değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Deney sürecinde ratların vücut ağırlığı (g), ortalama ($\overline{X}$) ve standart sapma (SS) değerlerinin karşılaştırması

Vücut Ağırlığı Ölçümleri	Grup	$\overline{X}$±SS	İstatiksel Analiz
1.ölçüm	KD	302,0 ± 25,2	F=0,11 p=0,88
	AD	300,7 ± 19,0	
	BD	297,1 ± 10,7	
2.ölçüm	KD	323,8 ± 24,8	F=0,20 p=0,81
	AD	322,7 ± 21,1	
	BD	329,7 ± 19,8	
3.ölçüm	KD	336,7 ± 28,8	F=1,07 p=0,36
	AD	328,1 ±18,1	
	BD	346,1 ± 20,3	
4.ölçüm	KD	347,4 ± 26,9	F=1,10 p=0,35
	AD	338,6 ± 21,8	
	BD	357,1 ±20,8	
5.ölçüm	KD	358,1 ± 28,8	F=2,10 p=0,15
	AD	343,4 ± 25,2	
	BD	369,6 ± 16,9	
6.ölçüm	KD	368,1 ± 29,9	F=3,30 p<0,05*
	AD	351,3 ± 24,0	
	BD	382,3 ± 18,6	
7.ölçüm	KD	377,9 ± 29,2	F=7,30 p<0,05*
	AD	352,3 ± 20,5	
	BD	397,1 ± 13,6	

* $p<0,05$, ANOVA test ile değerlendirilmiştir. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Müdahale gruplarının çalışma süresince vücut ağırlığı ortalamalarının değişimleri Şekil 4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Grupların çalışma süresince ortalama vücut ağırlığı (g) değişimleri

Ratların vücut ağırlığı değişimlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırması Çizelge 4.2' de gösterilmiştir. Sekiz hafta sonundaki vücut ağırlığı değişimlerinde 6. ölçüme kadar gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Ratların ağırlık değişimlerinde 6. ölçüm ve 7. ölçümlerde Akdeniz diyeti grubu ile Batı diyeti grubu arasında anlamlı farklılık oluştuğu ($p<0,05$) saptanmıştır. Tüm ölçüm dönemleri için kontrol diyeti grubundaki ratların ağırlık değişimleri ile diğer iki grup arasında istatiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Ratların vücut ağırlığı değişimlerinin deney gruplarına göre çoklu karşılaştırması

Vücut Ağırlığı Ölçümleri	Gruplar	Çoklu Karşılaştırma	Ortalamalar Farkı(Δ)	p
1.Ölçüm	KD	AD	1,2	0,99
		BD	4,8	0,88
	AD	KD	-1,2	0,99
		BD	3,5	0,93
	BD	KD	-4,8	0,88
		AD	-3,5	0,93
2.Ölçüm	KD	AD	1,2	0,99
		BD	-5,8	0,87
	AD	KD	-1,2	0,99
		BD	-7,1	0,81
	BD	KD	5,8	0,87
		AD	7,1	0,81
3.Ölçüm	KD	AD	8,5	0,76
		BD	-9,4	0,72
	AD	KD	-8,5	0,76
		BD	-18,0	0,32
	BD	KD	9,4	0,72
		AD	18,0	0,32
4.Ölçüm	KD	AD	8,8	0,76
		BD	-9,7	0,72
	AD	KD	-8,8	0,76
		BD	-18,5	0,31
	BD	KD	9,7	0,72
		AD	18,5	0,31
5.Ölçüm	KD	AD	14,7	0,50
		BD	-11,4	0,65
	AD	KD	-14,7	0,50
		BD	-26,1	0,13
	BD	KD	11,4	0,65
		AD	26,1	0,13
6.Ölçüm	KD	AD	16,8	0,21
		BD	-14,1	0,29
	AD	KD	-16,8	0,21
		BD	-31,0	<0,05*
	BD	KD	14,1	0,29
		AD	31,0	<0,05*
7.ölçüm	KD	AD	25,5	0,23
		BD	-19,2	0,38
	AD	KD	-25,5	0,23
		BD	-44,8	<0,05*
	BD	KD	19,2	0,38
		AD	44,8	<0,05*

* p<0,05, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD Testi ile değerlendirilmiştir. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

4.2. Deney Sürecinde Ratların BKİ ve Lee İndeksi Değişimine Ait Bulgular

Deney sürecinde gruplara göre ratların BKİ (g/cm^2) ortalama ($\overline{X}$) ve standart sapma (SS) değerleri karşılaştırması Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Diyet müdahalesinin başlamasından itibaren 1-4. ölçüm dönemlerinde gruplar arasında BKİ (g/cm^2) değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Grupların BKİ değerleri arasında 5-7. ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır (p<0,05).

Çizelge 4.3. Deney sürecinde gruplara göre ratların BKİ (g/cm^2) ortalama ($\overline{X}$) ve standart sapma (SS) değerlerinin karşılaştırması

BKİ (g/cm^2) Ölçümleri	Grup	$\overline{X}$±SS	İstatiksel Analiz
1.ölçüm	KD	0,71 ± 0,05	F=0,04 p=0,95
	AD	0,71 ± 0,05	
	BD	0,72 ± 0,03	
2.ölçüm	KD	0,72 ± 0,04	F=0,02 p=0,97
	AD	0,72 ± 0,05	
	BD	0,72 ± 0,06	
3.ölçüm	KD	0,69 ± 0,06	F=0,56 p=0,57
	AD	0,70 ± 0,04	
	BD	0,72 ± 0,04	
4.ölçüm	KD	0,66 ± 0,03	F=1,61 p=0,22
	AD	0,67 ± 0,05	
	BD	0,70 ± 0,04	
5.ölçüm	KD	0,67 ± 0,03	F=3,76 p<0,05*
	AD	0,67 ± 0,04	
	BD	0,72 ± 0,03	
6.ölçüm	KD	0,67 ± 0,04	F=5,08 p<0,05*
	AD	0,66 ± 0,05	
	BD	0,73 ± 0,03	
7.ölçüm	KD	0,68 ± 0,02	F=37,8 p<0,05*
	AD	0,64 ±0,02	
	BD	0,74 ±0,02	

* p<0,05, ANOVA test ile değerlendirilmiştir. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Ratların BKİ (g/cm^2) değişimlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırması Çizelge 4.4' te gösterilmiştir. Sekiz hafta sonundaki BKİ değerlerine ilişkin veriler incelendiğinde 4.ölçüme kadar gruplar arası çoklu karşılaştırma sonuçlarında anlamlı fark gözlemlenmezken; 5.ölçüm, 6.ölçüm ve 7.ölçümlerde gruplar arası anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Ölçümlerin 5. ve altıncısında sadece Batı diyeti grubunun diğer iki gruptan istatistiksel

olarak daha yüksek olduğu (p>0,05), 7.ölçümde ise tüm grupların birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Çizelge 4.4. Deney sürecinde ratların BKİ (g/cm^2) değişimlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırması

BKİ (g/cm^2) Ölçümleri	Gruplar	Çoklu Karşılaştırma	Ortalamalar Farkı (Δ)	p
1.Ölçüm	KD	AD	-0,002	0,99
		BD	-0,007	0,95
	AD	KD	0,002	0,99
		BD	-0,004	0,98
	BD	KD	0,007	0,95
		AD	0,004	0,98
2.Ölçüm	KD	AD	-0,002	0,99
		BD	-0,005	0,97
	AD	KD	0,002	0,99
		BD	-0,002	0,99
	BD	KD	0,005	0,97
		AD	0,002	0,99
3.Ölçüm	KD	AD	-0,006	0,96
		BD	-0,026	0,57
	AD	KD	0,006	0,96
		BD	-0,019	0,72
	BD	KD	0,026	0,57
		AD	0,019	0,72
4.Ölçüm	KD	AD	-0,005	0,96
		BD	-0,036	0,24
	AD	KD	0,005	0,96
		BD	-0,030	0,36
	BD	KD	0,036	0,24
		AD	0,030	0,36
5.Ölçüm	KD	AD	-0,001	0,95
		BD	-0,043	<0,05*
	AD	KD	0,001	0,95
		BD	-0,042	<0,05*
	BD	KD	0,043	<0,05*
		AD	0,042	<0,05*
6.Ölçüm	KD	AD	0,01	0,67
		BD	-0,058	<0,05*
	AD	KD	-0,01	0,67
		BD	-0,068	<0,05*
	BD	KD	0,058	<0,05*
		AD	0,068	<0,05*
7.Ölçüm	KD	AD	0,040	<0,05*
		BD	-0,058	<0,05*
	AD	KD	-0,040	<0,05*
		BD	-0,099	<0,05*
	BD	KD	0,058	<0,05*
		AD	0,099	<0,05*

* p<0,05, ANOVA test ve Tukey test ile değerlendirilmiştir. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Deney sürecinde ratların Lee indeksi ortalama ($\overline{X}$) ve standart sapma (SS) değerleri karşılaştırması Çizelge 4.5' te gösterilmiştir. Gruplar arasında diyet müdahalesinin başlamasından itibaren 1.-5. ölçüm dönemlerinde gruplar arasında Lee indeksi değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak 6.ölçüm ve 7. ölçüm döneminde Lee indeksi değerleri açısından gruplar arası fark olduğu görülmüştür (p<0,05) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Deney sürecinde gruplara göre ratların Lee indeksi ortalama ($\overline{X}$) ve standart sapma (SS) değerlerinin karşılaştırması

Lee Ölçümleri	Gruplar	$\overline{X}$±SS	İstatiksel Analiz
1.ölçüm	KD	0,325 ± 0,008	F=0,18 p=0,83
	AD	0,326 ± 0,008	
	BD	0,327 ± 0,005	
2.ölçüm	KD	0,324 ± 0,005	F=0,01 p=0,98
	AD	0,324 ± 0,011	
	BD	0,324 ± 0,01	
3.ölçüm	KD	0,314 ± 0,012	F=0,51 p=0,61
	AD	0,317 ± 0,007	
	BD	0,319 ± 0,006	
4.ölçüm	KD	0,308 ± 0,006	F=1,10 p=0,35
	AD	0,31 ± 0,012	
	BD	0,314 ± 0,006	
5.ölçüm	KD	0,308 ± 0,005	F=3,14 p=0,06
	AD	0,31 ± 0,007	
	BD	0,316 ± 0,005	
6.ölçüm	KD	0,306 ± 0,008	F=4,64 p<0,05*
	AD	0,306 ± 0,01	
	BD	0,317 ± 0,005	
7.ölçüm	KD	0,308 ± 0,006	F=14,22 p<0,05*
	AD	0,302 ± 0,004	
	BD	0,318 ± 0,006	

* p<0,05, ANOVA test ile değerlendirilmiştir. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Ratların Lee indeksi değişimlerinin gruplar arası farklılık açısından çoklu karşılaştırma değerlendirmeleri Çizelge 4.6' da gösterilmiştir. Sekiz hafta sonundaki Lee indeksi değerlerine ilişkin veriler incelendiğinde BD grubunun değerlerinin hem AD grubundan hem de KD grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,05). Akdeniz diyeti (AD) grubu ile Kontrol diyeti (KD) grupları arasında Lee indeksi değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p<0,05).

Çizelge 4.6. Deney sürecinde ratların Lee indeksi değişimlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırması

Lee Ölçümleri	Gruplar	Çoklu Karşılaştırma	Ortalamalar Farkı(Δ)	p
1.Ölçüm	KD	AD	-0,00057	0,99
		BD	-0,00226	0,83
	AD	KD	0,000571	0,99
		BD	-0,00169	0,90
	BD	KD	0,002259	0,83
		AD	0,001688	0,90
2.Ölçüm	KD	AD	-0,0007	0,99
		BD	-0,00015	1,00
	AD	KD	0,000696	0,99
		BD	0,000542	0,99
	BD	KD	0,000154	1,00
		AD	-0,00054	0,99
3.Ölçüm	KD	AD	-0,00311	0,79
		BD	-0,00475	0,59
	AD	KD	0,003111	0,79
		BD	-0,00164	0,94
	BD	KD	0,004752	0,59
		AD	0,001641	0,94
4.Ölçüm	KD	AD	-0,00246	0,85
		BD	-0,00673	0,33
	AD	KD	0,002458	0,85
		BD	-0,00427	0,63
	BD	KD	0,006731	0,33
		AD	0,004274	0,63
5.Ölçüm	KD	AD	-0,00229	0,76
		BD	-0,00798	0,06
	AD	KD	0,002294	0,76
		BD	-0,00569	0,21
	BD	KD	0,007984	0,06
		AD	0,00569	0,21
6.Ölçüm	KD	AD	0,000	1,00
		BD	-,01100	<0,05*
	AD	KD	0,0000	1,00
		BD	-,01105	<0,05*
	BD	KD	,01100	<0,05*
		AD	,01105	<0,05*
7.ölçüm	KD	AD	0,01	0,16
		BD	-,01008	<0,05*
	AD	KD	-0,01	0,16
		BD	-,01577	<0,05*
	BD	KD	,01008	<0,05*
		AD	,01577	<0,05*

* p<0,05, ANOVA test ve Tukey test ile değerlendirilmiştir. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

4.3. Ratların Yem Tüketimleri ve Besin Ögesi Alımlarına Ait Bulgular

Gruplar arasında enerji, karbonhidrat, yağ ve protein alım miktarlarının karşılaştırılması Çizelge 4.7'de gösterilmiştir. Çalışmada gruplar arasında yağ alım miktarı açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.7. Ratların günlük tüketilen yem miktarı, enerji, karbonhidrat, yağ ve protein alım miktarları

Grup	$\overline{X}$±SS	İstatiksel Analiz
TüketilenYem miktarı (g/gün)		
KD[a]	13,76 ± 0,53	F=1,55 p=0,21
AD[a]	15,09 ± 0,54	
BD[a]	14,05 ± 0,81	
Enerji (kkal/gün)		
KD[a]	60,84 ± 2,65	F=1,42 p=0,26
AD[a]	63,89 ± 3,63	
BD[a]	65,50 ± 7,91	
Karbonhidrat (g/gün)		
KD[a]	7,49 ± 1,73	F=0,26 p=0,77
AD[a]	7,91 ± 1,75	
BD[a]	7,37 ± 0,68	
Protein (g/gün)		
KD[a]	2,23 ± 0,44	F=0,32 p=0,72
AD[a]	2,32 ± 0,17	
BD[a]	2,37 ± 0,35	
Yağ (g/gün)		
KD[a]	2,34 ± 0,29	F=9,23 p<0,05*
AD[a]	2,49 ± 0,28	
BD[b]	2,89 ± 0,16	

[a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$, ANOVA test. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Çalışma boyunca ratların günlük omega-3, omega-6, omega-9 yağ asitleri, palm yağı ve kolesterol alım miktarları Çizelge 4.8' de verilmiştir. Buna göre omega-3, omega-6, omega-9 yağ asitleri, palm yağı ve kolesterol alım miktarlarında tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çizelge 4.8. Ratların günlük omega-3, omega-6, omega-9 yağ asitleri, palm yağı ve kolesterol alım miktarları

Grup	$\overline{X}$±SS	İstatiksel Analiz
Omega-6 Yağ Asidi (g/gün)		
KD[a]	1,95 ± 0,20	F=248,2 p<0,05*
AD[b]	0,85 ± 0,06	
BD[c]	2,38 ± 0,10	
Omega-3 Yağ Asidi (g/gün)		
KD[a]	0,20 ± 0,01	F=1146,9 p<0,05*
AD[b]	0,42 ± 0,02	
BD[c]	0,05 ± 0,01	
Omega-9 Yağ Asidi (g/gün)		
KD[a]	0,05 ± 0,02	F=130,8 p<0,05*
AD[b]	1,2 ± 0,27	
BD[c]	0 ± 0	
Palm Yağı (g/gün)		
KD[a]	0,19 ± 0,03	F=116,2 p<0,05*
AD[b]	0,02 ± 0	
BD[c]	0,41 ± 0,08	
Kolesterol (g/gün)		
KD[a]	0,01 ± 0	F=252,2 p<0,05*
AD[b]	0,01 ± 0	
BD[c]	0,03 ± 0	

[a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, ANOVA test. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Çalışma boyunca ratların günlük nişasta, sükroz, fruktoz ve posa alımlarının karşılaştırılması Çizelge 4.9' da verilmiştir. Bu besin ögesi alımları incelendiğinde tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür (p<0,05).

Çizelge 4.9. Ratların günlük dirençli nişasta, sükroz, fruktoz ve posa alım miktarları

Grup	$\overline{X}$±SS	İstatiksel Analiz
Dirençli Nişasta (g/gün)		
KD[a]	5,05 ± 0,08	F=2419,9 p<0,05
AD[b]	6,53 ± 0,05	
BD[c]	2,88 ± 0,14	
Sükroz (kkal/gün)		
KD[a]	1,95 ± 0,08	F=634,8 p<0,05
AD[b]	1,05 ± 0,04	
BD[c]	3,47 ± 0,2	
Fruktoz (g/gün)		
KD[a]	0,5 ± 0,03	F=580,9 p<0,05
AD[b]	0,32 ± 0,04	
BD[c]	1,05 ± 0,05	
Posa (g/gün)		
KD[a]	0,77 ± 0,22	F=65,22 p<0,05
AD[b]	1,41 ± 0,16	
BD[c]	0,36 ± 0,13	

[a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05., ANOVA test. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

4.4. Telomer Uzunluğu ve Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulgular

Gruplar arasında telomer uzunluğu ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 4.10' da gösterilmiştir. Biyokimyasal analizler 8 hafta sonunda alınan serum örneklerinden çalışılmıştır. Gruplar arasında TAS (mmol/L) değerlerinin ortalamaları dışında tüm parametrelerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). İstatiksel olarak anlamlı farkın gücü bakımından kıyaslama yapıldığında en güçlü ortalama farklılığın total oksidan seviyesinde TOS ortaya çıktığı görülmektedir ($p<0,05$). TOS'tan sonra en güçlü anlamlı farklılık ise telomer uzunluğu ortalamalarının farklarında ortaya çıkmıştır ($p<0,05$).

Grupların biyokimyasal parametre ortalamaları çoklu karşılaştırma testlerinin (post-hoc) sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise; Akdeniz Diyeti (AD) grubunun telomer uzunluk ortalamasının hem Kontrol Diyeti grubundan hem de Batı Diyeti (BD) grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.10).

Malondialdehit (MDA) (nmol/L) değerleri kıyaslandığında AD' nin hem KD' den hem de BD' den anlamlı düzeyde daha düşük MDA değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

8-hidroksiguanozin (8-OHDG) (ng/mL) ortalamalarının çoklu karşılaştırma sonuçları değerlendirildiğinde BD' nin hem KD' den hem de AD' den anlamlı düzeyde daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$). AD' nin 8-OHDG düzey ortalaması KD' nin ortalamasından daha düşük olmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı düzeyde belirlenmemiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.10)

TNF-α (ng/L) değerlerinin karşılaştırılması için yapılan tek yönlü ANOVA testinin sonucunda gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür. Ardından çoklu karşılaştırma testi ile hangi gruplar arasında bu farklılığın ortaya çıktığı test edilmiştir. BD grubunun hem KD hem de AD ile arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Batı diyeti grubunun TNF-α değerlerinin ortalaması hem KD hem de AD' den anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$) (Çizelge 4.10).

