

## Telomerler ve Psikolojik Stres: Psikopatolojilere Bakış

### Telomeres and Psychological Stress: Perspective on Psychopathologies

Güvem GÜMÜŞ AKAY<sup>ID</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜBAUM), Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM), Ankara, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Telomerler, kromozomların uçlarında bulunan ve moleküler saat gibi iş görerek hücrelerin çoğalma kapasitesini belirleyen özel DNA-protein kompleksleridir. Son araştırmalar, prenatal dönemden başlayarak insanın yaşamı boyunca maruz kaldığı stresin birçok hastalığın erken yaşta ortaya çıkmasına neden olduğuna ve bu süreçte telomerlerin olası araçlar olabileceklerine işaret etmektedir. Bu makalenin amacı, stres-telomer-hastalık üçlüsü arasındaki ilişkiyi ve telomer işlev bozukluğunun psikopatolojilerdeki olası rolünü güncel literatür bilgisi ışığında derlemektir.

**Yöntem:** Öyküsel bir derleme doğrultusunda, PubMed ve Web of Science veritabanları kullanılarak konu ile ilgili, başlangıçtan Ocak 2022'ye kadar yayımlanan tüm makale türlerini içerecek şekilde literatür taraması yapıldı. Tam metin ve İngilizce olarak erişilebilen makaleler, başlık/özet taramasından sonra, temel bulgular, hipotezi test etmek için kullanılan yöntemin uygulanabilirliği, kısıtlılıklar, sonuçların yorumlanması ve sonuçların alandaki etkileri bakımından değerlendirilerek toplam 73 kaynak seçildi.

**Bulgular:** İleri yaşta görülme sıklığı artan kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet gibi bazı kronik hastalıkların depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni gibi psikopatolojilerde genel topluma göre daha sık ve erken yaşta görülmesi bu bozuklukların birer erken yaşlanma sendromu olduğunu desteklemektedir. Literatürde bazı çelişkili sonuçlar mevcut olsa da bu hipotezle uyumlu biçimde, söz konusu psikopatolojilerde bildirilen kısalmış telomerler ve yaşam boyu maruz kalınan stresin bu süreçteki etkisi dikkat çekicidir.

**Sonuç:** Elde edilen bulguların çoğu olası bir ilişkiye işaret ediyor olsa da nedensellik hakkında fazla bilgi vermemektedir. Bu nedenle, psikolojik stres, kısalmış telomerler, erken yaşlanma ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik süreçlerin aydınlatılması önem taşımakta ve hücresel seviyede gerçekleştirilecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Erken yaşlanma, psikolojik stres, psikopatoloji, telomerler

#### ABSTRACT

**Introduction:** Telomeres are specialized DNA-protein complexes located at the ends of all chromosomes and act as a “molecular clock” to determine the replicative lifespan of the cells. Recent studies indicate that life-long exposure to stress, starting from the prenatal period, causes many diseases to emerge at an early age, and telomeres may be possible mediators in this process. This article aims to review the relationship between the stress-telomere-disease triad and the potential role of telomere dysfunction in psychopathologies in the light of current literature.

**Methods:** A literature examination was conducted along the lines of a narrative review. PubMed and Web of Science databases were used to identify all types of articles published from inception to January 2022. After the title/abstract search, articles available in full text and English were selected based on key findings, the applicability of the method used to test the hypothesis, limitations, interpretation of the results, and impact of the results in the field. A total of 73 records were included in this narrative review.

**Results:** The fact that some age-related chronic diseases, such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes, are seen more frequently and at an earlier age in certain psychopathologies including depression, bipolar disorder, and schizophrenia suggests that these disorders are premature ageing syndromes. Although there are some conflicting results in the literature, in line with this hypothesis, the presence of shortened telomeres reported in these psychopathologies and the impact of lifelong exposure to stress on this process are remarkable.

**Conclusion:** Many of the studies point to an association and do not tell much about the causality. Hence, the elucidation of the biological processes underlying the relationship between psychological stress, dysfunctional telomeres and complex, common age-related diseases, as well as psychiatric disorders is important and further studies are needed at the cellular level.

**Keywords:** Accelerated ageing, psychological stress, psychopathology, telomere

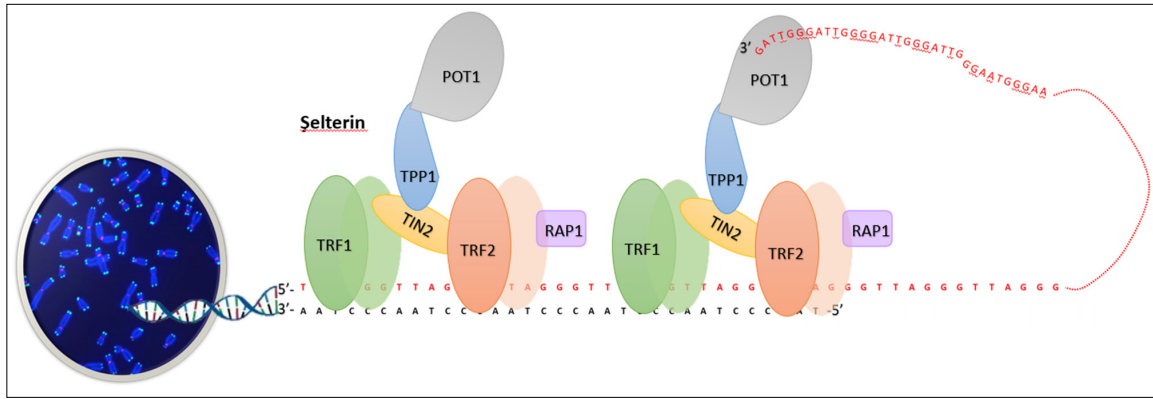
**Cite this article as:** Gümüş Akay G. Telomerler ve Psikolojik Stres: Psikopatolojilere Bakış. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:330–337.

## GİRİŞ

Telomerler, insan kromozomları gibi doğrusal kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA-protein kompleksleridir ve kromozomal stabiliteden sorumludur. Şekil 1'de gösterildiği gibi insan telomerleri, 'şelternin' adı verilen büyük bir protein kompleksi ile bağlı bulunan, ardışık (TTAGGG)<sub>n</sub> DNA tekrar dizilerinden oluşmaktadır (1). İnsan somatik hücrelerinde, telomerlerin uzunluğu yaklaşık 10-15 kilo bazdır (kb'dir) ve hücreler bölünmeye devam ettikçe uç-replikasyon problemi nedeniyle yaklaşık 50-300 baz çifti kısalmaktadır (Şekil 2A). Her hücre bölünmesinde telomerlerin bu şekilde kademeli olarak kısalması, genomik kararsızlığa ve hücre yaşlanmaya neden olmaktadır. Bu nedenle telomerler, hücrelerimizin replikatif ömrünü belirleyen 'moleküler saatler' olarak işlev görmektedir (2). İnsan hücrelerinin bölünmeye devam edebilmesi, söz

### Öne Çıkan Noktalar

- Telomer kısalması, stresin 'derimizden nüfuz etme' yollarından biri olabilir.
- Stres, kısa telomerler, yaşa-bağlı bozukluklar ve ölüm ile ilişkili gibi görünür.
- Bazı psikopatolojilerde kısalmış telomerler dikkat çekicidir.
- Çoğu çalışma bir ilişkiye işaret etmekte, nedensellik ile ilgili bilgi vermemektedir.