İnterlökin-4 ve 10 değerlerinin her ikisi de gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olarak tespit edilmiştir. Gruplar arası çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre AD' nin IL-4 ve IL-10 değerleri hem KD' den hem de BD' den anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

Total Antioksidan Seviye (TAS), TOS ve OSİ değerlerinin hem gruplar arası analiz sonuçlarına göre TAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$). TAS değerleri arasında anlamlı fark olmamakla birlikte AD grubunun TAS seviyesi diğer iki gruptan da yüksektir. TOS seviyeleri bakımından yapılan analiz sonucunda gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur. AD grubunun TOS değerleri hem KD grubundan hem de BD grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). OSİ değerleri incelendiğinde de aynı şekilde tüm gruplarda anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. AD grubunun OSİ değerleri hem KD grubundan hem de BD grubundan anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Gruplar arasında telomer uzunluğu ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar						
	Kontrol Diyeti (KD)		Akdeniz Diyeti (AD)		Batı Diyeti (BD)		
	$\overline{X}$±SS	Medyan [Alt-Üst]	$\overline{X}$±SS	Medyan [Alt-Üst]	$\overline{X}$±SS	Medyan [Alt-Üst]	İstatistiksel analizler
Telomer Uzunluğu (T/S)	0,65 ± 0,01[a]	0,650 [0,64-0,67]	0,703 ± 0,018[b]	0,70 [0,68-0,73]	0,649 ± 0,016[c]	0,65 [0,62-0,67]	F=25,4 p<0,05*
MDA (nmol/L)	8,43 ± 1,15[a]	8,48 [6,66-10,13]	5,04 ± 0,84[b]	4,85 [3,63-5,98]	11,62 ± 3,29[ac]	10,6 [9,7-14,4]	F=17,68 P<0,05*
8-OHDG (ng/mL)	83,8 ± 3,24[a]	84,1 [78,9-89,2]	80,61 ± 1,43[ab]	80,2 [78,7-82,6]	91,38 ± 5,48[c]	89,6 [85,5-100]	F=15,07 p<0,05*
TNF-α (ng/L)	99,97 ± 14,42[a]	91,8 [82,1-117,6]	88,49 ± 4,06[ab]	87 [84,6-94,4]	120,87 ± 3,93[c]	121,2 [115,6-126,2]	F=23,5 P<0,05*
IL-4 (ng/L)	33,19 ± 6,63[a]	33,6 [24,6-45,3]	48,47 ± 3,97[b]	46,1 [44,9-54,6]	30,21 ± 7,22[ac]	30,8 [22-37,2]	F=18,04 p<0,05*
IL-10 (pg/mL)	29,20 ± 4,89[a]	26 [25,2-37,5]	45,47 ± 6,23[b]	43,5 [37,5-55,7]	33,6 ± 8,87[ac]	33,7 [22-44,8]	F=10,5 p=0,05*
TAS (mmol/L)	1,85 ± 0,10	1,75 [1,6-1,86]	1,87 ± 0,09	1,87 [1,69-1,95]	1,74 ± 0,13	1,81 [1,71-2,1]	F=2,88 p>0,05
TOS (µmol/L)	4,26 ± 0,29[a]	4,21 [4-4,79]	3,29 ± 0,35[b]	3,2 [2,8-3,8]	7,5 ± 0,19[c]	7,5 [7,3-7,8]	F=42,4 p<0,05*
OSİ	0,25 ± 0,02[a]	0,24 [0,22-0,3]	0,18 ± 0,02[b]	0,18 [0,15-0,21]	0,4 ± 0,02[c]	0,41 [0,37-0,43]	F=21,2 p<0,05*

*p<0,05, ANOVA Test, Gruplar arası fark Tukey ve Tamhane Testi ile değerlendirilmiştir. **p<0,05, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD ve Tamhane Testi ile değerlendirilmiştir. [a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05.MDA: Malondialdehit, 8-OHDG: 8-Hidrokisguanozin, TNF- α: Tümör Nekroz Faktör, TOS: Total Oksidan Durumu, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, IL-4: İnterlökin 4, IL-10: İnterlökin 10 KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

4.5. Hipokampus Doku Örneklerinin Histometrik İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çalışmanın bitiminde ratlara ötenazi uygulandıktan sonra elde edilen beyin bölgelerden alınan hipokampus dokuları histometrik açıdan incelenmiştir. Elde edilen hipokampus dokularında hipokampus ağırlığı, hücre sayısı ve hücre yoğunluğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında hipokampus ağırlığı ve hipokampus hücre sayısının karşılaştırılması Çizelge 4.11'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. Gruplar arasında hipokampus ağırlığı (mg) ve hücre sayısının karşılaştırılması

	Gruplar						
	Kontrol Diyeti (KD)		Akdeniz Diyeti (AD)		Batı Diyeti (BD)		
Histometrik parametreler	$\bar{X}$ ± SS	Medyan [Alt-Üst]	$\bar{X}$ ± SS	Medyan [Alt-Üst]	$\bar{X}$ ± SS	Medyan [Alt-Üst]	İstatistiksel Analizler
Hipokampus ağırlığı (mg)	82 ± 10	83 [74-90]	81 ± 10	80 [75-91]	73 ± 10	75 [63-87]	F=3,49 p<0,05*
Toplam Hücre Sayısı ($x10^4$)	594 ± 38^{a}	611 [531-634]	630± 35^{ab}	613 [608-696]	525± 51^{c}	492 [483-611]	F=11,82 p<0,05*
Toplam Hücre Yoğunluğu ($x10^3$)/mg	72,7 ± 3,9^{a}	73 [65-77,5]	77,9 ± 5^{ab}	76,6 [71,5-86,4]	64,5 ± 9^{c}	63,7 [50-75,6]	F=8,87 p<0,05*

*p<0,05, ANOVA Test, Gruplar arası fark Tukey ve Tamhane Testi ile değerlendirilmiştir. **p<0,05, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD ve Tamhane Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05. KD: Kontrol Diyeti Grubu, AD: Akdeniz Diyeti Grubu, BD: Batı Diyeti Grubu

Gruplar arasında hipokampus ağırlıkları açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilememiştir (p>0,05). Ancak AD grubunun hipokampus ağırlığı ortalaması BD grubu ortalamasından daha yüksektir. Gruplar arasında hipokampus toplam hücre sayısı ortalaması birbirinden anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (p<0,05). Gruplar arası çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre AD grubunun hipokampus toplam hücre sayı ortalaması BD grubunun ortalamasından önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Kontrol diyeti grubunun hipokampus toplam hücre sayısının BD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,05). Toplam hücre yoğunluğu bakımından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0,05). Gruplar arasında çoklu karşılaştırma analizi sonuçlarına göre BD grubunun hipokampus toplam hücre yoğunluğunun hem KD grubundan hem de AD grubundan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur (p<0,05).

4.6. Ratların Diyet Bileşenleri Alımlarının Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi

Gruplar arasında Telomer uzunluğunun bazı diyet bileşenleri alım miktarları ile arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.12'te gösterilmiştir. Besin ögesi alımlarının telomer uzunluğu ile ilişkisi gruplara göre incelendiğinde KD grubunda telomer uzunluğu ile anlamlı düzeyde korele bir besin ögesi tespit edilememiştir (p>0,05). Akdeniz diyeti grubunda ise posa, Omega-3 yağ asidi, Omega-9 yağ asidi ve Resveratrol alımlarının telomer uzunluğu ile arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı düzeyde, sükroz alımının ise negatif yönde güçlü ve anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Batı Diyeti grubunda omega-6 yağ asidi, palm yağı ve fruktoz alımlarının telomer uzunluğu ile negatif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde ilişki olduğu görülmüştür (p<0,05).

Çizelge 4.12. Gruplar arasında Telomer (T/S) uzunluğu ve bazı diyet bileşenleri alımları arasındaki ilişki

	Kontrol Diyeti (KD)		Akdeniz Diyeti (AD)		Batı Diyeti (BD)	
	Telomer Uzunluğu					
	r	p	r	p	r	p
Toplam Yağ	-,287	0,53	-,411	0,35	-,550	0,20
Omega-6 Yağ Asidi	-,544	0,20	-,664	0,10	-,783	<0,05*
Omega-3 Yağ Asidi	,668	0,10	,774	<0,05*	,227	0,62
Omega-9 Yağ Asidi	,074	0,87	,781	<0,05*		
Palm Yağı	-,212	0,64			-,748	<0,05*
Kolesterol	-,421	0,34	-,315	0,49	-,718	0,06
Posa	,429	0,33	,782	<0,05*	,431	0,33
Sükroz	-,196	0,67	-,763	<0,05*	-,104	0,82
Fruktoz	-,653	0,11	-,488	0,26	-,734	0,06
Resveratrol			,758	<0,05*		

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı (r)

Gruplar arasında TAS, TOS ve Oksidatif Stres İndeksi değerleriyle bazı besin ögesi alım miktarları arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.13'te verilmiştir. Gruplar arasında TAS, TOS, ve OSİ değerleri ile besin ögesi alımları arasında ilişki sonuçlarına göre; AD grubunun posa ve omega-3 yağ asidi alımları ile TAS değeri arasında pozitif yönlü anlamlı ve güçlü (r=0,773;p<0,05), TOS ve OSİ değerleri arasında ise negatif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (r=-0,825;p<0,05), (r=-0,890;p<0,05). AD grubunda TOS değeri ile nişasta ve omega-9 yağ asidi alımlarının negatif yönlü güçlü ve

anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür (r=-0,840;p<0,05), (r=-0,771;p<0,05) (Çizelge 4.13).

Batı diyeti grubunda aynı şekide yüksek kolesterol alımlarının yüksek TOS (r=0,806;p<0,05) ve yüksek OSİ (r=0,779;p<0,05) değerleriyle anlamlı düzeyde güçlü ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek miktarda fruktoz alımının ise sadece yüksek TOS değeri ile pozitif yönlü anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (r=0,796;p<0,05) (Çizelge 4.13).

Kontrol diyeti grubundan tüm besin ögesi alımları ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Batı Diyeti grubunda ise daha yüksek miktarlarda palm yağı alımlarının anlamlı düzeyde, güçlü ve daha düşük TAS (r=-0,832;p<0,05), daha yüksek TOS (r=0,788;p<0,05) ve OSİ (r=0,940;p<0,05) değerleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. Gruplar arasında Total Antioksidan (TAS), Total Oksidan (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki

			Toplam Yağ	Omega-6 Yağ Asidi	Omega-3 Yağ Asidi	Omega-9 Yağ Asidi	Palm Yağı	Kolesterol	Posa	Nişasta	Sükroz	Fruktoz	Resveratrol
Kontrol Diyeti	TAS	r	-,414	-,536	,519	-,072	-,365	-,536	,435	,296	-,269	-,442	
		p	0,35	0,21	0,23	0,87	0,42	0,21	0,32	0,52	0,55	0,32	
	TOS	r	,460	,670	-,409	,206	,288	,699	-,212	-,483	,324	,372	
		p	0,29	0,09	0,36	0,65	0,53	0,08	0,64	0,27	0,47	0,41	
	OSİ	r	,442	,648	-,420	,173	,318	,701	-,266	-,386	,338	,364	
		p	0,32	0,11	0,34	0,71	0,48	0,07	0,56	0,39	0,45	0,42	
Akdeniz Diyeti	TAS	r	-,320	-,633	,841	,685		-,086	,773	,676	-,731	-,542	,796
		p	0,48	0,12	<0,05*	0,09		0,85	<0,05*	0,09	0,06	0,20	<0,05*
	TOS	r	,224	,730	-,799	-,840		,289	-,825	-,771	,618	,518	-,819
		p	0,62	0,06	<0,05*	<0,05*		0,52	<0,05*	<0,05*	0,13	0,23	<0,05*
	OSİ	r	,234	,636	-,864	-,719		,342	-,890	-,659	,654	,430	-,882
		p	0,61	0,12	<0,05*	0,06		0,45	<0,05	0,10	0,11	0,33	<0,05*
Batı Diyeti	TAS	r	-,317	-,717	,325		-,832	-,690	,500	-,534	,055	-,544	
		p	0,48	0,07	0,47		<0,05*	0,08	0,25	0,21	0,90	0,20	
	TOS	r	,693	,684	-,189		,788	,806	-,478	,073	-,004	,796	
		p	0,08	0,09	0,68		<0,05*	0,02*	0,27	0,87	0,99	<0,05*	
	OSİ	r	,419	,669	-,190		,940	,779	-,552	,482	-,156	,608	
		p	0,34	0,10	0,68		<0,05*	<0,05*	0,19	0,27	0,73	0,14	

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı (r), TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Gruplar arasında Malondialdehit (MDA), Tümör Nekroz Faktör (TNF-α) ve 8-Hidroksiguanozin (8-OHdG) değerleriyle bazı besin ögesi alım miktarları arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.14'te gösterilmiştir. Posa alım miktarının artışının AD grubunda anlamlı düzeyde ve güçlü şekilde daha düşük TNF- α ve 8-0HdG seviyeleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (r=-0,865;p<0,05), (r=-0,874;p<0,05). Omega-3 yağ asidi alımı ile ilgili olarak ise AD grubunda daha yüksek miktarlarda alımların her üç parametre açısından da çok güçlü, anlamlı ve negatif yönlü ilişkili olduğu görülmüştür (r=-

0,772;p<0,05), (r=-0,876;p<0,05), (r=-0,774;p<0,05). Nişasta alım miktarı ile ise AD grubunda sadece MDA değeriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki ortaya çıktığı diğer karbonhidratlarla ve kan parametreleriyle ilgili olarak anlamlı düzeyde bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Resveratrol alımı ile ilgili olarak ise AD grubunda daha yüksek miktarlarda alımlarının her üç parametre için de çok güçlü yüksek düzeyde anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.14).

Batı Diyeti grubunda Omega-6 yağ asidi alım miktarları ile daha yüksek 8-OHdG seviyelerinin anlamlı düzeyde ve güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür (r=0,775;p<0,05). Palm yağı alım miktarları ile de benzer olarak 8-OHdG seviyesi ile pozitif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde bir ilişki (r=0,781;p<0,05), diğer iki parametre ile de pozitif ama anlamlı olmayan düzeyde ilişki olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.14).

Batı diyeti grubunda fruktoz alımlarının artışı ile 8-OHdG seviyeleri arasında pozitif yönlü orta seviyede güçlü düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (r=0,7;p<0,05). Omega-9 yağ asidi alımlarının AD grubunda artışının daha düşük MDA, TNF- α ve 8-0HdG seviyeleriyle anlamlı düzeyde güçlü ve negatif yönlü ilişkili olduğu gösterilmiştir. KD grubunda anlamlı düzeyde olmasa da Omega-3 ve alımlarının her üç parametre ile negatif yönlü ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Malondialdehit (MDA), Tümör Nekroz Faktör (TNF-α) ve 8-Hidroksiguanozin (8-OHdG) değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki

Gruplar			Toplam Yağ	Omega-6 Yağ Asidi	Omega-3 Yağ Asidi	Omega-9 Yağ Asidi	Palm Yağı	Kolesterol	Posa	Nişasta	Sükroz	Fruktoz	Resveratrol
Kontrol Diyeti	MDA	r	,538	,480	-,550	,240	,360	,420	-,467	-,480	,320	,450	
		p	0,21	0,28	0,20	0,61	0,43	0,35	0,29	0,28	0,48	0,31	
	8OHDG	r	,574	,430	-,420	,320	,380	,470	-,376	-,490	,240	,370	
		p	0,17	0,34	0,35	0,49	0,40	0,29	0,40	0,26	0,60	0,42	
	TNF- α	r	,519	,670	-,670	,090	,440	,450	-,584	-,320	,480	,400	
		p	0,23	0,10	0,10	0,84	0,32	0,31	0,16	0,48	0,28	0,37	
Akdeniz Diyeti	MDA	r	,374	,730	-,772	-,894		,370	-,707	-,874	,650	,610	-,759
		p	0,40	0,06	<0,05*	<0,05*		0,41	0,07	0,01*	0,11	0,15	<0,05*
	8OHDG	r	,115	,630	-,876	-0,75		0,39	-,865	-,680	,490	,470	-,932
		p	0,80	0,13	<0,05*	0,05		0,38	<0,05*	0,09	0,27	0,29	<0,05*
	TNF- α	r	,063	,620	-,774	-,730		,220	-,874	-,630	,470	,410	-,877
		p	0,89	0,14	<0,05*	0,06		0,64	<0,05*	0,13	0,29	0,36	<0,05*
Batı Diyeti	MDA	r	,621	,350	-0,25		,700	,700	-,420	,140	-,300	,470	
		p	0,14	0,44	0,59		0,08	0,08	0,34	0,77	0,51	0,28	
	8OHDG	r	,565	,775	-,150		,781	,750	-,378	,240	,000	,700	
		p	0,18	<0,05*	0,75		<0,05*	0,05	0,40	0,61	1,00	0,08	
	TNF- α	r	,478	,160	,550		,120	,210	,302	-,30	-,160	,160	
		p	0,27	0,73	0,20		0,81	0,65	0,51	0,47	0,73	0,73	

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı (r), MDA: Malondialdehit, TNF-α:Tümör Nekroz Faktör, 8-OHdG: Hidrokisguanozin

Gruplar içinde İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-10 (IL-10) değerleriyle bazı diyet bileşenelerinin alım miktarları arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.15' te gösterilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden IL-4 ve IL-10 değerlerinin gruplar içinde bazı besin ögeleri ile arasındaki ilişkinin analizi sonuçlarına göre; AD grubunda daha yüksek miktarlarda posa alımı IL-4 ile pozitif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde ilişkili (r=0,810;p=0,03), IL-10 seviyesi ile de yine pozitif ama anlamlı düzeyde olmayan bir ilişki mevcuttur (r=0,72;p=0,07).

Omega-6 yağ asidi alımları ile AD grubunda IL-4 ile negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki söz konusudur (r=0,67;p=0,1). BD grubunda ise omega-6 yağ asidi alımının artışı IL-10 seviyesinin azalması arasında güçlü ve anlamlı düzeyde ilişki mevcuttur (r=-0,799;p=0,03).

Omega-3 yağ asidi alımları incelendiğinde sadece AD grubunda IL-10 ile arasında pozitif yönlü, güçlü ve anlamlı düzeyde bir ilişki ortaya çıkmış olup (r=0,865;p=0,01), diğer iki grupta da anlamlı olmayan ama pozitif yönde orta kuvvette IL-10 ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.15).

Palm yağı ve kolesterol alımları incelendiğinde sadece palm yağı alımı miktarının artışı ile BD grubunda IL-4 seviyesi arasında negatif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,812;p=0,03) (Çizelge 4.15).

Nişasta, sükroz ve fruktoz alımları incelendiğinde sükroz alımı IL-10 seviyesi arasında AD grubunda negatif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde ilişki olduğu görülmüştür (r=-0,827;p=0,02). Fruktoz alımı ile her iki parametre arasında gruplarda anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilememiş olsa da BD grubunda fruktoz alımının artışı daha düşük IL-10 seviyesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (r=-0,72;p=0,07) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-10 (IL-10) değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki

Gruplar			Toplam Yağ	Omega-6 Yağ Asidi	Omega-3 Yağ Asidi	Omega-9 Yağ Asidi	Palm Yağı	Kolesterol	Posa	Nişasta	Sükroz	Früktoz	Resveratrol
Kontrol Diyeti	IL-4	r	-,592	-,280	0,55	-,360	-,390	-,260	,610	,350	-,450	-,360	
		p	0,162	0,54	0,20	0,43	0,38	0,57	0,15	0,45	0,31	0,42	
	IL-10	r	-,394	-,350	,690	-,050	-,230	-,120	,520	,570	-,110	-,660	
		p	0,382	0,45	0,09	0,92	0,62	0,80	0,24	0,18	0,81	0,11	
Akdeniz Diyeti	IL-4	r	-,377	-,610	,670	,720		-,450	,810	,630	-,730	-,300	,690
		p	0,404	0,15	0,10	0,07		0,31	<0,05*	0,13	0,06	0,52	0,09
	IL-10	r	-,555	-,550	,865	,680		-,320	,720	,720	-,827	-,550	,805
		p	0,196	0,20	<0,05*	0,09		0,48	0,07	0,07	<0,05*	0,20	<0,05*
Batı Diyeti	IL-4	r	,521	-,020	0,08		-,812	,050	-,120	-,730	,280	,360	
		p	0,231	0,97	0,86		<0,05*	0,91	0,79	0,06	0,55	0,43	
	IL-10	r	-,049	-,799	,710		,29	-,150	,090	,010	,010	-,720	
		p	0,916	<0,05*	0,08		0,53	0,74	0,85	0,99	0,99	0,07	

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı veya Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı (r), IL-4: İnterlökin-4, IL-10: İnterlökin-10

4.7. Ratların Diyet Bileşeni Alımlarının Hipokampus Hücre Verileri ile İlişkisi

Gruplar içinde toplam hücre sayısı, toplam hücre yoğunluğu ve hipokampus ağırlığı değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.16'da gösterilmiştir. Hipokampus doku örneklerinin analizinden elde edilen hipokampus ağırlığı, toplam hücre sayısı ve yoğunluğu değerleri ile besin öge alımları arasında ki ilişki incelendiğinde; posa alım miktarı hücre verileri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilememiştir (Çizelge 4.16). Ancak AD grubunda posa alım miktarı ile toplam hücre yoğunluğu arasında pozitif yönlü orta kuvvette anlamlı olmaya yakın bir ilişki olduğu görülmektedir (r=0,74;p=0,06). Omega-6 yağ asidi alım miktarı ile veriler arasında ki ilişkide ise anlamlı düzeyde sadece BD grubunda toplam hücre sayısı ile negatif yönlü güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (r=-0,771;p=0,04). Ayrıca olarak anlamlı düzeyde olmasa da anlamlı düzeye yakın olarak yine BD grubunda omega-6 yağ asidi alım miktarıyla hipokampus ağırlığının negatif yönlü orta kuvvette anlamlı düzeyde olmayan bir ilişki olduğu görülmüştür (r=-0,69;p=0,08). Omega-3 yağ asidi alım miktarı ile sadece AD

grubunda toplam hücre sayısı ve yoğunluğu arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde bir ilişki mevcuttur (r=0,822;p=0,02), (r=0,888;p=0,01) (Çizelge 4.16). Palm yağı ile kolesterol alımlarının hücre verileri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm gruplarda sadece BD grubunda toplam hücre sayısı ile palm yağı alım miktarı arasında anlamlı düzeyde negatif yönlü güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (r=-0,781;p=0,04). Batı diyeti grubunda palm yağı alımı ile toplam hücre yoğunluğu arasında negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu görülmektedir (r=-0,70;p=0,06). Omega-9 yağ asidi alımında ise sadece AD grubunda anlamlı düzeyde hipokampus ağırlığı ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (r=0,765;p=0,049). Toplam hücre sayısı ve yoğunluğu ile omega-9 yağ asidi alımı arasında ki ilişki anlamlı düzeyde olmasa da anlamlı düzeye çok yakın seviyede pozitif yönlü olduğu görülmektedir (r=0,75;p=0,05), (r=0,74;p=0,06). Nişasta, sükroz ve früktoz alımlarında tüm gruplarda hücre verileri ile arasında anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilememiştir (Çizelge 4.16). Buna karşılık AD grubunda fruktoz alımı ile toplam hücre yoğunluğu arasında anlamlı düzeyde olmayan orta kuvvette negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Resveratrol alımının sadece AD grubunda her üç hücre verisiyle de anlamlı düzeyde pozitif yönde ve çok güçlü ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Toplam hücre sayısı, toplam hücre yoğunluğu ve hipokampus ağırlığı değerleriyle bazı diyet bileşenleri alım miktarları arasındaki ilişki

Grup	Parametreler		Toplam Yağ	Omega-6 Yağ Asidi	Omega-3 Yağ Asidi	Omega-9 Yağ Asidi	Palm Yağı	Kolesterol	Posa	Nişasta	Sükroz	Fruktoz	Resveratrol
Kontrol Diyeti	Toplam Hücre	r	-,156	-,420	,140	,080	-,160	,050	,450	,130	-,160	-,120	
		p	0,73	0,35	0,76	0,87	0,73	0,92	0,32	0,78	0,73	0,80	
	Hipokampus Ağırlığı	r	-,109	-,610	,370	,750	-,330	-,350	,480	-,010	-,020	-,420	
		p	0,838	0,15	0,42	0,05	0,47	0,44	0,28	0,99	0,96	0,35	
	Toplam Hücre Yoğunluğu	r	-,469	-,150	-,010	-,290	-,370	,240	,190	,190	-,150	-,340	
		p	0,28	0,75	0,98	0,52	0,41	0,61	0,68	0,68	0,75	0,45	
Akdeniz Diyeti	Toplam Hücre	r	-,435	-,560	,822	,750		-,300	,670	,740	-,700	-,310	,859
		p	0,33	0,19	<0,05*	0,05		0,51	0,10	0,06	0,08	0,50	<0,05*
	Hipokampus Ağırlığı	r	-,427	-,170	,550	,765		-,480	,530	,560	-,700	-,080	,853
		p	0,33	0,71	0,20	<0,05*		0,28	0,22	0,19	0,08	0,87	<0,05*
	Toplam Hücre Yoğunluğu	r	-,490	-,610	,888	,740		-,380	,740	-,710	-,340	-,600	,830
		p	0,26	0,15	<0,05*	0,06		0,40	0,06	0,08	0,46	0,15	<0,05*
Batı Diyeti	Toplam Hücre	r	-,108	-,771	-,560		,781	-,090	,070	-,400	,350	-,530	
		p	0,81	<0,05*	0,19		<0,05*	0,84	0,88	0,37	0,44	0,22	
	Hipokampus Ağırlığı	r	-,612	-,690	-,330		-,430	-,430	,200	,550	,100	-,530	
		p	0,14	0,08	0,47		0,33	0,34	0,67	0,20	0,82	0,22	
	Toplam Hücre Yoğunluğu	r	,044	-,620	,290		-,700	-,430	,170	,140	,210	-,590	
		p	0,92	0,14	0,53		0,06	0,34	0,72	0,76	0,64	0,17	

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı veya Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı (r)

4.8. Ratların Telomer Uzunluklarının Oksidatif ve İnflamatuvar Parametreler ile İlişkisi

Ratların telomer uzunlukları ile oksidatif ve inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiye ait bulgular Çizelge 4.17' de verilmiştir. Toplam antioksidan seviyesi değerleri ile telomer uzunlukları arasında her üç grupta da anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır (Çizelge 4.17). Buna karşılık daha yüksek TAS seviyesinin daha uzun telomer ile ilişkisi AD grbunda diğer gruplardan daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (r=0,646;p=0,117). TOS değerleri her üç grupta da telomer uzunluğu ile negatif yönlü anlamlı ve güçlü düzeyde ilişkili olduğu

tespit edilmiştir. TOS ile telomer arasındaki ilişki BD grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (r=-0,981;p<0,001) (Çizelge 4.17). Gruplar arasında MDA düzeyiyle telomer uzunlukları arasındaki ilişkide her üç gruptada negatif ilişki olduğu görülmüştür. Ancak sadece AD ve BD gruplarında bu ilişki anlamlı düzeye ulaşmıştır. AD grubunda telomer uzunluğu ile MDA düzeyi arasındaki ilişki BD grubundan daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (r=-0,970;p<0,001). 8-OHdG değerleri ile telomer uzunlukları arasındaki ilişki incelendiğinde daha yüksek 8-OHdG düzeylerinin daha kısa telomer ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmektedir (Çizelge 4.17). Gruplar arasında ise BD grubunda diğer iki gruptan daha güçlü düzeyde negatif yönlü ilişki olduğu tespit edilmiştir (r=-0,978;p<0,001). Daha yüksek TNF-α düzeylerinin her üç grupta da daha kısa telomer yapılarıyla ilişkili olduğu görülmüştür (p<0,05). Sadece AD grubunda bu ilişki anlamlı düzeyde ortaya çıkmamıştır. BD grubunda ise KD grubuna kıyasla daha güçlü düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (r=-0,876;0,10) (Çizelge 4.17).

IL-4 ve IL-10 değerlerinin daha yüksek düzeylerinin daha uzun telomer yapıları ile korele olduğu ancak bu ilişkinin sadece BD grubunda anlamlı düzeyde ortaya çıkmadığı tespit edilmiştir. AD grubunda IL-4 ve IL-10 değerleri ile telomer uzunlukları arasındaki ilişki KD grubunda ki ilişkiden daha güçlü düzeyde ortraya çıkmıştır (r=-0,968;p<0,001), (r=-0,970;p<0,001) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Telomer uzunlukları ile oksidatif ve inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki

Gruplar			TAS	TOS	OSİ	MDA	OHDG	TNF-α	IL4	IL10
Kontrol Diyeti (KD)	Telomer Uzunluğu	r	,491	-,880	-,868	-,706	-,859	-,773	,833	,873
		p	0,26	<0,05*	<0,05*	0,07	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*
Akdeniz Diyeti (AD)	Telomer Uzunluğu	r	,646	-,838	-,951	-,970	-,875	-,130	,968	,970
		p	0,11	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	0,78	<0,05*	<0,05*
Batı Diyeti (BD)	Telomer Uzunluğu	r	,181	-,981	-,901	-,946	-,978	-,876	,148	,257
		p	0,69	0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	0,75	0,57

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı veya Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı (r), TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, MDA: Malondialdehit, TNF-α:Tümör Nekroz Faktör, 8-OHdG: Hidrokisguanozin, IL-4: İnterlökin-4, IL-10: İnterlökin-10

5. TARTIŞMA

Kronolojik yaş yaşlanmanın göstergeleri arasında en yaygın kullanılan göstergedir. Ancak hücresel yaşlanmanın veya biyolojik yaşın, kronolojik yaşlanmadan çok daha önemli bir gösterge olduğu kabul edilmektedir [103].

Hücreler bazı koşullarda çoğalma kabiliyetini yitirir ve yaşlanma sürecine girebilir. Yaşlı hücrelerin dokuda birikmesi veya yeteri kadar temizlenememesi sonrasında salgılanan proinflamatuvar maddeler dokuda bulunan genç hücrelerin yaşlanma sürecine daha erken girmelerine neden olur [104].

Telomer yapısı hücresel yaşlanmada hücrenin biyolojik yaş göstergesi olarak kabul edilmektedir. Telomerler, DNA hasarı ortaya çıkarabilecek her etmenden etkilenebilmektedir. Telomerlerin kısalma hızı ve belirli sınır bir uzunluğa ulaşması durumunda hücre yaşlı olarak ifade edilebilir [7].

Hücrelerin yaşlanması kaçınılmaz bir süreç olmakla birlikte yaşlanmanın geciktirilmesi veya yaşlı hücre birikimin önlenmesi kronik hastalıklara yakalanma riskinin azaltabilir [105].

Beslenme alışkanlıkları, besin grupları, diyet modelleri ve besin ögeleri hücre yaşlanması sürecinde çok önemli role sahiptir.. Bu alanda yapılan deneysel çalışmaların büyük bir kısmı bir/birkaç diyet bileşen açısından değerlendirilmiş olup, diyet modellerinin hücresel yaşlanmaya etkilerine bütünsel bir yaklaşımla inceleyen çalışma sayısı yok denecek kadar azdır [106].

Bu çalışmada hem Akdeniz Diyeti' ni hem de Batı Tarzı Diyet modellerini tüm bileşenleriyle ele alarak hücresel yaşlanma ile olan ilişkisi incelendi. Hücresel yaşlanma ile ilgili parametrelerden en önemlisi olan telomer uzunluğu ölçümünün yanı sıra inflamatuvar parametreler ile hipokampus bölgesi hücre sayısı ölçümleri de yapılarak hücresel yaşlanmayı daha geniş perspektifte değerlendirmek amaçlandı.

5.1. Ratların Antropometrik Ölçümleri ile Yem Tüketimlerinin (g), Diyet Bileşeni ve Enerji Alımlarının (kkal) Değerlendirilmesi

Batı tarzı diyet modelinin hem insanda hem de ratlarda vücut ağırlığı artışını hızlandırdığı dolayısıyla oksidatif ve pro inflamatuvar belirteçlerin de artışına zemin oluşturduğu bilinmektedir[107]. Buna karşılık Akdeniz diyet modelinin ise vücut ağırlığının azaltılması ve korunması noktasında en sağlıklı diyet modeli olduğu ifade edilmiştir [108].

Yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada Akdeniz diyeti uyumu yüksek olan bireylerin kontrollerine kıyasla daha düşük vücut ağırlığı ve BKİ' ye sahip oldukları bildirilmiştir[109]. Bizim çalışmamızda her üç grubun ağırlık ortalamaları ilk ölçüme göre son ölçümde artmıştır. BKİ ve Lee indeksi değerleri ise BD grubunda ilk ölçüme göre son ölçümde artış gösterirken AD ve KD gruplarında azalmıştır (Çizelge 4.1).

Bu çalışma yöntemine benzer yöntem uygulayan çalışmalara bakıldığında ratların vücut ağırlığı farkının anlamlı düzeye 6. ve 7. haftalardan itibaren ulaştığı görülmüştür [110, 111]. Bu çalışmada grupların vücut ağırlığı ortalamaları arasında anlamlı farklılık 7. haftadan itibaren ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.2).

Benzer diyet modeli ile beslenen ratların dahil edildiği bir diğer çalışmada ise Akdeniz diyeti ile beslenen ratların vücut ağırlıklarının Batı diyeti ile beslenen ratların vücut ağırlıklarından anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür [111]. Bu çalışmada AD grubunun son ölçümde vücut ağırlık ortalaması BD grubunun ağırlık ortalamasından anlamlı düzeyde daha düşüktür (Çizelge 4.2).

Ratlar fizyolojileri gereği yaşam boyu hem boy uzunlukları hem de vücut ağırlıkları sürekli artış gösterebilen hayvanlardır. Bu sebeple BKİ ve Lee indeksi sonuçlarının değerlendirilmesinde bu bilginin göz ardı edilmemesi gerektiği ifade edilmektedir [112]. Benzer süreye ve diyet içeriklerine sahip yemlerle beslenen ratların dahil edildiği çalışma sonuçlarında bu çalışmada elde ettiğimiz değişimlere benzer değişimlerin olduğu görülmüştür [96, 113].

Günlük ortalama yem tüketimleri gruplar arasında farklılık göstermiş olsa da bu farklılık anlamlı düzeyde değildir (Çizelge 4.7). Yemlerin enerji, karbonhidrat ve protein oranları eşit sayılabilecek düzeyde hazırlandığından gruplar arasında enerji, karbonhidrat ve protein

alımları arasında anlamlı düzeyde fark oluşmamıştır. Ancak yağ alım oranları arasında anlamlı düzeyde fark oluşmuştur (Çizelge 4.8). Bu durum yem içerikleri hazırlanırken yağ oranlarının diyet modellerine göre farklı oranlarda oluşturulmasından kaynaklanmaktadır.

Besin ögesi alımları incelendiğinde tekli-çoklu doymamış yağ asitleri, posa, fruktoz, nişasta, sükroz, doymuş yağ ve kolesterol alımlarında tüm gruplarda anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır. Bu durum çalışma tasarımı kapsamında diyet içeriklerinin besin ögesi düzeyinde farklı oranlarda planlanmasından kaynaklanmıştır. Batı diyeti grubunun ortalama yem tüketim miktarının Akdeniz diyeti grubundan daha az olmasına karşılık ortalama günlük enerji alımları arasındaki farkın BD grubunda daha yüksek olması Batı diyetinin yağdan gelen enerji oranının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Çizelge 4.8).

Yüksek yağ içeriğine sahip diyetlerle beslenen ratların genellikle erken doygunluğa ulaşmaları sebebiyle yem tüketim miktarlarının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır [114, 115]. Bu çalışmada yağ içeriği daha yüksek olan Batı diyeti ile beslenen ratların yem tüketim miktarları azalmamıştır. Çünkü bu çalışmada Batı diyeti standart rat yemine sadece yağ ilavesi yapılarak değil tüm bileşenlerini içerecek şekilde ve izokalorik olarak hazırlanmıştır.

5.2. İnflamatuvar ve Oksidatif Parametrelere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Yaşlanmanın oksidatif stres teorisi olarak da adlandırılan serbest radikaller teorisi, yaşla ilişkili fonksiyonel kayıpların lipitlerde, DNA ve proteinlerde oksidatif hasarın birikmesinden kaynaklandığını ifade etmektedir. Yaşlanan hücreler yaşlanmayla ilgili salgı fenotipleri salgılamaya başlarlar. Bu durum bir döngü halinde yaşlanmanın ilerlemesiyle sonuçlanır [116].

Akdeniz diyetinin oksidatif hasar üzerin etkisini inceleyen bir literatür derlemesinde bu diyet modelinin oksidatif hasarın azaltılmasında önemli diyet modellerinden bir olduğu ifade edilmiştir. Omega-3 yağ asidi, omega-9 yağ asidi, resveratrol ve diğer antioksidan özelliğe sahip vitaminlerin bu sürece en çok katkısı olan besin ögeleri olduğu belirtilmiştir [117].

Bu çalışma ile benzer diyet yöntemi uygulayan çalışmalar incelendiğinde omega-3 yağ asidi alımının OSİ düzeylerinin azalmasında, omega-6 yağ asidi ve doymuş yağ alımının artışının

ise OSİ düzeylerinin artmasında etkili olduğu ifade edilmiştir [118, 119]. Ancak bu çalışmalar genellikle tek bir besin ögesinin etkisini inceleyen çalışmalardır. Bu çalışma hem Akdeniz diyeti hem de Batı diyeti içerik olarak tüm bileşenlerini içerecek şekilde dizayn edilmiş olup sinerjik etki gözlenmiştir. Özellikle omega-3 yağ asidi, omega-9 yağ asitlerinin yanında Akdeniz diyetine resveratrol ilave edilmiş olması total oksidan kapasitenin azaltılması ve dolayısıyla oksidatif stres indeksinin de Batı diyeti grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olmasını sağlamış olacağı düşünülmektedir [119].

Resveratrolün oksidatif stres üzerindeki etkisini inceleyen 8.198 katılımcının dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre 500 mg/gün resveratrol takviyesinin antioksidan enzim seviyelerini arttırarak oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterdiği, TNF-α düzeylerini ise azalttığı ifade edilmiştir [120].

Oksidatif hasarın bir diğer önemli göstergesi ise Malondialdehit (MDA)'tir. Malondialdehit lipit peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan bir son üründür. Hücre membranı yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA seviyeleri yükselir [121]. MDA'nın hücrelerde birikmesi, oksidatif stresin sonucu olarak hücre hasarının artışına sebep olur. MDA, DNA ve proteinlerle reaksiyona girerek, bu moleküllerin yapılarını ve işlevlerini bozabilir. Bundan dolayı MDA hücresel yaşlanma için iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Yüksek yağlı beslenme lipid peroksidasyonuna ve sonrasında MDA düzeylerinin artışına sebep olmaktadır [122].

Bu çalışma ile aynı sürede yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca yüksek yağlı beslenen ratların beyin dokularında yüksek düzeyde MDA seviyelerinin gözlenmiştir. Ancak buna benzer sonuçları elde eden çalışmalarda kullanılan diyetlerin genellikle sadece yağ miktarlarının arttırıldığı, farklı yağ asidi içeriklerine göre planlanmadığı görülmüştür [123, 124].

Bu çalışmada Akdeniz diyeti ile Batı diyetinin içerikleri yağ oranlarından daha çok yağ bileşenlerinin dağılımına dikkat edilerek hazırlanmıştır. Hücre membranlarının peroksidasyona karşı dayanıklı olup olmamasında alınan yağın miktarı kadar yağ asidi kompozisyonu da çok önemlidir [125].