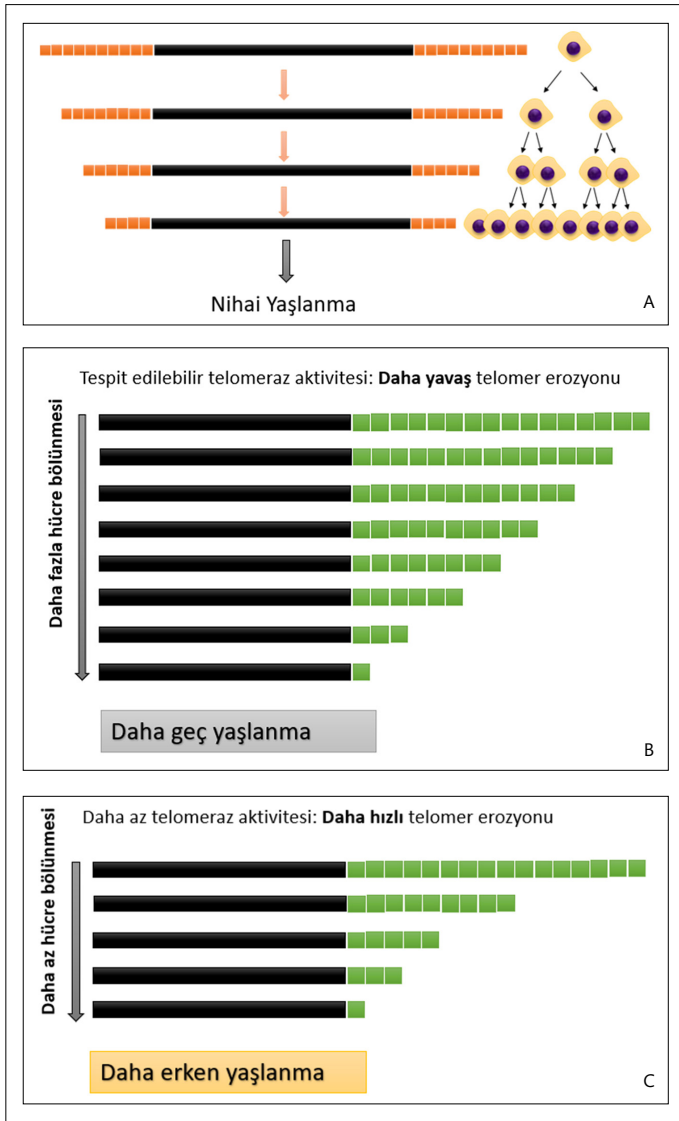
**Şekil 1.** İnsan telomerlerinin yapısı. Çift-zincirli ve tek-zincirli telomerik DNA'ya bağlı, altı alt birimden oluşan insan şelternin kompleksinin şematik gösterimi.

konusu telomer erozyonunun üstesinden gelecek mekanizmaları gerekli kılmaktadır. Özel bir ters transkriptaz olan telomeraz enzimi, telomerlerin sürdürülmesi için kullanılan en yaygın mekanizmayı oluşturmaktadır. Hücrelerde bol miktarda telomeraz enzimi söz konusu ise telomerlerin uzama ve kısalma süreçleri arasında bir denge söz konusudur. Bu hücrelerde ortalama telomer boyu (TB) sürdürülebilmede ve hücreler bölünmeye devam edebilmektedir. Bu nedenle TB, hücrelerin bölünme sayısı ve telomeraz aktivitesinin miktarı ile yakından ilişkilidir (2). İnsanlarda telomeraz aktivitesi çok sıkı kontrol altındadır. Sınırsız bölünmesi beklenen hücreler olan kök hücreler ve üreme hücreleri, yaşamları boyunca sürekli telomeraz aktivitesine sahiptir. Normal insan erişkin hücrelerinin çoğu ise düzenlenen ve sınırlı telomeraz aktivitesine sahiptir (2). Şekil 2B'de görüldüğü gibi eğer hücrelerde bir miktar telomeraz aktivitesi söz konusu ise hücrelerin bir süre sonra kısalma süreçlerini telafi edememeleri ve nihayetinde net telomer kısalmasının uzamaya baskın gelmesi nedeni ile hücre yaşlanmanın meydana gelmesi beklenir. Öte yandan, hücrelerde daha az telomeraz söz konusu ise, bu hücreler telomerik DNA'larını bir miktar telomeraz içeren hücrelere göre daha hızlı kaybeder ve daha erken yaşlanırlar (Şekil 2C). Bu durum normal insan vücudunun, yaşamımız boyunca doku yenilenmesini sağlamak üzere belirli kök hücre türlerine sahip olmaları bakımından oldukça önemlidir (3).