Bu çalışmanın sonuçlarına göre AD ile beslenen ratların serum MDA düzeyleri BD ile beslenen ratların serum MDA düzeylerinden anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.10). Akdeniz diyetinin besin ögesi bileşenlerinden omega-9 ve omega-3 yağ asitlerinin MDA ile negatif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde ilişkili olduğu; Batı diyetinde ise yüksek miktarda palm yağı alımının MDA ile anlamlı düzeyde olmasa da pozitif yönlü ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.15). Bu sonuçlar doymamış yağ asitlerinden omega-3 ve omega-9 yağ asitlerinin oksidatif hasardan koruyucu, palm yağı gibi doymuş yağ alımının ise oksidatif hasara sebep olabileceği sonucunu elde eden çalışmalarla desteklenmiştir [126, 127].

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde Akdeniz diyeti' nin rolünü araştıran PREDIMED çalışmasının sonuçlarına göre AD' ye uyumun artışının daha düşük serum MDA düzeyleriyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir [128].

Ratlarda yüksek yağlı beslenmenin oksidatif belirteçler üzerine etkisini inceleyen çalışmaları kapsayan bir meta-analize göre bu konuda yapılmış çalışmaların en önemli sınırlılıklarının kullanılan diyetlerdeki yağ içerikleri olduğu ifade edilmiştir [129, 130].

Çoklu doymamış yağ asitlerinin perokside olma ihtimalleri daha yüksektir. Bu durum peroksidasyonu önlemede etkili antioksidan vitamin olan E vitaminine de ihtiyacın artışı demektir. Diyetin çoklu doymamış yağ içeriği ne kadar yüksekse hücre membran profili de o yönde değişmektedir. Bu durum hücre membranının peroksidasyona daha açık hale gelmesi demektir. E vitamini ile hücre membranının oksidatif hasardan korunması da sağlanmış olacaktır[131]. Bu çalışmada Akdeniz diyetinin yüksek çoklu doymamış yağ asidi içeriğine karşılık oksidatif hasarın yüksek düzeyde ölçülmemiş olmasının yemlere ilave edilen E vitamini sayesinde gerçekleştiği düşünülmektedir (Çizelge 4.15).

Serbest radikaller için DNA önemli bir hedeftir. 8-hidroksiguanozin (8OHdG) oksidatif DNA baz hasarının bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir [132]. DNA yapısının doğrudan hedef alındığı bir durumun göstergesi olması sebebiyle aynı zamanda hücresel yaşlanma için de çok önemli bir gösterge olduğu ifade edilmektedir. DNA' da ortaya çıkabilecek hasarlar hücrenin tüm işlevini etkiler. Bu işlevlerden biri ve en önemlisi hücre bölünmesidir. Hücre bölünmesi durduğu veya sekteye uğradığı zaman hücre yaşlanma sürecine girmektedir [133].

Bu çalışmada gruplara göre 8-hidroksiguanozin (8-OHDG) ortalamalarının analiz sonuçları değerlendirildiğinde BD' nin hem KD' den hem de AD' den anlamlı düzeyde daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür (Çizelge 4.11).

Oksidatif hasarın önlenmesi veya azaltılmasında etkili olan anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özelliğe sahip besin ögelerinin oksidatif DNA hasarının oluşmasında da önleyici rol aldığı ifade edilmektedir [134].

Oksidatif DNA hasarında Batı diyetinin bir diğer önemli bileşeni fruktozun da etkisinin olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur. Bu amaçla tasarlanmış bir çalışmada 8 hafta boyunca yüksek fruktozla beslenen ratlarda hepatik mitokondri DNA'sında hasarların anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve bununla birlikte önemli antioksidan sistemlerden biri olan mitokondriyal katalaz enzimin de baskılandığı tespit edilmiştir [135] . Fruktozun ROT üretimini zamanla arttırması ve antioksidan savunma mekanizmalarının baskılayarak ROT dengesizliğine neden olduğu, bunun sonucunda ise lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı gibi biyolojik hasarlar ortaya çıktığı ifade edilmiştir. Mitokondriyal DNA çekirdek DNA 'sından daha savunmasız olduğu için hasar daha büyük boyutlarda oluşabilmektedir [135, 136].

Yapılan klinik bir çalışmada 3 ay boyunca yüksek miktarda zeytinyağı içeren bir Akdeniz diyetiyle beslenen bir grubun kontrol grubuna kıyasla daha düşük 8-OHdG ve MDA, daha yüksek IL-10 seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiştir [137]. Bu çalışmada da omega-9 yağ asidi bileşeni rat yemlerine zeytinyağı kaynaklı olacak şekilde dahil edilmiştir. Bu sebeple Akdeniz diyeti grubunun yemleri sadece oleik asiti değil aynı zamanda zeytinyağı polifenollerini de içermektedir.

Yaşları 20 ile 27 arasında değişen 42 sağlıklı yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada yüksek yağ ve düşük posa içeriğine sahip Batı diyeti ile omega-3 ve omega-9 yağ asitlerinden zengin, resveratrol ilaveli dengeli bir Akdeniz diyet grupları oluşturulmuştur. Müdahale süresi 3 ay sürmüştür. Çalışma sonunda yapılan analizlerde Akdeniz diyeti grubunun serum 8-OHdG seviyesinin Batı diyeti grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir [138].

8-hidroksiguanozin (8-OHdG) DNA'nın oksidatif hasarını gösteren bir gösterge olmasının yanı sıra hücrenin bu duruma karşı ortaya çıkardığı savunma mekanizmasının bir parçası olarak anti–inflamatuvar role sahiptir [139, 140]. Bunu destekleyen çalışmalardan birinde amiloid beta toksititesi oluşturulmuş ratlar yüksek omega-3 yağ asidi içeren diyetle beslenmiş ve deneyin sonunda yüksek omega-3 yağ asidi diyeti grubunda yüksek 8-OHdG seviyeleri gözlenmiştir [141].

Proinflamatuvar sitokin ailesinden biri olan TNF-α'nın kronik olarak yüksek seyretmesi birçok metabolik hastalığın mekanizmasıyla ilişkildir. Yaşlanan hücreler, dokudan uzaklaştırılana kadar geçen sürede birçok proinflamatuvar salgı sentezler ve dokuda bulunan diğer genç hücrelerin de yaşlanmasını hızlandırabilir [142].

Geleneksel diyetlerden uzaklaşıp Batı tipi beslenmenin yaygınlaşması ve bunun devamında doymuş yağdan, fruktozdan yüksek, posadan, omega-3 yağ asidi ve vitamin ve minerallerden fakir beslenmenin artışı uzun süreli sistemik inflamasyonun da artışına sebep olmuştur. Birçok kronik hastalığın temelinde inflamatuvar sürecin yattığı ifade edilmektedir [142].

Yüksek yağlı beslenmenin TNF-α düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışmada ratlar 17 hafta boyunca hem yağdan hem de sükrozdan zengin kafeterya diyeti olarak adlandırılan diyet yemleri ile beslenmiştir. Çalışmada kullanılan diyetlerin yağ içerikleri pastırma kaynaklı doymuş yağ olarak dizayn edilmiştir. Çalışmanın sonunda özellikle bağışıklık sistemiyle ilişkili olarak bağırsak mukozası TNF-α düzeylerinin anlamlı derecede yüksek seyrettiği gösterilmiştir [143]. Bu çalışmaya benzer bir çalışmada ise ratlar 12 hafta boyunca hem karbonhidrattan hem de yağdan yüksek diyet gruplarına ayrılarak beslenmişlerdir. Bu çalışma sonunda kontrol grubuna göre diğer her iki diyet grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek TNF-α düzeyleri tespit edilmiş olup karbonhidrattan ve yağdan yüksek diyet grupları arasında anlamlı fark ortaya çıkmamıştır [144].

Yüksek miktarda fruktoz alımının karaciğer üzerindeki etkisini inceleyen benzer bir çalışmada ratlar 4 hafta boyunca yüksek fruktoz-yüksek yağ grubu ile düşük yağ grubu şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Deneyin sonunda karaciğerde TNF-α düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [145]. Bu sonuçlar hem doymuş yağ hem de

fruktozdan zengin olarak hazırlanmış bu çalışmadaki Batı diyetinin sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (Çizelge 4.15).

Klinik bir çalışmada 219'u erkek 379'u kadın toplamda 598 bireyin dahil edildiği bir çalışmada Akdeniz diyetine uyumun daha düşük TNF-α seviyeleriyle güçlü düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak aynı çalışmada Akdeniz diyetinin hangi bileşenlerinin bu ilişkide daha etkili rol aldığıyla ilgili bir bilgi verilmemiştir [146].

Resveratrol, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önleyerek dolaşımdaki miktarını artırır [147, 148]. Akdeniz diyetinin antiinflamatuvar etkisinde zeytinyağı polifenollerinin çok güçlü rolünün olduğu bilinmektedir. Bu veriyi destekleyebilecek hem insan hem de hayvan çalışmaları mevcuttur [149]. Bu çalışmada Akdeniz diyet yemlerine resveratrol ilavesinin elde edilen sonuçlarda etkili olduğu düşünülmektedir.

Zeytinyağı tüketimi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analiz çalışmasına 2033 katılımcı dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre daha yüksek miktarda zeytinyağı tüketiminin IL-10 seviyelerinde artış, TNF-α seviyelerinde ise düşüş ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir [150].

Mevcut veriler hem gruplar arası farkı hem de besin ögesi alımları ile TNF-α düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [151]. Bu çalışmada yüksek miktarda omega-6 yağ asidi ve fruktoz alımının daha yüksek TNF-α, yüksek miktarda omega-3 yağ asidi ve resveratrol alımlarının ise daha düşük TNF-α düzeyleriyle anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür (Çizelge 4.15).

Antiinflamatuvar sitokinlerden IL-4, proinflamatuar sitokinlerin salınımını ve oksidatif stresi azaltarak hücresel yaşlanma sürecini yavaşlatabilir [152]. İnterlökin-10 (IL-10) ise T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm bağışıklık hücreleri tarafından proinflamatuar sinyallere yanıt olarak üretilen bir anti inflamatuvar sitokindir [153].

Bu çalışmada AD' nin IL-4 ve IL-10 değerleri hem KD' den hem de BD' den anlamlı düzeyde daha yüksektir (Çizelge 4.15).

Beslenmenin IL-4 ve IL-10 seviyeleri üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı azdır. Bu çalışmalarda genellikle farklı besin ögelerinin etkileri incelenmiştir [154]. Bu çalışmalardan birinde gebe ratlara yüksek omega-6 yağ asidi ve doymuş yağ içeriğine sahip Batı diyetleri müdahalesi yapılmaya başlanmış ardından doğan yavrularda emzirme dönemi boyunca anne ratlar bu diyetlere devam etmişlerdir. Yavru ratlar sütten kesildikten sonra yüksek yağlı diyet ve omega-3 yağ asidi içeriği yüksek diyet gruplarında beslenmeye devam etmişlerdir. Yüksek omega-6 yağ asidi ve doymuş yağ içeriği olan Batı diyeti ile beslenen hem anne hem yavru ratlarda yüksek lipopolisakkarit seviyelerine bağlı olarak proinflamatuvar seviyelerinin de arttığı gözlemlenmiştir. Omega-3 yağ asidi içeriği yüksek diyetin bağırsakta lipopolisakkarit seviyelerini düşürerek IL-10 ve IL-4 seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir [155].

İnterlökin-10 (IL-10) bağırsak homeostazisinin korunmasında görevli bir anti inflamatuvar sitokindir. Yüksek posalı beslenme, IL-10 seviyelerinin artışı ile birlikte koleraktal kanser dahil birçok bağırsak ile ilişkili hastalıktan korunmasına yardımcı olur [156].

Bu çalışmada AD grubunda IL-4 ve IL-10 seviyeleriyle posa, omega-3 yağ asidi ve resveratrol alımının artışı pozitif yönlü, BD grubunda ise yüksek omega-6 yağ asidi ve palm yağı alımının negatif yönlü güçlü ve anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.15).

5.3. Telomer Uzunluklarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Diyet modelleri ve besin ögelerinin telomer yapısı üzerine etkisi daha çok oksidatif hasar ve inflamatuvar süreçlerle açıklanmaktadır [157]. Telomer uzunluğunun lökosit telomer uzunluğu olarak ölçülmesinin en önemli sebebi diğer doku ve hücrelerin telomer uzunluklarını en iyi yansıtan bir değer olduğu düşünülmektedir [158].

Telomer kısalma hızı ile beslenme arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmaların büyük bir kısmı kesitsel çalışmalar olup deneysel müdahele içeren ve uzun süreli çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle diyet modellerinin telomer üzerine etkisinde neden sonuç ilişkisi kurmanın daha zor olduğu söylenmektedir [159].

İnsan çalışmalarının dahil edildiği kapsamlı bir sistematik analiz çalışmasında daha fazla meyve-sebze, daha az işlenmiş et ve şekerli içecek tüketiminin, Akdeniz diyetine yüksek uyumun daha uzun telomer yapılarıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir [160].

On yıl süre ile takip edilen 1958 yetişkinin dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre baklagil, meyve ve süt tüketiminin daha uzun; işlenmiş et ile gazlı içecek tüketiminin ise daha kısa telomer yapıları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [161].

Bu çalışmada AD grubunun telomer uzunlukları ortalamasının hem KD den hem de BD den anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 4.11). Bu çalışmada oluşturulan diyet modeli ile aynı diyetmodelini oluşturan bir rat çalışmasına rastlanılmamıştır. Bu özelliği bakımından çalışmamızın ilk çalışma özelliği taşıdığını ifade edebiliriz.

Yüksek miktarda kırmızı et ve kırmızı et ile birlikte dirençli nişasta tüketiminin kolorektal telomer uzunluğu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ratlar kırmızı et, beyaz et ve bu diyetlere dirençli nişasta ilavesi yapılmış 12 farklı diyet grubuna randomize edilerek 4 hafta boyunca takipleri sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda kolon hücrelerinin telomer uzunlukları karşılaştırıldığında sadece kırmızı et ile beslenen grubun telomer uzunluğunun diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, dirençli nişastanın kırmızı etin kısalma hızına etkisini azalttığı ifade edilmiştir [162].

Bu çalışmada Batı diyetinde doymuş yağ kaynağı olarak palm yağı kullanılmış, Akdeniz diyetinde ise dirençli nişasta oranı daha yüksek tutulmuştur. Akdeniz diyeti grubunda yüksek miktarda posa alımı ile telomer uzunluğu arasında anlamlı ve pozitif; BD grubunda yüksek miktarda palm yağı alımı ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Çizelge 4.13). Posa alımının telomer uzunluğu üzerine etkisini ratlarda inceleyen başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak bazı geniş kapsamlı kesitsel çalışmalar bu ilişkiyi incelemiştir.

Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (NHANES)' ndan seçilen 5674 yetişkinden toplanan veriler doğrultusunda posa alımının artışı ile telomer uzunluğu arasında güçlü düzeyde pozitif yönde bir ilişki tepsit edilmiştir. Posa alımındaki her 1 g'lık artışın telomerler için 8,3 baz çifti daha uzun olabileceği ifade edilmiştir. Bu farkın biyolojik olarak ortalama 5,4 yıl daha uzun bir yaş anlamına geldiği de belirtilmiştir [163].

Posalı besinlerin yeterli tüketimi bağırsak sağlığının korunmasında ve buna bağlı olarak lipopolisakkarit seviyelerini düşürerek hücresel yaşlanmanın geciktirilmesinde görev aldığı bilinmektedir [164]. Bu çalışmada posa alımı ile hem oksidatif stres parametreleri hem inflamasyon ile ilgili parametreler hem de telomer uzunluğu arasında ilişkiler güncel literatür sonuçları ile tutarlıdır [165, 166].

Akdeniz diyetinin önemli polifenol bileşenlerinden biri olan ve güçlü antioksidan özelliğe sahip resveratrolün oksidatif hasarı azaltarak telomer yapısının korunmasında görev aldığı bilinmektedir [167].

Farklı oranlarda resveratrol alımının aort doku hücrelerinde telomer uzunluğu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada farklı dozlarda resveratrol alan ratların telomer uzunlukları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre daha yüksek oranda resveratrol alan ratların aort telomer uzunluklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada resveratrolün telomeraz enzim aktivitesini de arttırdığı bulunmuştur [168].

Bu çalışmada Akdeniz diyet yemlerine 0,1 g/kg resveratrol ilavesi yapılmış olup bu oran son çalışmada yüksek dozda verilen resveratrolden (0,04 g/kg) çok daha yüksek orandadır. Resveratrol alımı ile telomer uzunluğu arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Çizelge 4.13).

Farklı oranlarda makrobesin içeriğine sahip diyetlerin telomer uzunlukları üzerine etkisi konusunda literatürde net bir fikir birliği sağlanamamıştır [169]. Düşük protein yüksek karbonhidrat alımlarının daha uzun telomer yapıları ile ilişkili olduğu sonucuna varan çalışmalarla birlikte yüksek oranda yağ alımlarının daha kısa telomer yapılarıyla ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar vardır [170].

Farklı oranlarda makrobesin içeriklerine sahip 25 diyet grubuna randomize edilerek 15 ay boyunca takip edilen ratların çalışma sonunda karaciğer telomer uzunlukları ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre yüksek karbonhidrat ve düşük protein alımlarının daha uzun telomer ile ilişkili olduğu protein alım oranlarıyla bir ilişki tespit edilmediği belirtilmiştir [171].

Bu ve benzeri çalışmalarda diyetin bileşenlerine değil makrobesin oranlarına odaklanılmıştır. Bu çalışmada biz bundan farklı olarak diyetlerin makrobesin oranlarından daha çok o diyeti oluşturan mikrobesin ögesi dağılımının ve besin kaynaklarının ne olduğunun daha önemli olduğunu savunmaktayız.

Bu çalışmada diyetlerin protein, enerji ve karbonhidrat alımları aynı sayılabilecek oranda düzenlenmiş olup gruplar arasında sadece yağ alımlarında anlamlı farklılık oluşmuştur. Buna karşılık yağ alımı miktarı ile telomer uzunlukları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilememiştir (Çizelge 4.13).

Hücresel yaşlanma farklı dokularda farklı oranlarda gelişebilmektedir. Karaciğerin yaşlanma sürecinden nispeten daha az etkilendiği belirtilmiştir. Farklı oranlarda yağ tüketimi veya farklı yağ asidi kompozisyonlarında beslenmenin karaciğerde oksidatif ve inflamasyon durumunu etkilediği buna bağlı olarak telomer uzunluklarıyla yakın ilişkili olduğu ifade edilmektedir [172]. Bu kapsamda planlanan bir çalışmada ratlar, yağ içerikleri ayçiçek yağı, sızma zeytinyağı ve balık yağı kaynaklı olacak şekilde üç farklı gruba randomize edilmiş ardından 24 ay boyunca (yaşam sonuna kadar) takipleri sağlanmıştır. Çalışmanın 6. Ayında bir grup rat dekalipite edilerek genç grup olarak sonuçları analiz edilmiş kalanlar yaşam sonuna kadar beslenmeye devam etmiştir (yaşlı grup). Çalışmanın sonuçlarına göre ayçiçek yağı ve zeytinyağının hem grupları hem de yaşlı-genç ratları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmazken balık yağının yaşlı grubunda bulunan ratların diğer tüm gruplardan anlamlı düzeyde daha yüksek telomer uzunluğuna sahip olduğu tespit edilmiştir [172]. Bu çalışma hem süre hem de deney tasarımı bakımından önemlidir. Beslenmenin telomer uzunluğu üzerine etkisinde sürenin ne kadar önemli olduğunun bir kanıtını sunmuştur.

Batı diyeti grubunda telomer uzunluğu ile omega-6 yağ asidi alımı arasında negatif yönlü, Akdeniz diyeti grubunda omega-3 yağ asidi alımı arasında pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir. Palm yağı alımı ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkide sadece Batı diyeti grubunda anlamlı olmayan negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur (Çizelge 4.13).