Telomer uzunluğu, çekirdekli hücrelere sahip tüm doku tiplerinde belirlenebilir. Periferik kan örnekleri kolaylıkla ve invaziv olmayan bir şekilde alınabildiğinden, kan hücrelerinde TB kapsamlıca araştırılmıştır. Yakın zamanda, Demanelis ve ark. (2020), kan ve kan dışı dokular dahil olmak üzere 20'den fazla doku türünde TB varyasyonlarını karakterize etmişler ve TB'nin genel olarak farklı insan doku tipleri arasında pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular, belirli dokulardaki TB'nin bir göstergesi olarak kan örneklerinin geniş epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir (4). Bu derlemede belirtilen TB bulguları, aksi belirtilmedikçe lökosit TB'dir. Her hücre bölünmesinde meydana gelen telomer kısalması, farklı yaşlardaki insanlarda TB'yi ölçerek, *in vivo* olarak gözlenebilir. Nitekim elde edilen

sonuçlar yaşla birlikte telomerlerin ilerleyici bir biçimde kısalacağını desteklemektedir (5). İnsanda ortalama TB, 10-15 kb olmakla birlikte bireyler arasında ortalama TB bakımından geniş varyasyon söz konusudur. Bu varyasyon hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Kardeş-çifti ve ikiz çalışmaları TB için kalıtılabilirliğin %34-82 olduğunu göstermiştir (6). Genom-boyu ilişkilendirme çalışmaları TB ile ilişkili bazı aday lokusları belirlemiş olsa da bu çalışmalar bireyler arasındaki varyasyonun küçük bir bölümünü açıklayabilmiştir (7). Sigara, fiziksel aktivite, yaşam tarzı ve uyku dâhil olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerin TB'yi etkilediği gösterilmiştir. Okuyucular bu konuda daha detaylı bilgi için Baragan ve ark. (2021)'nin derlemesine başvurabilirler (8).

Son yıllarda birçok araştırmacının amacı, telomer biyolojisi hakkında hücre ve moleküler seviyede elde edilen bütün bilgileri 'Nasıl yaşlanırsınız?', 'Telomerler ile stres-kaynaklı erken yaşlanma ve bazı hastalıklar arasındaki ilişki nedir?' gibi sorulara yanıt aramak üzere uygulamaktır. Tek başına yaşlanmanın bile çok yönlü bir süreç olduğunu ve bu soruların tek bir yanıtı olmayacağını unutmamak gerekir. Bununla birlikte, yaşlanmanın özel bir yönü, kardiyovasküler hastalık (KVH), miyokard enfarktüsü, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), vasküler demans, obezite, insülin direnci, Alzheimer hastalığı, osteoporoz, romatoid artrit, multipl miyelom ve kanser dâhil olmak üzere bazı kronik hastalıklara karşı artan yatkınlıktır (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu bozuklukların telomer kısalması ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (10). Başka bir deyişle, bir kişi kısa telomerlere sahip ise bu kişinin yaşa-bağlı söz konusu hastalıklar için risk altında olduğu düşünülebilir (9, 11). Daha önce de belirtildiği gibi, TB yaşla birlikte belirgin bir şekilde kısalmaktadır, ancak insan nüfusu içinde TB açısından geniş heterojenliğin olması oldukça dikkat çekicidir. Örneğin yaptığımız ölçümlerde 20 yaşındaki ve 70 yaşındaki iki kişinin aynı TB'ye sahip olduklarını bulabiliriz. Telomer boyunun çok belirleyici olmaması nedeniyle, TB belli bir değerinde tespit edildiğinde bir kişide söz konusu hastalıklar bakımından özel bir etkisinin olup olmadığını kesin olarak söyleyemeyiz. Bununla birlikte, belirli bir popülasyonda en kısa telomerlere sahip olan bireyler yaşa bağlı hastalıklar açısından



**Şekil 2.** Telomer kısalması ve hücre yaşlanması. Telomerler turuncu ve yeşil kareler olarak çizilmiştir. **A.** İnsan somatik hücrelerinde, telomerlerin uzunluğu yaklaşık 10-15 kb'dir ve DNA polimerazın, DNA zincirinin 3' ucunu tam olarak kopyalayamaması nedeniyle (uç-replikasyon problemi), her hücre bölünmesiyle kademeli olarak 50-300 bp kısalır. Bu telomer erozyonu uzama ile dengelenmezse telomerlerin progresif kısalması sonucunda genomik kararsızlık ve hücre yaşlanması meydana gelir. **B.** Birçok normal insan yetişkin somatik hücrelerinde düzenlenmiş ancak saptanabilir seviyede telomeraz aktivitesi bulunur. Bu hücreler, telomeraza rağmen kısalma sürecini tam olarak telafi edemedikleri için, net kısalma sonucu yaşlanma gerçekleşecektir. **C.** Hücrelerde daha az telomeraz varsa, bu hücreler telomerik DNA'larını bir miktar telomeraz içeren hücrelere göre daha hızlı kaybeder ve daha erken yaşlanırlar.