Yağ asidi alımları ile telomer uzunlukları arasındaki ilişkinin sonuçları inflamatuvar ve oksidatif parametrelerle olan ilişki sonuçlarıyla da desteklenmektedir. Oksidatif hasarı ve inflamasyonu arttıran veya azaltan yağ asitlerinin telomer uzunluklarıyla da aynı yönlü ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.18).

Yaş ortalaması 50 olan 138 katılımcının dahil edildiği ve dört ay boyunca farklı dozlarda omega-3 yağ asidi takviyesi alımının bazı oksidatif stres parametreleri ile telomer uzunlukları üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada yüksek doz omega-3 yağ asidi alan katılımcıların telomerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla uzama kaydedildiği ifade edilmiştir. Burada alınan omega-3 yağ asidi miktarından daha çok n-6/n-3 oranının alınan sonuçlarda daha etkili olduğu vurgulanmıştır [173].

Bu çalışmada Omega-6/Omega-3 oranı kontrol diyetinde 10, Akdeniz diyetinde 2, Batı diyetinde ise 46 olarak düzenlenmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızın diyetlerinin Omega-6/Omega-3 oranı benzer çalışmalardan üstün yanı olarak kabul edilebilir.

Diyetin Omega-6/Omega-3 yağ asidi oranının obezite, diyabet, alzheimer gibi kronik hastalıkların ortaya çıkmasında veya ilerlemesinde önemli bir değer olduğu birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmada belirtilmektedir [174, 175].

Ratlarda yapılan çalışmalarda kullanılan rat türü Sprague-dawley olarak seçilmektedir. Beslenmenin telomer uzunluğu üzerine etkisinde türler arası farklılığın söz konusu olup olmadığını araştırmayı amaçlayan bir çalışma Sprague-dawley, fischer 344 ve Brown-norveç türlerini denek olarak kullanmıştır. Bu şekilde farklı türlerde telomer uzunluklarının ölçülmesi, farklı hastalık modeli çalışmalarında kullanılacak farklı rat türlerinden elde edilecek sonuçlara bir ışık tutması açısından önem arz etmektedir. Yüksek yağlı beslenme her üç türde de telomer kısalması oluştururken normal diyet ile yüksek yağlı diyet arasındaki telomer farkı en çok Sprague-dawley cinsinde tespit edilmiştir [176].

Yüksek yağlı beslenmenin telomer yapısı üzerine etkisini inceleyen bir başka çalışmada yüksek yağlı diyetin yağ oranı %47 olarak belirlenmiş ve domuz yağı kaynaklı olarak düzenlenmiştir. Bu çalışmada ratlar yaklaşık 15 ay gibi bir süre boyunca takip edilmiş ve çalışma sonunda normal diyetle beslenen grupla yüksek yağlı beslenen grup arasında anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Beslenmede tek bir makro veya mikrobesin ögesinin etkisinden daha çok kümülatif etkinin daha önemli olduğu bu çalışmada ifade edilmiştir [177]. Bu çalışmada diyetlerin yağ oranları arasında ciddi farklar olmamasına karşılık yağ asidi alımları düzeyinde farklılıkların oluşması bunu destekler niteliktedir.

5.4. Hipokampus Hücre Sayılarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Beyin dokusunda yaşlı hücre sayısının artışının nörodejeneratif hastalıkların temelini oluşturduğu ifade edilmektedir [178]. Postmitotik hücreler olarak nöronlar, DNA lezyonlarının birikmesine karşı özellikle savunmasızdır. Hipokampal nöron hücrelerinin DNA hasarından etkilenme oranının %40 lara kadar çıkabileceği gösterilmiştir. Yaşlanan nöral kök hücrelerin nörojenez yetenekleriyle birlikte genç hücre sayıları da azalmaya başlar [179].

Hipokampus beynin öğrenme, hafıza ve duygu durumunun kontrol edildiği bölge olarak tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde önemli yer tutmaktadır. Hipokampusta ortaya çıkabilecek hasarlar alzheimer, demans ve Parkinson gibi hastalıklara da zemin hazırlayabilmektedir [180].

Bu çalışmada 8 hafta boyunca Akdeniz diyeti ve Batı diyeti ile beslenen ratların hipokampus toplam hücre sayıları, hücre yoğunlukları ve ağırlıkları hesaplanmıştır. Analiz sonuçlarına göre hipokampus ağırlıkları bakımından gruplar arasında anlamlı fark ortaya çıkmamış olmasına karşılık AD grubunun hipokampus ağırlık ortalamasının BD grubunun ortalamasından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.12).

Hipokampus toplam hücre sayılarında gruplar arası anlamlı fark tespit edilmiş olup BD grubunun toplam hücre sayısı hem AD grubundan hem de KD grubundan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. AD grubu ile KD grubu arasında toplam hücre sayısı bakımından anlamlı fark oluşmamıştır (Çizelge 4.12).

Beslenmenin hipokampal nörojenezi önemli ölçüde etkilediği yapılan deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu ilişkiye aracılık eden en güçlü parametreler ise yine oksidatif hasar ve inflamasyondur. Diyet içerikleri ve enerji alımı beslenmenin hipokampal nörogenez üzerine etkisinin incelendiği iki ana başlık olarak karşımıza çıkmaktadır [181].

Fruktoz, Batı tarzı beslenmenin en önemli bileşenlerinden biridir. Yüksek miktarda fruktoz alımının kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [182]. Fruktoz novo lipogenezi uyararak abdominal yağlanmaya sebep olabilmektedir. Bu çalışmada Batı diyeti ile beslenen ratların vücut ağırlıklarının ve Lee

indekselerinin diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olmasının sebeplerinden birinin yüksek fruktoz alımı olduğunu düşünülmektedir (Çizelge 4.4).

Ratlarda fruktoz alımının hipokampus nöron sayısı ve bazı inflamatuvar belirteçler üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 11 hafta boyunca standart yem ile beslenen bir grup ile standart yeme ilave yüksek fruktoz içerikli sıvı verilen bir grup karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek fruktoz alan grupta hipokampus bölgesinde hem yüksek interlökin-1 seviyeleri hem de nöron ve glial hücre kayıpları tespit edilmiştir. Çalışma aynı zamanda yüksek fruktoz alımının tüketilen yem miktarını azalttığını ancak toplamda alınan enerjiyi etkilemediğini ifade etmiştir [113].

Benzer bir başka çalışmada aynı sürede daha yüksek fruktoz içerikli diyet müdahalesi sonucunda gruplar arasında nörogenez bakımından fark ortaya çıkmamıştır. [183]. Bu çalışmada da fruktoz alımı ile hipokampus hücre sayısı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilememiştir (Çizelge 4.17).

Yüksek yağlı beslenmenin hipokampal nörogenez üzerine etkisinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumun en önemli sebepleri arasında müdahale süresinin kısa olması ve diyetin yağ içeriklerinin birbirinden farklı olması gösterilmektedir. Hipokampal nörojenezde cinsiyetler arası farkın olup olmadığını araştıran bir çalışmada 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen erkek ve dişi ratlar arasında hücre sayıları bakımından anlamlı fark ortaya çıkmış dişi ratlarda hücre kaybının erkek ratlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur [184]. Diyetlerde yağ asitleri açısından bir ayrıma gidilmemiş sadece toplam yağ miktarı ile karşılaştırma yapılmıştır.

Omega-3 yağ asitleri, vitaminler ve polifenollerden zengin diyetlerin hipokampal nörojenezi artırdığı, omega-3 yağ asidinin bu etkisinin hücre membran akışkanlığını ve serotonin bağlanma kapasitesini artrmasından ileri geldiği ifade edilmiştir [185]. Gebelik ve emzirme dönemlerinde yetersiz omega-3 yağ asidi ile beslenen ratların yavrularının hipokampal nörojenezin azaldığı ve öğrenme davranışlarının gerilediği tespit edilmiştir [186]. Bu çalışmada yüksek omega-3 yağ asidi alımı ile hipokampus hücre sayısı arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (Çizelge 4.17).

Koyu yeşil yapraklı sebzelerde, fasulyede, bezelyede ve sert kabuklu yemişlerde bulunan merkezi sinir sistemi gelişiminin önemli bir düzenleyicisi olan folatlar, DNA metilasyonu ve epigenetik fonksiyonlarıyla hipokampus toplam hücre sayısının korunmasında kritik bir rol oynayabileceği belirtilmektedir [187].

Resveratrolün antiinflamatuvar ve antioksidan özellik taşımasının yanı sıra sirtuinlerin en iyi aktivatörü olması sayesinde nörojenez ile güçlü ilişkileri tespit edilmiştir [188]. Ancak resveratrolün bu etkisi konusunda en önemli tartışma doz noktasında yaşanmaktadır. Farklı doz uygulamalarına karşılık farklı sonuçlar elde eden çalışmalar genel olarak çok yüksek dozların nörojenezde baskılayıcı rol alabildiği yönde fikir beyan etmişlerdir. Nörojenezi en fazla oranda arttıran doz aralığının 1-20 μM/kg olduğu belirtilmektedir [188]. Bu çalışmada Akdeniz diyeti ile birlikte resveratrol alan ratların günlük ortalama alımları yukarıda belirtilen ideal doz aralığına çok yakın bir oranda gerçekleşmiştir.

Beslenmenin hipokampus üzerindeki etkisini inceleyen deneysel çalışmalar bu etkiyi daha çok hipokampal nörejenez konusunda değerlendirmiş olup hipokampus hacmi veya ağırlığı üzerine etkisini inceleyen deneysel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu ilişkiyi inceleyen prospektif bir çalışmaya dahil edilen 2551 bireyin 4 yıllık takipleri sağlanmıştır. Çalışma sonunda hipokampus hacimleri Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniği ile hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre Batı tarzı beslenme alışkanlığı bulunan bireylerin hipokampus hacimlerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir [189]. Bu çalışmada hipokampus ağırlıkları ortalamalarında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık ortaya çıkmamıştır (Çizelge 4.12).

Hipokampal nörojenez, hipokampus ağırlığı ve hücre yoğunluğunda meydana gelen değişiklikler diğer dokularda olduğu gibi beyin dokusunda da hücresel yaşlanma sürecinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [190]. Bununla birlikte bu ilişki genellikle inflamatuvar ve oksidatif hasar üzerinden değerlendirilmiş olup hücresel yaşlanmanın ana göstergelerinden biri olan telomer uzunluğu ile ilişkisine odaklanan çalışma sayısı yetersiz kalmıştır [191]. Bu ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmayı kapsamına alan bir meta-analiz çalışması yapılmıştır. Bu meta-analiz sonuçlarına göre telomer uzunluğu ile hipokampal nörojenez arasında anlamlı olmayan orta düzeyde pozitif yönlü ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda telomer uzunluklarının lökosit telomerler olarak ölçülmüş olmasının çalışmaların en önemli sınırlılıklarından biri olduğu ifade edilmiştir [190]. Buna karşılık

daha uzun telomerlere sahip hücrelerin proliferasyon yeteneklerinin de yüksek olması sebebiyle hücre sayılarında artış gözlenebileceği belirtilmiştir [192].

5.5. Telomer Uzunlukları ile Oksidatif ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiye Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Kronik inflamasyonun ve oksidatif stresin hücresel yaşlanmanın başlıca sebepleri arasında olduğu netleşmiştir. Hücrelerin yaşlanma süreçleri dokudan dokuya farklılık gösteriyor olsa da telomer yapılarının yıpranma veya kısalma oranları hücre yaşlanmasının biyolojik bir ortak bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [193].

İnflamasyon ve oksidatif hasar ile telomer kısalması arasında neden-sonuç ilişkisi henüz net bir şekilde tanımlanmış olmasa da literatürde genel kanı inflamasyonun ve oksidatif stresin telomer kısalması üzerinde daha çok etkili olduğu yönündedir [194].

Farklı hastalık, yaş ve cinsiyet durumlarında yüksek düzeyde oksidatif hasar belirteçlerinin daha kısa telomer yapılarıyla güçlü şekilde ilişkili olduğunu ifade eden epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur [195, 196]. Buna karşılık oksidatif stresin telomer uzunluğu üzerine etkisini inceleyen çalışmaların büyük bir kısmını in vitro çalışmalar oluşturmaktadır. İnsan ve hayvanlarda yapılmış in vivo çalışmaların sayısı nispeten daha azdır [197].

Diyabet hastası olan bireyler ile sağlıklı kontrolleri arasında telomer uzunluğu ve oksidatif stres düzeyi ilişkisini inceleyen bir çalışmada diyabet hastalarının sağlıklı katılımcılara göre telomer uzunluklarının anlamlı düzeyde daha kısa, serum 8-OHdG seviyelerinin ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada oksidatif stresin telomer yapısı için bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir [198].

Alzheimer hastalarında telomer uzunlukları ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya 60 alzheimer hastası, 60 alzheimer hastası olmayan ve 60 sağlıklı pregeriatrik birey dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda Alzheimer hastalarının hem aynı yaş grubunda sağlıklı bireylere göre hem de pregeriatrik kontrollerine göre anlamlı düzeyde daha kısa telomerlere ve daha yüksek serum oksidatif stres belirteçlerine sahip oldukları görülmüştür. Telomer uzunluğunun Alzheimer hastalığını öngörmedeki duyarlılığın %86,67, 8-OHdG'nin Alzheimer hastalığını öngörmedeki duyarlılığın %96,67 olduğu ifade edilmiştir [199].

Uzun süreli Akdeniz diyet ile beslenme müdahalesinin telomer uzunluğu ve oksidatif stres belirteçleri üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü bir çalışmaya 40' ı müdahele grubunda, 40' ı ise kontrol grubunda olmak üzere 80 birey dahil edilmiştir. Bir yıl süre ile Akdeniz diyeti ile beslenen grubun kontrol grubuna göre daha uzun telomerlere sahip oldukları ifade edilirken oksidatif stres belirteçleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır [200].

Bu çalışmada ratların telomer uzunlukları ile oksidatif ve inflamatuvar belirteç düzeyler arasındaki korelasyon analizi sonuçlarına göre; MDA, TNF-α ve 8-OHdG değerleriyle negatif yönde, IL-4 ve IL-10 değerleriyle ise pozitif yönde çok güçlü ve anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tepsit edilmiştir. Total antioksidan seviye ile telomer uzunluğu arasında her üç grupta da anlamlı bir ilişki ortaya çıkmamıştır (Çizelge 4.18). Telomer uzunlukları ortalaması ile MDA seviyesi arasındaki ilişkinin diğer gruplara göre AD grubunda daha güçlü olduğu görülmüş bunun sebebi olarak ta Akdeniz diyet yemleri aracılığı ile yüksek miktarda alınan omega-3 yağ asidi ve resveratrolün etkili olduğu düşünülmüştür.

Lökositlerin bölünme sayılarının kronik inflamasyon ve oksidatif stresin etkisiyle artışı telomer yapılarının da daha hızlı kısalmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu sebeple lökosit telomer uzunluğunun kısalma hızının inflamatuvar ve oksidatif hasarın önemli bir göstergesi olabileceği ifade edilmektedir [201].

Alzheimer modeli oluşturulmuş ratların oksidatif hasar ile hem kan hem de hipokampus dokusuna ait telomer uzunlukları 13 aylık bir çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. On üç ayın sonunda sonunda Alzheimer hastası olan yaşlı ratların sağlıklı aynı yaştaki kontrollerine göre hipokampus telomer uzunlukları arasında fark bulunamazken periferik kan telomer uzunlukları anlamlı düzeyde farklı tespit edilmiştir. Ancak yaşlı ratların genç kontrollerine göre telomer uzunlukları anlamlı düzeyde daha kısadır. Oksidatif hasar belirteçleri bakımından ise telomer uzunlukları arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Hipokampus bölgesinde ölçülen telomer uzunluklarının kandan ölçülenden farklı olması ise beyinde bulunan farklı tip hücrelerin çoğalma mekanizmaları arasındaki farktan kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Nöron hücrelerinin bölünebilme yeteneklerinin olmaması telomer uzunluğu açısından farkın oluşmamasına sebep olarak gösterilmiştir[202].

Bu çalışmada hipokampus bölgesinden telomer uzunluk ölçümü yapılmamış ancak hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. Hücre sayıları ile oksidatif hasar ve telomer uzunlukları arasında negatif ve pozitif yönde anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir (Çizelge 4.18).

Oksidatif hasar ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken önemli noktalar vardır. Bunlardan birincisi telomer uzunluklarının dokuya özgü farklılık gösterebilecek olmasıdır [197].

Çevresel faktörlere bağlı olarak oksidatif hasarın ortaya çıkma süresi ile telomer yapısının kısalması için geçen süre birbirinden farklı olabilmektedir. Bu durumda insanlarda yapılan deneysel çalışmaların müdahale süresi öncelikli hale gelmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalar bu handikapı ortadan kaldırmak için ideal modeller olarak kabul edilmektedir [203]. Bu çalışmada hem hücre zarı düzeyinde hasarın göstergesi olarak MDA hem de DNA hasarının bir göstergesi olarak 8-OHdG ölçümleri yapılmış ve her ikisiyle de anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Çizelge 4.18).

Malondialdehit, lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak özellikle hücre zarının oksidatif hasarını ifade etmektedir [204]. Yaşları 20-77 arasında olan 105 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların lökosit telomer uzunlukları ile serum MDA düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki tespit edilmiştir [205]. Benzer bir çalışmada 217 yaşlı bireyin Akdeniz diyetine uyum puanları ile lökosit telomer uzunluğu ve serum TNF-α düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda Akdeniz diyetine uyumun artışı ile telomer uzunluğu arasında pozitif, inflamatuvar belirteçler arasında ise negatif yönlü anlamlı ilişki tespit edilmiştir[206].

Tümör nekroz faktör-α' nın telomer uzunluğunun kısalmasını hızlandıran başlıca inflamatuvar belirteçlerden biri olduğu bilinmektedir [207]. Telomer uzunluğu üzerine TNF-α' nın etkisinin ise telomer yapısının korunmasında görevli enzimlerin baskılanması yoluyla gerçekleştiği ifade edilmektedir [208]. Prospektif kohort çalışmasında 7 yıl boyunca takip edilen böbrek hastalarının telomer uzunlukları ile böbrek fonksiyonları arasında anlamlı ilişki olduğu, TNF-α düzeylerinin ise bu ilişkiye aracılık ettiği gösterilmiştir [209].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Akdeniz diyeti ile Batı tarzı diyet modellerinin ratlarda telomer uzunluğu, oksidatif ve inflamatuvar belirteçler ile hipokampus bölgesi hücre sayıları üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Deney başlangıcında grupların vücut ağırlığı ortalamaları arasında önemli bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Çalışma sonunda vücut ağırlığı ortalamaları arasında BD grubunun ağırlık ortalamasının AD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, KD grubunun ise diğer iki gruptan anlamlı olarak fark göstermediği ortaya konulmuştur.
- Grupların vücut ağırlığı ortalamaları arasında anlamlı farklılığın ise 7. haftadan itibaren ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.
- Ratların çalışma sonunda çalışma başlangıcına göre vücut ağırlığı değişim oranları BD grubunda %33,65 artış, KD grubunda %25,12 artış AD grubunda ise %17,15 artış olarak geçekleşmiştir.
- Beden kütle indeksi (BKİ) ortalamaları arasında BD grubunun BKİ değerleri hem AD grubuna hem de KD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş olup KD grubuyla AD gurubu arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır.
- Lee indeksi ortalamaları arasında BD grubunun Lee indeksi değerleri hem AD grubuna hem de KD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş olup KD grubuyla AD gurubu arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır.
- Ratların çalışma sonunda çalışma başlangıcına göre BKİ değişim oranları BD grubunda %3,7 artma, KD grubunda %3,59 AD grubunda ise %9,35 azalma görülmüştür.
- Ratların çalışma boyunca günlük ortalama yem tüketim miktarları, enerji, karbonhidrat ve protein alımları arasında anlamlı fark oluşmazken yağ alım miktarları arasında anlamlı fark oluşmuştur. BD grubunun ortalama yağ alım miktarları diğer iki gruptan da anlamlı düzeyde daha yüksektir.

- Telomer uzunluk ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı fark vardır. AD grubunun telomer uzunluk ortalaması hem KD grubundan hem de BD grubunun telomer uzunluk ortalamasından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Malondialdehit (MDA) ortalamaları açısından AD grubu ile KD grubu arasında anlamlı fark oluşmazken BD grubunun ortalama MDA seviyesi hem AD grubundan hem de KD gurubundan anlamı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$)..
- 8-hidroksiguanozin (8-OHDG) ortalamaları açısından BD' nin hem KD' den hem de AD' den anlamlı düzeyde daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$)..
- TNF-α değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür. BD grubunun TNF-α değerlerinin hem KD' nin hem de AD'nin değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
- İnterlökin-4 ve 10 değerlerinde AD' nin IL-4 ve IL-10 değerleri hem KD' den hem de BD' den anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). KD ile BD arasında ise anlamlı düzeyde fark ortaya çıkmamıştır ($p>0,05$).
- TAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).
- OSİ değerleri incelendiğinde de aynı şekilde tüm gruplarda anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). AD grubunun OSİ değerleri hem KD grubundan hem de BD grubundan anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$).
- Hipokampus ağırlık ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).
- Toplam hücre ortalamaları açısından AD grubunun ortalama toplam hücre sayısının BD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, KD grubuyla ise anlamlı farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).
- Akdeniz diyeti grubunda telomer uzunluğu ile posa, omega-3 yağ asidi, omega-9 yağ asidi ve resveratrol alımları arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
- Batı diyeti grubunda telomer uzunluğu ile toplam yağ, omega-6 yağ asidi, palm yağı ve fruktoz alımları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

- Akdeniz diyeti grubunda toplam hücre sayısı ile omega-3 yağ asidi ve resveratrol alımı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
- Batı diyeti grubunda toplam hücre sayısı ile omega-6 yağ asidi ve palm yağı alımları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
- Akdeniz diyeti grubunda telomer uzunluğu ile OSİ, MDA ve 8-OHdG değerleri arasında negatif yönde, IL-4 ve IL-10 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
- Batı diyeti grubunda telomer uzunluğu ile OSİ, MDA ve 8-OHdG değerleri arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; Akdeniz diyetine uyumlu planlanan beslenmenin vücut ağırlığı ve beden kütle indeksini (BKİ) azalttığı, oksidatif stres ile proinflamatuvar belirteçler üzerine olumlu etki gösterdiği ve telomer uzunluğunun korunmasında pozitif etki göstererek hücresel yaşlanmayı geciktirebileceği söylenebilir. Bu çalışmanın sonuçları ışığında aşağıdaki öneriler geliştirilebilir.

1. Besinlerle ideal oranda omega-3 ve omega-9 yağ asidi alımını destekleyen Akdeniz diyeti uyumu oksidatif hasarın azaltılmasında etkili olmaktadır.
2. Yüksek miktarda doymuş yağ ve omega-6 yağ asidi alımından kaçınarak kronik inflamasyondan korunabilir ve bu sayede hücresel yaşlanma geciktirilebilir.
3. Telomer uzunluğunun korunması yaşlanmanın geciktirilmesi ve dolayısıyla kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltma noktasında önemlidir. Akdeniz diyetine uyumu arttırarak telomer uzunluğunun kısalma hızı azaltılabilir ve hücresel yaşlanma geciktirilebilir.
4. Hücrenin hem hücre zarı hem de DNA düzeyinde oksidatif hasara uğraması hücresel yaşlanmayı hızlandırmaktadır. Akdeniz diyetine uyum ile birlikte hücrelerin hem hücre zarı hem de DNA düzeyinde oksidatif hasara karşı korunması sağlanabilir.
5. Hipokampus hücre sayısı yaşlanmanın önemli göstergelerinden biridir. Akdeniz diyeti bileşenleri hipokampus hücre sayısının korunmasında önemlidir.

6. Akdeniz diyeti bileşenlerinin her birine yönelik farklı çalışmalar bulunmakla birlikte diyetin tüm örüntüsünün sinerjik etkisini yansıtan deneysel çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu çalışmada Akdeniz Diyeti örüntüsünün oksidatif stresi azaltmada, inflamasyonu baskılamada etkili olarak yaşlanma belirteçlerinden telomer uzunluğu ile hipokampus hücre sayısını koruduğu ve iyileştirdiği söylenebilir.
7. Sağlıklı yaşlanma sürecinde Akdeniz Diyetine uyum teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Çuhadar, S. G. (2020). *Yaşlanan nüfusa çözüm önerisi olarak aktif yaşlanma yaklaşımı: eleştiriler ve olası endeks için Türkiye önerileri.* Journal of Social Policy Conferences.

2. Rodier, F., Campisi, J. (2011). Four faces of cellular senescence. *Journal of Cell Biology*, 192(4), 547-556.

3. Degirmenci, U., Lei, S. (2016). Role of lncRNAs in cellular aging. *Frontiers in endocrinology*, 7, 151.

4. Gill, Z., Nieuwoudt, M., Ndifon, W. (2018). The Hayflick limit and age-related adaptive immune deficiency. *Gerontology*, 64(2), 135-139.

5. Chen, F., Liu, Y., Wong, N.-K., Xiao, J., So, K.-F. (2017). Oxidative stress in stem cell aging. *Cell transplantation*, 26(9), 1483-1495.

6. Yamada, M., Hamatani, T., Akutsu, H., Fukunaga, T., Kuji, N., Yoshimura, Y. (2011). Age-associated alteration of telomere biology in mouse oocytes. *Fertility and Sterility*, 96(3), S80.

7. Keefe, D. L., Marquard, K., Liu, L. (2006). The telomere theory of reproductive senescence in women. *Current Opinion Obstetrics Gynecology*, 18(3), 280-285.

8. Lipsky, M. S., King, M. (2015). Biological theories of aging. *Dis Mon*, 61(11), 460-466.

9. Paul, L. (2011). Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(10), 895-901.

10. Yokoo, S., Furumoto, K., Hiyama, E., Miwa, N. (2004). Slow-down of age-dependent telomere shortening is executed in human skin keratinocytes by hormesis-like-effects of trace hydrogen peroxide or by anti-oxidative effects of pro-vitamin C in common concurrently with reduction of intracellular oxidative stress. *Journal of cellular biochemistry*, 93(3), 588-597.

11. Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337-342.

12. Shannon, O. M., Ashor, A. W., Scialo, F., Saretzki, G., Martin-Ruiz, C., Lara, J., Matu, J., Griffiths, A., Robinson, N., Lillà, L. (2021). Mediterranean diet and the hallmarks of ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(8), 1176-1192.

13. García-Calzón, S., Gea, A., Razquin, C., Corella, D., Lamuela-Raventós, R. M., Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M., Zalba, G., Marti, A. (2014). Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the Predimed-Navarra trial. *International Journal of Obesity*, 38(2), 177-182.

14. Shin, H. J., Kim, K. E., Jeong, E. A., An, H. S., Lee, S. J., Lee, J., Roh, G. S. (2023). Amyloid β oligomer promotes microglial galectin-3 and astrocytic lipocalin-2 levels in the hippocampus of mice fed a high-fat diet. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 667, 10-17.

15. González Olmo, B. M., Bettes, M. N., DeMarsh, J. W., Zhao, F., Askwith, C., Barrientos, R. M. (2023). Short-term high-fat diet consumption impairs synaptic plasticity in the aged hippocampus via IL-1 signaling. *npj Science of Food,* 7(1), 35.

16. Kuzu, A., Aydın, C., Yıldız, M., Erik, H. E., Keskinkılıç, H. G., Aslan, D., Şengelen, M. (2019). Dünya sağlık örgütü Avrupa Bölgesi'nde yaşlanma ile ilgili seçilmiş bazı ölçütlerin değerlendirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi,* 28(1), 17-27.

17. Özçakar, N., Gökdemir, Ö. (2022). Sağlıklı yaşlanma ve egzersiz. *The Journal of Turkish Family Physician,* 13(3), 104-115.

18. Ashok, B. T., Ali, R. (1999). The aging paradox: free radical theory of aging. *Experimental gerontology,* 34(3), 293-303.

19. Bulut, Ü., Özçakar, N. (2011). Nasıl yaşlanıyoruz. *The Journal of Turkish Family Physician,* 3(1), 1-5.

20. Can, M. İ., Aslan, A. (2014). Yaşlanmanın moleküler temelleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi,* 30(2), 107-112.

21. Fulop, T., Witkowski, J. M., Pawelec, G., Alan, C., Larbi, A. (2014). On the immunological theory of aging. *Aging,* 39, 163-176.

22. Bölüktaş, R, P. (Editör). (2019). *Yaşlanma teorileri ve geriatrik değerlendirme,* İstanbul: İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi, 21-27.

23. Kregel, K. C., Zhang, H. J. (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 292(1), R18-R36.

24. López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M., Madeo, F., Kroemer, G. (2016). Metabolic control of longevity. *Cell,* 166(4), 802-821.

25. Siomek, A., Tujakowski, J., Gackowski, D., Rozalski, R., Foksinski, M., Dziaman, T., Roszkowski, K., Olinski, R. (2006). Severe oxidatively damaged DNA after cisplatin treatment of cancer patients. *International journal of cancer,* 119(9), 2228-2230.

26. Shay, J. W., Wright, W. E. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nature reviews Molecular cell biology,* 1(1), 72-76.

27. Miquel, J. (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current pharmaceutical design,* 15(26), 3003-3026.

28. De la Fuente, M. (2008). Role of the immune system in aging. *Inmunología,* 27(4), 176-191.

29. Mager, D. R. (2022). Theories of Aging. *Gerontological Nursing: Competencies for Care*, 47.

30. Jennings, B. J., Ozanne, S. E., Hales, C. N. (2000). Nutrition, oxidative damage, telomere shortening, and cellular senescence: individual or connected agents of aging? *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(1-2), 32-42.

31. Baldeiras, I., Santana, I., Proenca, M. T., Garrucho, M. H., Pascoal, R., Rodrigues, A., Duro, D., Oliveira, C. R. (2010). Oxidative damage and progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimers Disease*, 21(4), 1165-1177.

32. Oliveira, B. F., Nogueira-Machado, J. A., Chaves, M. M. (2010). The role of oxidative stress in the aging process. *Scientific World Journal*, 10, 1121-1128.

33. Sohal, R. S., Forster, M. J. (2014). Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free Radical Biology Medicine*, 73, 366-382.

34. Li, X. D., Rebrin, I., Forster, M. J., Sohal, R. S. (2012). Effects of age and caloric restriction on mitochondrial protein oxidative damage in mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 133(1), 30-36.

35. Visioli, F., Hagen, T. M. (2007). Nutritional strategies for healthy cardiovascular aging: focus on micronutrients. *Pharmacological research*, 55(3), 199-206.

36. Ferguson, M., Sohal, B. H., Forster, M. J., Sohal, R. S. (2007). Effect of long-term caloric restriction on oxygen consumption and body temperature in two different strains of mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(10), 539-545.

37. Willett, W. C. (2006). The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutrition*, 9(1A), 105-110.

38. Visioli, F., Hagen, T. M. (2007). Nutritional strategies for healthy cardiovascular aging: focus on micronutrients. *Pharmacology Research*, 55(3), 199-206.

39. Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*, 7(11), 9139-9153.

40. Dernini, S., Berry, E. M., Serra-Majem, L., La Vecchia, C., Capone, R., Medina, F. X., Aranceta-Bartrina, J., Belahsen, R., Burlingame, B., Calabrese, G., Corella, D., Donini, L. M., Lairon, D., Meybeck, A., Pekcan, A. G., Piscopo, S., Yngve, A., Trichopoulou, A. (2017). Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutrition*, 20(7), 1322-1330.

41. Dernini, S., Berry, E. M. (2015). Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Front Nutrition*, 2, 15.

42. Mohiuddin, A. K. (2020). Fast food addiction: A major public health issue. *Journal of Nutrition Food Process*, 3(1).

43. Amato, K. R., Yeoman, C. J., Cerda, G., Schmitt, C. A., Cramer, J. D., Miller, M. E., Gomez, A., Turner, T. R., Wilson, B. A., Stumpf, R. M., Nelson, K. E., White, B. A., Knight, R., Leigh, S. R. (2015). Variable responses of human and non-human primate gut microbiomes to a Western diet. *Microbiome,* 3, 53.

44. Fahy, G. E., Boesch, C., Hublin, J. J., Richards, M. P. (2015). The effectiveness of using carbonate isotope measurements of body tissues to infer diet in human evolution: Evidence from wild western chimpanzees (Pan troglodytes verus). *The Journal of Human Evolution,* 88, 70-78.

45. Carrera-Bastos, P., Fontes-Villalba, M., O'Keefe, J. H., Lindeberg, S., Cordain, L. (2011). The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Research Reports in Clinical Cardiology,* 2(1), 15-35.

46. Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O'Keefe, J. H., Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition,* 81(2), 341-354.

47. Totsch, S. K., Waite, M. E., Tomkovich, A., Quinn, T. L., Gower, B. A., Sorge, R. E. (2016). Total Western Diet Alters Mechanical and Thermal Sensitivity and Prolongs Hypersensitivity Following Complete Freund's Adjuvant in Mice. *Journal of Pain,* 17(1), 119-125.

48. Roberts, M. D., Mobley, C. B., Toedebush, R. G., Heese, A. J., Zhu, C., Krieger, A. E., Cruthirds, C. L., Lockwood, C. M., Hofheins, J. C., Wiedmeyer, C. E., Leidy, H. J., Booth, F. W., Rector, R. S. (2015). Western diet-induced hepatic steatosis and alterations in the liver transcriptome in adult Brown-Norway rats. *Bmc Gastroenterology,* 15, 151.

49. Aschacher, T., Salameh, O., Enzmann, F., Messner, B., Bergmann, M. (2017). Telomere Biology and Thoracic Aortic Aneurysm. *International Journal of Molecular Sciences,* 19(1).

50. Donati, B., Valenti, L. (2017). Telomeric zinc-finger associated protein (TZAP): a new player in telomere diseases? *Annals Of Translational Medicine,* 5(23), 472.

51. Guyatt, A. L., Rodriguez, S., Gaunt, T. R., Fraser, A., Anderson, E. L. (2017). Early life adiposity and telomere length across the life course: a systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Research,* 2, 118.

52. Ahmad, T., Sundar, I. K., Tormos, A. M., Lerner, C. A., Gerloff, J., Yao, H., Rahman, I. (2017). Shelterin Telomere Protection Protein 1 Reduction Causes Telomere Attrition and Cellular Senescence via Sirtuin 1 Deacetylase in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,* 56(1), 38-49.

53. Cassar, L., Nicholls, C., Pinto, A. R., Chen, R., Wang, L., Li, H., Liu, J. P. (2017). TGF-beta receptor mediated telomerase inhibition, telomere shortening and breast cancer cell senescence. *Protein Cell,* 8(1), 39-54.

54. Eugene, S., Bourgeron, T., Xu, Z. (2017). Effects of initial telomere length distribution on senescence onset and heterogeneity. *Journal of Theoretical Biology,* 413, 58-65.

55. Fellows, C. R., Williams, R., Davies, I. R., Gohil, K., Baird, D. M., Fairclough, J., Rooney, P., Archer, C. W., Khan, I. M. (2017). Characterisation of a divergent progenitor cell sub-populations in human osteoarthritic cartilage: the role of telomere erosion and replicative senescence. *Science Reports,* 7, 41421.

56. Hares, M. C., Vitikainen, E. I. K., Marshall, H. H., Thompson, F. J., Blount, J. D., Cant, M. A. (2018). Telomere dynamics in wild banded mongooses: Evaluating longitudinal and quasi-longitudinal markers of senescence. *Expermental Gerontology,* 107, 67-73.

57. Li, C., Wei, G. J., Xu, L., Rong, J. S., Tao, S. Q., Wang, Y. S. (2017). The involvement of senescence induced by the telomere shortness in the decline of osteogenic differentiation in BMSCs. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* 21(5), 1117-1124.

58. Lopez-Anton, M., Rudolf, A., Baird, D. M., Roger, L., Jones, R. E., Witowski, J., Fraser, D. J., Bowen, T. (2017). Telomere length profiles in primary human peritoneal mesothelial cells are consistent with senescence. *Mechanisms of Ageing and Development,* 164, 37-40.

59. Meena, J. K., Cerutti, A., Beichler, C., Morita, Y., Bruhn, C., Kumar, M., Kraus, J. M., Speicher, M. R., Wang, Z. Q., Kestler, H. A., Fagagna, F. D. D., Gunes, C., Rudolph, K. L. (2017). Telomerase abrogates aneuploidy-induced telomere replication stress, senescence and cell depletion. The *Embo Journal,* 36(19), 2922-2924.

60. Ribero, S., Sanna, M., Visconti, A., Navarini, A., Aviv, A., Glass, D., Spector, T. D., Smith, C., Simpson, M., Barker, J., Mangino, M., Falchi, M., Bataille, V. (2017). Acne and Telomere Length: A New Spectrum between Senescence and Apoptosis Pathways. *The Journal of Investigative Dermatology,* 137(2), 513-515.

61. Saretzki, G. (2009). Telomerase, mitochondria and oxidative stress. *Experimental gerontology,* 44(8), 485-492.

62. De Bacquer, D., Clays, E., Delanghe, J., De Backer, G. (2006). Epidemiological evidence for an association between habitual tea consumption and markers of chronic inflammation. *Atherosclerosis,* 189(2), 428-435.

63. Chan, R., Woo, J., Suen, E., Leung, J., Tang, N. (2010). Chinese tea consumption is associated with longer telomere length in elderly Chinese men. *British Journal Of Nutrition,* 103(1), 107-113.

64. Göktaş, Z. (2016). Pro-ve anti-inflamatuar etkili besinler ve immün sistem. *Turkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics,* 2(2), 87-91.

65. Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Epel, E. S., Lin, J., Dhabhar, F. S., Su, Y., Reus, V. I., Rosser, R., Burke, H. M., Kupferman, E. (2011). Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress-preliminary findings. *Plos One,* 6(3), e17837.

66. Mazidi, M., Kengne, A. P., & Banach, M. (2017). Mineral and vitamin consumption and telomere length among adults in the United States. *Polish Archives of Internal Medicine is an international,* 127(2), 87-90.

67. Davinelli, S., Trichopoulou, A., Corbi, G., De Vivo, I., Scapagnini, G. (2019). The potential nutrigeroprotective role of Mediterranean diet and its functional components on telomere length dynamics. *Ageing Research Reviews*, 49, 1-10.

68. Sevinç, İ., Ercoşkun, H. (2020). Kırmızı et tüketimi, kolesterol ve beslenme. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi* (24), 1-7.

69. Söğüt, İ., Kanbak, G. (2016). Fetal alkol sendromunda oksidatif stres ve antioksidan mekanizma. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi,* 2(2), 165-169.

70. Ali, S., Scapagnini, G., Davinelli, S. (2022). Effect of omega-3 fatty acids on the telomere length: A mini meta-analysis of clinical trials. *Biomolecular Concepts*, 13(1), 25-33.

71. Ng, G. Y.-Q., Hande, V., Ong, M. H., Wong, B. W.-X., Loh, Z. W.-L., Ho, W. D., Handison, L. B., Tan, I. M.-S. P., Fann, D. Y., Arumugam, T. V. (2022). Effects of dietary interventions on telomere dynamics. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 503472.