risk altındadır. Alder ve ark. (2018), TB bakımından popülasyondaki heterojenliği güven aralıklarıyla modelleyerek ilk yüzdilik dilimin altında TB'ye sahip kişilerin söz konusu hastalıklar için risk altında olduklarını göstermişlerdir (12). Ancak, önce telomer kısalmasının mı yoksa hastalığın mı meydana geldiğini veya birinin diğerine neden olup olmadığını söyleyemeyeceğimizi belirtmek gerekir.

Psikolojik stresin insan sağlığı ve yaşlanmasında payı olan başlıca risk faktörlerinden biri olduğu ve T2DM, metabolik sendrom, KVH, otoimmün bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere yaşa-bağlı hastalıkların daha erken yaşlarda görülmesine neden olduğu yönündeki kanıtlar her geçen gün artmaktadır (13). Bununla birlikte, psikolojik stresin normal fizyolojiji etkileyerek bazı hastalıklara nasıl yol açtığı ile ilgili biyolojik mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır. Stresin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini hafifletecek stratejiler geliştirmek için bu yolları daha derinlemesine anlamamız gerekmektedir. Geçtiğimiz yıllarda yapılan

çalışmalar, psikolojik stres ile tetiklenen erken yaşlanmanın bu süreçte rol oynayan en önemli aktörlerden biri olabileceğini ortaya koymuştur. Biyolojik yaşlanmanın önemli bir yönünün hücresel düzeyde yaşlanma olduğu bilinmektedir (14). Son yirmi yılda telomerler, hücre yaşlanma için biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda, telomerlerin, kronik psikolojik stresin psikiyatrik bozukluklar da dâhil olmak üzere bazı hastalıklara yol açmasında önemli araçlar olduğu anlaşılmıştır (15). Buna paralel olarak, çok çeşitli stresörler, erken yaşlanma ve hastalık etiyojileri arasındaki olası ilişkiyi aydınlatmak üzere TB'yi farklı hastalık koşullarında analiz eden dikkate değer sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu makalenin amacı, telomer kısalması-stres-hastalık üçlüsü arasındaki ilişkiyi, özellikle telomer işlev bozukluğunun psikiyatrik bozukluklardaki etkilerine odaklanarak güncel literatür ışığında derlemektir.

## YÖNTEM

Bu çalışma için, öyküsel bir derleme doğrultusunda literatür taraması yapıldı (16). Konu ile ilgili tüm kaynakları belirlemek için PubMed ve Web of Science veri tabanlarında, başlangıçtan Ocak 2022'ye kadar yayınlanan "telomer" ve "erken yaşlanma" anahtar kelimeleri ile birlikte "psikolojik stres", "depresyon", "bipolar bozukluk", "şizofreni", "anksiyete bozukluğu" ve " travma sonrası stres bozukluğu" anahtar kelimelerinden herhangi birini içeren yayınlar arandı. İnsan, hayvan ve *in vitro* çalışmaları kapsayan bütün çalışmalar ve tüm kaynak türleri aramaya dâhil edildi. Tam metni bulunmayan ve İngilizce olmayan makaleler dışlandı. İlk olarak başlık/özet taramasından sonra seçilen makaleler temel bulgular, hipotezi test etmek için kullanılan yöntemin uygulanabilirliği, kısıtlılıklar, sonuçların yorumlanması ve sonuçların alandaki etkileri bakımından değerlendirildi. Bu aşamada derlemeye dâhil edilmesine karar verilen makalelerin kaynak listesinden elle arama yapılarak ek kaynaklar belirlendi. Ayrıca, konuyla ilgili özgün ve dönüm noktası niteliğindeki çalışmalara ve güncel meta-analizlere yer verilmesine; aynı araştırma grubu veya aynı dergiden yapılan referansların sınırlandırılmasına özen gösterildi. Sınırlı kaynak sayısına sahip olan makaleler de bu derleme dışında tutuldu.