72. Ogłuszka, M., Lipiński, P., Starzyński, R. R. (2022). Effect of Omega-3 Fatty Acids on Telomeres—Are They the Elixir of Youth? *Nutrients,* 14(18), 3723.

73. Ocañas, S. R., Pham, K. D., Cox, J. E., Keck, A. W., Ko, S., Ampadu, F. A., Porter, H. L., Ansere, V. A., Kulpa, A., Kellogg, C. M. (2023). Microglial senescence contributes to female-biased neuroinflammation in the aging mouse hippocampus: implications for Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation,* 20(1), 188.

74. Gasperini, C., Tuntevski, K., Beatini, S., Pelizzoli, R., Lo Van, A., Mangoni, D., Cossu, R. M., Pascarella, G., Bianchini, P., Bielefeld, P. (2023). Piwil2 (Mili) sustains neurogenesis and prevents cellular senescence in the postnatal hippocampus. The *Embo Reports*, 24(2), e53801.

75. Leggio, L., L'Episcopo, F., Magri, A., Ulloa-Navas, M. J., Paterno, G., Vivarelli, S., Bastos, C. A. P., Tirolo, C., Testa, N., Caniglia, S., Risiglione, P., Pappalardo, F., Serra, A., Garcia-Tarraga, P., Faria, N., Powell, J. J., Peruzzotti-Jametti, L., Pluchino, S., Garcia-Verdugo, J. M., Messina, A., Marchetti, B., Iraci, N. (2022). Small Extracellular Vesicles Secreted by Nigrostriatal Astrocytes Rescue Cell Death and Preserve Mitochondrial Function in Parkinson's Disease. *Advanced Healthcare Materials*, 11(20), e2201203.

76. Matias, I., Diniz, L. P., Damico, I. V., Araujo, A. P. B., Neves, L. d. S., Vargas, G., Leite, R. E., Suemoto, C. K., Nitrini, R., Jacob-Filho, W. (2022). Loss of Lamin-B1 and defective nuclear morphology are hallmarks of astrocyte senescence in vitro and in the aging human hippocampus. *Aging Cell,* 21(1), e13521.

77. Maejima, H., Kanemura, N., Kokubun, T., Murata, K., Takayanagi, K. (2018). Exercise enhances cognitive function and neurotrophin expression in the hippocampus accompanied by changes in epigenetic programming in senescence-accelerated mice. *Neuroscience letters*, 665, 67-73.

78. Li, X., Inoue, T., Hayashi, M., Maejima, H. (2019). Exercise enhances the expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus accompanied by epigenetic alterations in senescence-accelerated mice prone 8. *Neuroscience letters,* 706, 176-181.

79. Li, Q., Zeng, J., Su, M., He, Y., Zhu, B. (2018). Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model via upregulating the expression of SIRT1. *Brain Research Bulletin,* 137, 311-318.

80. Kumar, A., Foster, T. C. (2019). Alteration in NMDA receptor mediated glutamatergic neurotransmission in the hippocampus during senescence. *Neurochemical research,* 44, 38-48.

81. Jang, Y., Kwon, I., Cosio-Lima, L., Wirth, C., Vinci, D. M., Lee, Y. (2019). Endurance Exercise Prevents Metabolic Distress-induced Senescence in the Hippocampus. *Medicine and science in sports and exercise,* 51(10), 2012-2024.

82. Igarashi, K., Takagi, M., Fukushima, Y. (2022). The Effects of Matcha and Decaffeinated Matcha on Learning, Memory and Proteomics of Hippocampus in Senescence-Accelerated (SAMP8) Mice. *Nutrients,* 14(6), 1197.

83. Hoshino, K., Uchinami, Y., Uchida, Y., Saito, H., Morimoto, Y. (2021). Interleukin-1β modulates synaptic transmission and synaptic plasticity during the acute phase of sepsis in the senescence-accelerated mouse hippocampus. *Frontiers in aging neuroscience,* 13, 637703.

84. Davis, J. A., Paul, J. R., Mokashi, M. V., Yates, S. A., Mount, D. J., Munir, H. A., Goode, L. K., Young, M. E., Allison, D. B., Gamble, K. L. (2022). Circadian disruption of hippocampus in an early senescence male mouse model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior,* 217, 173388.

85. Azuma, K., Toyama, T., Katano, M., Kajimoto, K., Hayashi, S., Suzuki, A., Tsugane, H., Iinuma, M., Kubo, K.-y. (2018). Yokukansan ameliorates hippocampus-dependent learning impairment in senescence-accelerated mouse. *Biological and Pharmaceutical Bulletin,* 41(10), 1593-1599.

86. Zhu, J., Mu, X., Zeng, J., Xu, C., Liu, J., Zhang, M., Li, C., Chen, J., Li, T., Wang, Y. (2014). Ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment and hippocampus senescence in a rat model of D-galactose-induced aging. *Plos One,* 9(6), e101291.

87. Zhou, C.-l., Zhao, L., Shi, H.-y., Liu, J.-w., Shi, J.-w., Kan, B.-h., Li, Z., Yu, J.-c., Han, J.-x. (2018). Combined acupuncture and HuangDiSan treatment affects behavior and synaptophysin levels in the hippocampus of senescence-accelerated mouse prone 8 after neural stem cell transplantation. *Neural Regeneration Research,* 13(3), 541.

88. Kovalska, M., Hnilicova, P., Kalenska, D., Adamkov, M., Kovalska, L., Lehotsky, J. (2023). Alzheimer's Disease-like Pathological Features in the Dorsal Hippocampus of Wild-Type Rats Subjected to Methionine-Diet-Evoked Mild Hyperhomocysteinaemia. *Cells,* 12(16), 2087.

89. Chaaya, R., Steele, J. R., Oliver, B. G., Chen, H., Machaalani, R. (2023). Effects of e-vapour and high-fat diet on the immunohistochemical staining of nicotinic acetylcholine receptors, apoptosis, microglia and astrocytes in the adult male mouse hippocampus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 102303.

90. Liu, X., Li, X., Zhang, D., Lin, T., Li, S. (2023). Effects of different temperatures and diets on nutritional and bio-functional components in the juvenile lined seahorse (Hippocampus erectus). *Journal of the World Aquaculture Society*.

91. Bayat, A.-H., Eskandari, N., Sani, M., Fotouhi, F., Shenasandeh, Z., Saeidikhoo, S., Rohani, R., Sabbagh Alvani, M., Mafi Balani, M., Eskandarian Boroujeni, M. (2023). Anti-inflammatory and antioxidative effects of elderberry diet in the rat model of seizure: a behavioral and histological investigation on the hippocampus. *Toxicology Research*, 12(5), 783-795.

92. Atak, S., Boye, A., Peciña, S., Liu, Z.-X. (2023). High-fat-sugar diet is associated with impaired hippocampus-dependent memory in humans. *Physiology & Behavior*, 268, 114225.

93. Zhu, J. H., Mu, X. Y., Zeng, J., Xu, C. Y., Liu, J., Zhang, M. S., Li, C. P., Chen, J., Li, T. Y., Wang, Y. P. (2014). Ginsenoside Rg1 Prevents Cognitive Impairment and Hippocampus Senescence in a Rat Model of D-Galactose-Induced Aging. *Plos One*, 9(6).

94. Gregory, S., Pullen, H., Ritchie, C. W., Shannon, O. M., Stevenson, E. J., Muniz-Terrera, G. (2023). Mediterranean diet and structural neuroimaging biomarkers of Alzheimer's and cerebrovascular disease: A systematic review. *Experimental Gerontology*, 172, 112065.

95. Radd-Vagenas, S., Duffy, S. L., Naismith, S. L., Brew, B. J., Flood, V. M., Singh, M. A. F. (2018). Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 107(3), 389-404.

96. Novelli, E., Diniz, Y., Galhardi, C., Ebaid, G., Rodrigues, H., Mani, F., Fernandes, A. A. H., Cicogna, A. C., Novelli Filho, J. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111-119.

97. Malafaia, A. B., Nassif, P. A. N., Ribas, C. A. P. M., Ariede, B. L., Sue, K. N., Cruz, M. A. (2013). Obesity induction with high fat sucrose in rats.. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 26, 17-21.

98. Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103-1111.

99. Harma, M., Erel, O. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Medical Weekly*, 133(4142), 563-566.

100. Arunachalam, R., Reshma, A. P., Rajeev, V., Kurra, S. B., Prince, M. R. J., Syam, N. (2015). Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine–a valuable indicator for oxidative DNA damage in periodontal disease. *The Saudi Journal for Dental Research*, 6(1), 15-20.

101. Lin, J., Smith, D. L., Esteves, K., Drury, S. (2019). Telomere length measurement by qPCR–Summary of critical factors and recommendations for assay design. *Psychoneuroendocrinology*, 99, 271-278.

102. Cawthon, R. M. (2002). Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research*, 30(10), e47-e47.

103. Wagner, K.-H., Cameron-Smith, D., Wessner, B., Franzke, B. (2016). Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients*, 8(6), 338.

104. Bland, J. S. (2018). Age as a modifiable risk factor for chronic disease. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 17(4), 16.

105. Öksüzokyar, M. M., Eryiğit, S. Ç., Düzen, K. Ö., Mergen, B. E., Sökmen, Ü. N., Serdal, Ö. (2016). Biyolojik yaşlanma nedenleri ve etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* 4(1).

106. Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., Barbagallo, M. (2021). Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*, 13(6), 2028.

107. Khalil, M., Shanmugam, H., Abdallah, H., John Britto, J. S., Galerati, I., Gómez-Ambrosi, J., Frühbeck, G., Portincasa, P. (2022). The potential of the Mediterranean diet to improve mitochondrial function in experimental models of obesity and metabolic syndrome. *Nutrients*, 14(15), 3112.

108. Estruch, R., Ros, E. (2020). The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(3), 315-327.

109. Yalcin, E., Yenicag, R., Dedebayraktar, D., Rakicioglu, N. (2018). The effects of adherence to mediterranean diet assessed by predimed on anthropometric measurements in turkish adults. *Clinical Nutrition*, 37, S118.

110. St-Amand, R., Ngo Sock, É. T., Quinn, S., Lavoie, J.-M., St-Pierre, D. H. (2020). Two weeks of western diet disrupts liver molecular markers of cholesterol metabolism in rats. *Lipids in Health and Disease*, 19, 1-11.

111. Haygert, P., Roversi, K., Milanesi, L. H., Maurer, L. H., Camponogara, C., Duarte, T., Barcelos, R. C. S., Emanuelli, T., Oliveira, S. M., Duarte, M. M. M. F. (2018). Can the dietary fat type facilitate memory impairments in adulthood? A comparative study between Mediterranean and Western-based diet in rats. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, 59, 104-113.

112. Mashmoul, M., Azlan, A., Yusof, B. N. M., Khaza'ai, H., Mohtarrudin, N., Boroushaki, M. T. (2014). Effects of saffron extract and crocin on anthropometrical, nutritional and lipid profile parameters of rats fed a high fat diet. *Journal of Functional Foods*, 8, 180-187.

113. Pérez-Corredor, P., Gutiérrez-Vargas, J., Ciro-Ramírez, L., Balcazar, N., Cardona-Gómez, G. (2022). High fructose diet-induced obesity worsens post-ischemic brain injury in the hippocampus of female rats. *Nutritional Neuroscience,* 25(1), 122-136.

114. Panchal, S. K., Poudyal, H., Waanders, J., Brown, L. (2012). Coffee extract attenuates changes in cardiovascular and hepatic structure and function without decreasing obesity in high-carbohydrate, high-fat diet-fed male rats. *The Journal of nutrition*, 142(4), 690-697.

115. Cho, A.-S., Jeon, S.-M., Kim, M.-J., Yeo, J., Seo, K.-I., Choi, M.-S., Lee, M.-K. (2010). Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food And Chemical Toxicology*, 48(3), 937-943.

116. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 757-772.

117. Górska, P., Górna, I., Przysławski, J. (2020). Mediterranean diet and oxidative stress. *Nutrition and Food Science*, 51(4), 677-689.

118. Gholamhosseinian, A., Abbasalipourkabir, R., Ziamajidi, N., Sayadi, M., Sayadi, K. (2020). The anti-inflammatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids dramatically decreases by iron in the hippocampus of diabetic rats. *Life Sciences*, 245, 117393.

119. Heshmati, J., Morvaridzadeh, M., Maroufizadeh, S., Akbari, A., Yavari, M., Amirinejad, A., Maleki-Hajiagha, A., Sepidarkish, M. (2019). Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological Research*, 149, 104462.

120. Shoura, S. M. S., Naghsh, N., Moslemi, E., Kavyani, Z., Moridpour, A. H., Musazadeh, V., Dehghan, P. (2022). Can resveratrol supplementation affect biomarkers of inflammation and oxidative stress? An umbrella meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 99, 105360.

121. Del Rio, D., Stewart, A. J., Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316-328.

122. Yin, H., Xu, L., Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111(10), 5944-5972.

123. Park, H. R., Park, M., Choi, J., Park, K.-Y., Chung, H. Y., Lee, J. (2010). A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience Letters*, 482(3), 235-239.

124. Maciejczyk, M., Żebrowska, E., Zalewska, A., Chabowski, A. (2018). Redox balance, antioxidant defense, and oxidative damage in the hypothalamus and cerebral cortex of rats with high fat diet-induced insulin resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.

125. Karagöz, M. F., Nilüfer, A. (2018). Diyet Yağlarının Alzheimer Hastalığı Patolojisi Üzerine Potansiyel Koruyucu Etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 141-149.

126. Pooya, S., Jalali, M. D., Jazayery, A. D., Saedisomeolia, A., Eshraghian, M. R., Toorang, F. (2010). The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 20(5), 326-331.

127. Falade, A. O., Oboh, G., Ademiluyi, A. O., Odubanjo, O. V. (2015). Consumption of thermally oxidized palm oil diets alters biochemical indices in rats. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences,* 4(2), 150-156.

128. Billingsley, H. E., Carbone, S. (2018). The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the Predimed. *Nutrition & Diabetes,* 8(1), 13.

129. Makni, M., Sefi, M., Garoui, E. M., Fetoui, H., Boudawara, T., Zeghal, N. (2011). Dietary polyunsaturated fatty acid prevents hyperlipidemia and hepatic oxidant status in pregnant diabetic rats and their macrosomic offspring. *Journal of Diabetes and its Complications,* 25(4), 267-274.

130. Moraes-Souza, R., Vesentini, G., Paula, V. G., Sinzato, Y. K., Soares, T., Gelaleti, R. B., Volpato, G. T., Damasceno, D. C. (2021). Oxidative stress profile of mothers and their offspring after maternal consumption of high-fat diet in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity,* 2021.

131. Besler, H. T. (1996). n-3 Yağ Asitleri İle Beslenen Farelerin Membran Lipit Peroksidasyonlarının Değerlendirilmesi ve Vitamin E Suplementasyonunun Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi,* 25(2), 29-33.

132. Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The Faseb Journal,* 17(10), 1195-1214.

133. Burçak, G., Andican, G. (2004). Oksidatif dna hasari ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi,* 35(4).

134. Al-Aubaidy, H. A., Dayan, A., Deseo, M. A., Itsiopoulos, C., Jamil, D., Hadi, N. R., Thomas, C. J. (2021). Twelve-week mediterranean diet intervention increases citrus bioflavonoid levels and reduces inflammation in people with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients,* 13(4), 1133.

135. Cioffi, F., Senese, R., Lasala, P., Ziello, A., Mazzoli, A., Crescenzo, R., Liverini, G., Lanni, A., Goglia, F., Iossa, S. (2017). Fructose-rich diet affects mitochondrial DNA damage and repair in rats. *Nutrients,* 9(4), 323.

136. Crescenzo, R., Bianco, F., Falcone, I., Coppola, P., Liverini, G., Iossa, S. (2013). Increased hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose. *European Journal of Nutrition,* 52, 537-545.

137. Luisi, M. L. E., Lucarini, L., Biffi, B., Rafanelli, E., Pietramellara, G., Durante, M., Vidali, S., Provensi, G., Madiai, S., Gheri, C. F. (2019). Effect of Mediterranean diet enriched in high quality extra virgin olive oil on oxidative stress, inflammation and gut microbiota in obese and normal weight adult subjects. *Frontiers in Pharmacology,* 10, 1366.

138. Urquiaga, I., Strobel, P., Perez, D., Martinez, C., Cuevas, A., Castillo, O., Marshall, G., Rozowski, J., Leighton, F. (2010). Mediterranean diet and red wine protect against oxidative damage in young volunteers. *Atherosclerosis,* 211(2), 694-699.

139. Kim, H. S., Ye, S.-K., Cho, I. H., Jung, J. E., Kim, D.-H., Choi, S., Kim, Y.-S., Park, C.-G., Kim, T.-Y., Lee, J. W. (2006). 8-hydroxydeoxyguanosine suppresses NO production and COX-2 activity via Rac1/STATs signaling in LPS-induced brain microglia. *Free Radical Biology and Medicine,* 41(9), 1392-1403.

140. Choi, S., Choi, H.-H., Lee, S.-H., Ko, S.-H., You, H.-J., Ye, S.-K., Chung, M.-H. (2007). Anti-inflammatory effects of 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine on lipopolysaccharide-induced inflammation via Rac suppression in Balb/c mice. *Free Radical Biology and Medicine,* 43(12), 1594-1603.

141. Morgese, M. G., Schiavone, S., Bove, M., Colia, A. L., Dimonte, S., Tucci, P., Trabace, L. (2021). N-3 PUFA prevent oxidative stress in a rat model of beta-amyloid-induced toxicity. *Pharmaceuticals,* 14(4), 339.

142. de Gonzalo-Calvo, D., Neitzert, K., Fernández, M., Vega-Naredo, I., Caballero, B., García-Macía, M., Suárez, F. M., Rodríguez-Colunga, M. J., Solano, J. J., Coto-Montes, A. (2010). Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF-α and IL-6 as possible biomarkers. *Free Radical Biology and Medicine,* 49(5), 733-737.

143. Gil-Cardoso, K., Ginés, I., Pinent, M., Ardévol, A., Terra, X., Blay, M. (2017). A cafeteria diet triggers intestinal inflammation and oxidative stress in obese rats. *British Journal of Nutrition,* 117(2), 218-229.

144. Soeatmadji, D. W. (2007). Effects of high-carbohydrate and high fat diet on formation of foam cells and expression of TNF-alpha in Rattus novergicus. *Acta Medica Indonesiana,* 39(3), 119-123.

145. Mazzoli, A., Crescenzo, R., Cigliano, L., Spagnuolo, M. S., Cancelliere, R., Gatto, C., Iossa, S. (2019). Early hepatic oxidative stress and mitochondrial changes following western diet in middle aged rats. *Nutrients,* 11(11), 2670.

146. Sureda, A., Bibiloni, M. d. M., Julibert, A., Bouzas, C., Argelich, E., Llompart, I., Pons, A., Tur, J. A. (2018). Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. *Nutrients,* 10(1), 62.

147. De Groote, D., Van Belleghem, K., Devière, J., Van Brussel, W., Mukaneza, A., Amininejad, L. (2012). Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Annals of Nutrition and Metabolism,* 61(1), 15-24.

148. Sebai, H., Sani, M., Yacoubi, M. T., Aouani, E., Ghanem-Boughanmi, N., Ben-Attia, M. (2010). Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety,* 73(5), 1078-1083.

149. Castro-Barquero, S., Lamuela-Raventós, R. M., Doménech, M., Estruch, R. (2018). Relationship between Mediterranean dietary polyphenol intake and obesity. *Nutrients,* 10(10), 1523.

150. Morvaridzadeh, M., Cohen, A. A., Heshmati, J., Alami, M., Berrougui, H., Zoubdane, N., Pizarro, A. B., Abdelouahed, K. (2023). Effect of extra virgin olive oil on anthropometric indices, inflammatory and cardiometabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of nutrition*.

151. Nani, A., Murtaza, B., Sayed Khan, A., Khan, N. A., Hichami, A. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory potential of polyphenols contained in Mediterranean diet in obesity: Molecular mechanisms. *Molecules*, 26(4), 985.

152. Renu, K., Subramaniam, M. D., Chakraborty, R., Myakala, H., Iyer, M., Bharathi, G., Siva, K., Vellingiri, B., Gopalakrishnan, A. V. (2020). The role of Interleukin-4 in COVID-19 associated male infertility–A hypothesis. *Journal Of Reproductive Immunology*, 142, 103213.

153. Rutz, S., Ouyang, W. (2016). Regulation of interleukin-10 expression. *Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases*, 89-116.

154. Shin, P.-K., Park, S.-J., Kim, M. S., Kwon, D. Y., Kim, M. J., Kim, K., Chun, S., Lee, H.-J., Choi, S.-W. (2020). A traditional Korean diet with a low dietary inflammatory index increases anti-inflammatory IL-10 and decreases pro-inflammatory NF-κB in a small dietary intervention study. *Nutrients*, 12(8), 2468.

155. Myles, I. A., Pincus, N. B., Fontecilla, N. M., Datta, S. K. (2014). Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity. *Plos One*, 9(1), e87181.

156. Andersen, V., Egeberg, R., Tjønneland, A., Vogel, U. (2012). Interaction between interleukin-10 (IL-10) polymorphisms and dietary fibre in relation to risk of colorectal cancer in a Danish case-cohort study. *Bmc Cancer*, 12, 1-9.

157. Shivappa, N., Wirth, M. D., Hurley, T. G., Hebert, J. R. (2017). Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(4).

158. Vera, E., Blasco, M. A. (2012). Beyond average: potential for measurement of short telomeres. *Aging (Albany NY)*, 4(6), 379.

159. Freitas-Simoes, T.-M., Ros, E., Sala-Vila, A. (2016). Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism*, 65(4), 406-415.

160. Rafie, N., Golpour Hamedani, S., Barak, F., Safavi, S. M., Miraghajani, M. (2017). Dietary patterns, food groups and telomere length: a systematic review of current studies. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 151-158.

161. Lee, J., Jun, N., Yoon, D., Shin, C., Baik, I. (2015). Association between dietary patterns in the remote past and telomere length. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(9), 1048-1052.

162. O'Callaghan, N. J., Toden, S., Bird, A. R., Topping, D. L., Fenech, M., Conlon, M. A. (2012). Colonocyte telomere shortening is greater with dietary red meat than white meat and is attenuated by resistant starch. *Clinical Nutrition,* 31(1), 60-64.

163. Tucker, L. A. (2018). Dietary fiber and telomere length in 5674 US adults: an NHANES study of biological aging. *Nutrients,* 10(4), 400.

164. Sun, X., Cui, Y., Su, Y., Gao, Z., Diao, X., Li, J., Zhu, X., Li, D., Li, Z., Wang, C. (2021). Dietary fiber ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal barrier function damage in piglets by modulation of intestinal microbiome. *Msystems,* 6(2), 10.1128/msystems. 01374-01320.

165. Bailey, M. A., Thompson, S. V., Mysonhimer, A. R., Bennett, J. N., Vanhie, J. J., De Lisio, M., Burd, N. A., Khan, N. A., Holscher, H. D. (2023). Dietary fiber intake and fecal short-chain fatty acid concentrations are associated with lower plasma lipopolysaccharide-binding protein and inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology,* 324(5), G369-G377.

166. Wellington, M. O., Hamonic, K., Krone, J. E., Htoo, J. K., Van Kessel, A. G., Columbus, D. A. (2020). Effect of dietary fiber and threonine content on intestinal barrier function in pigs challenged with either systemic E. coli lipopolysaccharide or enteric Salmonella Typhimurium. *Journal of Animal Science and Biotechnology,* 11(1), 1-12.

167. Heiss, C., Jahn, S., Taylor, M., Real, W. M., Angeli, F. S., Wong, M. L., Amabile, N., Prasad, M., Rassaf, T., Ottaviani, J. I. (2010). Improvement of endothelial function with dietary flavanols is associated with mobilization of circulating angiogenic cells in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology,* 56(3), 218-224.

168. da Luz, P. L., Tanaka, L., Brum, P. C., Dourado, P. M. M., Favarato, D., Krieger, J. E., Laurindo, F. R. M. (2012). Red wine and equivalent oral pharmacological doses of resveratrol delay vascular aging but do not extend life span in rats. *Atherosclerosis,* 224(1), 136-142.

169. Le Couteur, D. G., Solon-Biet, S., Cogger, V. C., Mitchell, S. J., Senior, A., de Cabo, R., Raubenheimer, D., Simpson, S. J. (2016). The impact of low-protein high-carbohydrate diets on aging and lifespan. *Cellular and Molecular Life Sciences,* 73, 1237-1252.

170. Solon-Biet, S. M., McMahon, A. C., Ballard, J. W. O., Ruohonen, K., Wu, L. E., Cogger, V. C., Warren, A., Huang, X., Pichaud, N., Melvin, R. G. (2014). The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell metabolism,* 19(3), 418-430.

171. Gokarn, R., Solon-Biet, S., Youngson, N. A., Wahl, D., Cogger, V. C., McMahon, A. C., Cooney, G. J., Ballard, J. W. O., Raubenheimer, D., Morris, M. J. (2018). The relationship between dietary macronutrients and hepatic telomere length in aging mice. *The Journals of Gerontology: Series A,* 73(4), 446-449.

172. Varela-Lopez, A., Pérez-López, M. P., Ramirez-Tortosa, C. L., Battino, M., Granados-Principal, S., del Carmen Ramirez-Tortosa, M., Ochoa, J. J., Vera-Ramirez, L., Giampieri, F., Quiles, J. L. (2018). Gene pathways associated with mitochondrial function, oxidative stress and telomere length are differentially expressed in the liver of rats fed lifelong on virgin olive, sunflower or fish oils. *The Journal Of Nutritional Biochemistry,* 52, 36-44.

173. Kiecolt-Glaser, J. K., Epel, E. S., Belury, M. A., Andridge, R., Lin, J., Glaser, R., Malarkey, W. B., Hwang, B. S., Blackburn, E. (2013). Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial. *Brain, Behavior, And Immunity,* 28, 16-24.

174. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal Of Surgery,* 88, 105906.

175. Khan, S. U., Lone, A. N., Khan, M. S., Virani, S. S., Blumenthal, R. S., Nasir, K., Miller, M., Michos, E. D., Ballantyne, C. M., Boden, W. E. (2021). Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine,* 38.

176. Antonini, J. M., Kodali, V., Meighan, T. G., Roach, K. A., Roberts, J. R., Salmen, R., Boyce, G. R., Zeidler-Erdely, P. C., Kashon, M., Erdely, A. (2019). Effect of age, high-fat diet, and rat strain on serum biomarkers and telomere length and global DNA methylation in peripheral blood mononuclear cells. *Scientific reports,* 9(1), 1996.

177. Burchfield, J. G., Kebede, M. A., Meoli, C. C., Stöckli, J., Whitworth, P. T., Wright, A. L., Hoffman, N. J., Minard, A. Y., Ma, X., Krycer, J. R. (2018). High dietary fat and sucrose result in an extensive and time-dependent deterioration in health of multiple physiological systems in mice. *Journal of biological chemistry,* 293(15), 5731-5745.

178. Madabhushi, R., Pan, L., Tsai, L.-H. (2014). DNA damage and its links to neurodegeneration. *Neuron,* 83(2), 266-282.

179. Nacarelli, T., Lau, L., Fukumoto, T., Zundell, J., Fatkhutdinov, N., Wu, S., Aird, K. M., Iwasaki, O., Kossenkov, A. V., Schultz, D. (2019). NAD+ metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome. *Nature cell biology,* 21(3), 397-407.

180. İzci, Y., Erbaş, Y. C. (2015). Hipokampus: yapısı ve fonksiyonları. *Türk Nöroşirürji Dergisi,* 25(3), 287-295.

181. Stangl, D., Thuret, S. (2009). Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. *Genes and Nutrition,* 4, 271-282.

182. de Castro, U. G. M., dos Santos, R. A. S. A. S., Silva, M. E., De Lima, W. G., Campagnole-Santos, M. J., Alzamora, A. C. (2013). Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids in Health and Disease,* 12, 1-11.

183. Rendeiro, C., Masnik, A. M., Mun, J. G., Du, K., Clark, D., Dilger, R. N., Dilger, A. C., Rhodes, J. S. (2015). Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Scientific Reports,* 5(1), 9589.

184. Robison, L. S., Albert, N. M., Camargo, L. A., Anderson, B. M., Salinero, A. E., Riccio, D. A., Abi-Ghanem, C., Gannon, O. J., Zuloaga, K. L. (2020). High-fat diet-induced obesity causes sex-specific deficits in adult hippocampal neurogenesis in mice. *Eneuro,* 7(1).

185. Zhang, X., Huang, G., Liu, H., Chang, H., Wilson, J. X. (2012). Folic acid enhances Notch signaling, hippocampal neurogenesis, and cognitive function in a rat model of cerebral ischemia. *Nutritional Neuroscience,* 15(2), 55-61.

186. Srinivas, V., Varma, S., Kona, S. R., Ibrahim, A., Duttaroy, A. K., Basak, S. (2023). Dietary omega-3 fatty acid deficiency from pre-pregnancy to lactation affects expression of genes involved in hippocampal neurogenesis of the offspring. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids,* 191, 102566.

187. Sarubbo, F., Moranta, D., Pani, G. (2018). Dietary polyphenols and neurogenesis: Molecular interactions and implication for brain ageing and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 90, 456-470.

188. Kumar, V., Pandey, A., Jahan, S., Shukla, R. K., Kumar, D., Srivastava, A., Singh, S., Rajpurohit, C. S., Yadav, S., Khanna, V. K. (2016). Differential responses of Trans-Resveratrol on proliferation of neural progenitor cells and aged rat hippocampal neurogenesis. *Scientific reports,* 6(1), 28142.

189. Jacka, F. N., Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P., Butterworth, P. (2015). Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *Bmc Medicine,* 13(1), 1-8.

190. Nilsonne, G., Tamm, S., Månsson, K. N., Åkerstedt, T., Lekander, M. (2015). Leukocyte telomere length and hippocampus volume: a meta-analysis. *F1000 Research,* 4.

191. Jacobs, E. G., Epel, E. S., Lin, J., Blackburn, E. H., Rasgon, N. L. (2014). Relationship between leukocyte telomere length, telomerase activity, and hippocampal volume in early aging. *Jama Neurology,* 71(7), 921-923.

192. Wikgren, M., Karlsson, T., Lind, J., Nilbrink, T., Hultdin, J., Sleegers, K., Van Broeckhoven, C., Roos, G., Nilsson, L.-G., Nyberg, L. (2012). Longer leukocyte telomere length is associated with smaller hippocampal volume among non-demented APOE ε3/ε3 subjects. *Plos One,* 7(4), e34292.

193. Zhang, J., Rane, G., Dai, X., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., Samy, R. P., Lai, M. K. P., Kappei, D., Kumar, A. P., Sethi, G. (2016). Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing research reviews,* 25, 55-69.

194. Nassour, J., Przetocka, S., Karlseder, J. (2023). Telomeres as hotspots for innate immunity and inflammation. *DNA repair,* 103591.

195. Sen, A., Marsche, G., Freudenberger, P., Schallert, M., Toeglhofer, A. M., Nagl, C., Schmidt, R., Launer, L. J., Schmidt, H. (2014). Association between higher plasma lutein, zeaxanthin, and vitamin C concentrations and longer telomere length: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 222-229.

196. Salpea, K. D., Talmud, P. J., Cooper, J. A., Maubaret, C. G., Stephens, J. W., Abelak, K., Humphries, S. E. (2010). Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*, 209(1), 42-50.

197. Reichert, S., Stier, A. (2017). Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A review. *Biology Letters*, 13(12), 20170463.

198. Ma, D., Zhu, W., Hu, S., Yu, X., Yang, Y. (2013). Association between oxidative stress and telomere length in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Journal of endocrinological investigation*, 36, 1032-1037.

199. Abou-Elela, D. H., El-Edel, R. H., Shalaby, A. S., Fouaad, M. A., Sonbol, A. A. (2020). Telomere length and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as markers for early prediction of Alzheimer disease. *Indian Journal of Psychiatry*, 62(6), 678.

200. Fernández de la Puente, M., Hernández-Alonso, P., Canudas, S., Marti, A., Fitó, M., Razquin, C., Salas-Salvadó, J. (2021). Modulation of Telomere Length by Mediterranean Diet, Caloric Restriction, and Exercise: Results from Predimed-Plus Study. *Antioxidants*, 10(10), 1596.

201. Chiriacò, M., Georgiopoulos, G., Duranti, E., Antonioli, L., Puxeddu, I., Nannipieri, M., Rosada, J., Blandizzi, C., Taddei, S., Virdis, A. (2019). Inflammation and vascular ageing: from telomeres to novel emerging mechanisms. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, 26, 321-329.

202. Martínez-González, K., Islas-Hernández, A., Martínez-Ezquerro, J. D., Bermúdez-Rattoni, F., Garcia-delaTorre, P. (2020). Telomere length and oxidative stress variations in a murine model of Alzheimer's disease progression. *European Journal of Neuroscience*, 52(12), 4863-4874.

203. Armstrong, E., Boonekamp, J. (2023). Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A meta-analysis. *Ageing research reviews*, 101854.

204. Mehta, P., Machado, P. M., Gupta, L. (2021). Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry. *Rheumatology International*, 41(6), 1021-1036.

205. Yadav, S., Maurya, P. K. (2022). Correlation between telomere length and biomarkers of oxidative stress in human aging. *Rejuvenation Research*, 25(1), 25-29.

206. Boccardi, V., Esposito, A., Rizzo, M. R., Marfella, R., Barbieri, M., Paolisso, G. (2013). Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *Plos One*, 8(4), e62781.

207. Maekawa, T., Liu, B., Nakai, D., Yoshida, K., Nakamura, K.-i., Yasukawa, M., Koike, M., Takubo, K., Chatton, B., Ishikawa, F. (2018). ATF7 mediates TNF-α–induced telomere shortening. *Nucleic acids research,* 46(9), 4487-4504.

208. Schmidt, J. C., Zaug, A. J., Cech, T. R. (2016). Live cell imaging reveals the dynamics of telomerase recruitment to telomeres. *Cell,* 166(5), 1188-1197. e1189.

209. Qi, M., Yu, J., Ping, F., Xu, L., Li, W., Zhang, H., Li, Y. (2023). Tumor necrosis factor-alpha mediates the negative association between telomere length and kidney dysfunction. *International Journal of Medical Sciences,* 20(12), 1592.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

KURUL KARARI

KARAR NO: 2021/53	**Proje KABUL NO:** 2021-53	**KARAR TARIHI**: 09.12.2021

"Akdeniz Diyeti ve Batı Tarzı Diyet Modellerinin Ratlarda Telomer Uzunluğu, Biyokimyasal Parametreler ve Hipokampus Üzerine Etkisi"

YÜRÜTÜCÜ	TC:
E-POSTA	MOBİL TEL: .....
KURUM Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	İÇ HAT TEL NO:

- Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırıcılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını,
- Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,
- Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneysel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak her türlü değişiklikler için HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmaları durduracağını,
- Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYEK'e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYEK'e bildireceğini. Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyuşmayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.

EK-2. Rat Yemlerinin İçerikleri

Product #	**D12052701**		**D12052702**		**D12052705**	
	Control		**Mediterranean**		**Western**	
Ingredient	**gm**	**kcal**	**gm**	**kcal**	**gm**	**kcal**
Casein	133,56	534,24	133,56	534,24	133,56	534,24
L-Cystine	3	12	3	12	3	12
Corn Starch	310	1240	385	1540	165	660
Sucrose	120	480	62	248	200	800
Fructose	30	120	19	76	60	240
Cellulose, BW200	48	0	83	0	21	0
Corn Oil- n-6	120	1080	50	450	138	1242
Fish Oil n-3	12	108	25,00	225	3	27
Olive oil n-9	3	27	70,8	637,2		
Palm Oil	12	108	1	9	25	225
Mineral Mix	10	0	10	0	10	0
DicalciumPhosphate	13	0	13	0	13	0
Calcium Carbonate	5,50	0	5,50	0	5,50	0
Potassium Citrate	16,50	0	16,50	0	16,50	0
Vitamin Mix,V10001	10	40	10	40	10	40
Biotin	0	0	0,014	0	0,1	0
Choline Bitartrate	2	0	2	0	2	0
Cholesterol	0,9	8,1	0,3	2,7	1,95	17,55
Resveratrol	0	0	0,06	0	0	0
FD&C Red Dye #5	0	0	0,05	0	0	0
FD&C Yellow Dye #40	0,05	0	0	0	0	0
FD&C Blue Dye #1	0	0	0	0	0,05	0
Total	**849,51**	**3757,34**	**889,784**	**3774,14**	**807,66**	**3797,79**

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TİLEKLİ, Mehmet Mustafa

Uyruğu : T.C.

Eğitim	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet Tarihi**
Derece	Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik	Devam ediyor
Doktora	Okan Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik	2017
Yüksek	Arel Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik	2014
Lisans Lisans	Selçuk Üniversitesi/ Matematik	Devam ediyor
Lisans	Merkez Lisesi	2004
Lise		

İş Deneyimi

Yıl	**Yer**	**Görev**
2017-Devam ediyor	Ondokuzmayıs Üniversitesi	Öğretim Görevlisi
2014-2017	Özel FBM Tıp Merkezi	Diyetisyen

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Makaleler

1. Kabadayi, M., Mayda, M. H., Yilmaz, A. K., Karaduman, E., Bostanci, S. E., Karakas, F.,Yilmaz, C. (2022). Examination of Anthropometric Characteristics of Police Academy Students. International Journal of Morphology, 40(2).
2. Tilekli, M., Acar, N.(2023). Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitlerinin Telomer Uzunluğu Üzerine Etkisi: Kısa Bir Derleme. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(2), 802-808.

Bilimsel Toplantı ve Kongelerde Yayınlanan Bildiriler

1. Tilekli Mehmet Mustafa, Acar Tek Nilüfer (2022). Telomer Uzunluğunun Kronik Hastalıklar İle İlişkisi. 4. Uluslararası Tıp Bilimleri Ve Multidisipliner Yaklaşımlar Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7658355).

2. Tilekli Mehmet Mustafa, Acar Tek Nilüfer (2022). Kemik Mineral Yoğunluğunun Vücudun Enerji Harcaması Üzerine Etkisi. 4. Uluslararası Tıp Bilimleri Ve Multidisipliner Yaklaşımlar Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7658349).

Kitap Bölümleri

1. Geriatrik Psikiyatri, Bölüm adı: (Yaşlılarda Beslenme ve Yeme Bozuklukları) (2023)., TİLEKLİ MEHMET MUSTAFA, Nobel Akademik Yayıncılık, Editör: KABATAŞ YILDIZ Mükerrem, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 512, ISBN:978-625-427-223-3, Türkçe(Ders Kitabı), (Yayın No: 8259940).

2. Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış, Bölüm adı: (Popüler Diyetler-I: Yüksek Yağ İçeren Diyetler) (2022)., Ayer Çağla, Tilekli Mehmet Mustafa, Akbulut Gamze, Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, Editör:AKBULUT Gamze, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556783).

3. Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış, Bölüm adı: (Popüler Diyetler-Vı: Diğer Diyetler) (2022)., Ayer Çağla, Tilekli Mehmet Mustafa, Günel Zerin, Akbulut Gamze, Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, Editör:AKBULUT Gamze, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556801).

4. Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış, Bölüm adı: (Açlık Tokluk Fizyolojisi Ve Homeostatik Denge) (2022)., Tilekli Mehmet Mustafa, Akbulut Gamze, Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, Editör:AKBULUT Gamze, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556775.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...