## BULGULAR

Veri tabanı taramasıyla belirlenen kayıt sayısı PubMed/Medline için 674 ve Web of Science için 659'du. Başlangıç başlık/özet taramasından sonra, 107 tam metinli yayın bu derlemeye dahil edilmeye aday olarak detaylı olarak gözden geçirildi. Bu yayınların kaynakları arasından elle tarama yapılarak ilave sekiz kaynak belirlendi. Sınırlı sayıda kaynak içeren ve aynı araştırma grubundan veya aynı dergiden olan 42 kaynak dışlandı. Sonuç olarak bu öyküsel derlemeye 73 kaynak dâhil edildi.

### Psikolojik Stres ve Telomerler

Telomer boyunun hem sağlıklı yaşam süresi hem de ölüm riski ile ilişkisi kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve oldukça iyi bir biçimde ortaya konmuş olmakla birlikte bu ilişkiye neden olan süreçler henüz tam olarak belirlenmemiştir. Örneğin, Njajou ve ark. (2009), daha uzun telomerlerin artmış sağlıklı yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11). Diğer taraftan, ilginç bir gözlem olarak, yaşları >60 olan ve 17 yıl boyunca takip edilen ve birbiri ile akraba olmayan 143 kişiden oluşan bir kohortta kısa TB'nin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Söz konusu çalışmada kısa telomerler spesifik olarak kalp hastalığı nedeniyle mortalite riskinde 3,2 kat ve bulaşıcı hastalık nedeniyle mortalite riskinde 8,5 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (17). Benzer şekilde, 21.763 ölüm vakasının gözlemlendiği toplam 121.749 kişiye ait verilerin meta-analizinde, genel nüfusta kısa telomerlerin tüm-nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (18).

Psikolojik strese maruz kalmanın sağlık üzerine olumsuz etkileri her geçen gün daha belirgin hale gelmektedir. Psikolojik stres özellikle, yaşa-bağlı gelişen yaygın ve kompleks hastalıkların daha erken yaşlarda ortaya çıkması için önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (19). Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, psikolojik strese maruz kalma ve

pek çok hastalık arasındaki ilişkinin altında yatan olası bir mekanizma olarak telomer kısalmasının önemine işaret etmektedir (20). İnsan, yaşamı boyunca psikolojik stres gibi farklı stres kaynaklarına maruz kalmakta ve söz konusu stresörlere karşı mekanizmaları oldukça iyi bilinen fizyolojik stres yanıtları vermektedir. Ancak, psikolojik stresin hücrelerimizi nasıl etkilediği, stresin hücrelerimizi nasıl erken yaşlandırdığı ve bizi hastalıklara nasıl daha yatkın hale getirdiğiyle ilgili mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bilinen bir şey varsa o da stresörlerin kronik olduğu zaman çok fazla biyolojik aşınma ve yıpranmaya neden olabildikleridir. Stresin erken mortalite ile ilişkili olduğunu destekleyen önemli sayıda çalışma söz konusudur. Örneğin, Schulz ve Beach (1999), bakım veren kişilerin en az kontroller kadar uzun yaşayabildiklerini, ancak zihinsel veya duygusal zorlanma altında bakım veren kişilerin kontrollere kıyasla dört yıl içinde mortalite riskinin %63 daha fazla olduğunu bildirmiştir (21).

Epel ve ark. (2004), kronik psikolojik stresin telomerler üzerindeki etkisini ilk defa analiz etmiştir. Bu amaçla, sağlıklı bir çocuğun veya kronik hastalığa sahip bir çocuğun biyolojik annesi olan 58 sağlıklı premenopozal kadında hücresel yaşlanmanın üç belirteci (telomeraz aktivitesi, TB, hücresel oksidatif stres) karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Söz konusu çalışmada 10 maddelik bir anketle değerlendirilen algılanan stres ve stresin kronikliğinin (bakım verilen yıl sayısı) daha kısa TB, daha yüksek oksidatif stres ve daha düşük telomeraz aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, araştırmacılar algılanan stres düzeyi en yüksek olan kadınların, düşük stresli kadınlara kıyasla ortalama olarak 9-17 yıllık ek yaşlanmaya eş değer telomer kısalmasına sahip olduklarını öne sürmüşlerdir (22). Bu bulgu, farklı kronik şiddetli stres durumlarında da tekrarlanmıştır. Örneğin, Alzheimer hastalarına primer bakım veren yaşlı kadın ve erkeklerde kronik bakım vermeye bağlı stres kısa telomer boyu ile ilişkilendirilmiştir. Daha kısa telomerlere sahip olmanın yanı sıra, söz konusu kişilerin kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük T hücre proliferasyonuna sahip oldukları, ancak hücrelerin *in vitro* uyarılara yanıt olarak daha yüksek seviyede immüno-modülatör sitokin (TNF- $\alpha$  ve IL-10) salgıladıkları bildirilmiştir (23). Humphreys ve ark. (2012) eş şiddetli nedeniyle kronik stres yaşayan ve istismara uğramış 61 kadında TB'yi incelemiş ve bu kadınların kontrollere kıyasla (n=41) anlamlı olarak daha kısa telomerlere sahip olduklarını bulmuştur. Araştırmacılar ayrıca, istismar altında geçirilen süre ve çocuk sahibi olmanın çok daha kısa TB ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (24).

Mevcut bir psikiyatrik bozukluk tanısı bulunmayan, ancak çocukluk döneminde olumsuz yaşam deneyimlerine maruz kalmış sağlıklı kişilerde kısalmış telomerler sıklıkla bildirilmektedir (25). Bu nedenle, yalnızca erişkin dönemde maruz kalınan stresin değil, çocuklukta kötü muamele (örneğin, cinsel saldırı, fiziksel istismar, ihmale maruz kalma) gibi yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stresin de daha kısa telomerlerle, yaşa-bağlı hastalıklarla ve yetişkin dönemde mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. O'Donovan ve ark. (2011), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olan kişilerin (n=43) kontrollere (n=47) kıyasla daha kısa telomerlere sahip olduklarını göstermiştir. Yazarlar aynı çalışmada, çocukluk çağı travmasının etkisine bakmış ve bunun TSSB'de TB bakımından gözlenen grup farklılığında önemli katkıya sahip olduğunu bildirmişlerdir (26). Kırk bir farklı çalışmadan 30.773 bireye ait verilerin değerlendirildiği yakın tarihli bir meta-analiz, erken çocukluk dönemi olumsuz yaşam deneyimlerinin türü ve zamanlamasının kısa TB ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ve bu durumun hastalık riski ve fizyolojik yaşlanma ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (27). Erişkin sağlığı kısmen prenatal programlama tarafından belirlendiğinden, stresin TB üzerindeki etkisinin çocukluktan bile daha geriye gidebileceği düşünülmektedir. Entringer ve ark. (2011), anneleri gebelik döneminde şiddetli stres yaşamış sağlıklı genç yetişkinlerin (n=45) TB'lerini, anneleri sağlıklı, sorunsuz bir gebelik geçirmiş kontrol grubu (n=49) ile karşılaştırmışlardır. Tüm yetişkinler sağlıklı ve non-depresif olmasına rağmen, doğum öncesi stres yaşayan annelerin çocuklarının kontrol grubuna kıyasla yetişkinlikte daha kısa telomerlere sahip oldukları gösterilmiştir (28).

Schutte ve ark. (2016) 1.143 kişi ile gerçekleştirdikleri bir meta-analizde, algılanan stresin daha kısa TB ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit etmişler, ancak bu ilişkide sadece kadın ve her iki cinsiyetten oluşan örneklem arasında etki büyüklüğü farklılıkları gibi önemli moderatörlerin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir (29). Epel ve ark. (2006), sağlıklı kadınlarda (n=62) TB ve lökosit telomeraz aktivitesinin KVH risk faktörleri ve stres uyarımının fizyolojik belirtileri ile ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Araştırmacılar laboratuvar koşullarında standardize stres faktörlerine (örneğin TRIER'in sosyal stres testi) maruz bırakıldıklarında, uzun telomerlere sahip kadınların akut mental strese verdikleri yanıtın çok daha az olma eğiliminde bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Buna karşılık, düşük telomeraz aktivitesi ve kısa telomerlerin, akut mental strese verilen aşırı otonomik yanıt ve yüksek epinefrin seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, düşük telomeraz aktivitesinin, zayıf lipid profili, artmış sistolik kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri, artmış abdominal obezite ve sigara içimi gibi KVH için ana risk faktörleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30). Söz konusu çalışma, stresle başa çıkma sürecinin önemli olduğunu ve bu durumun telomerlerle ilişkili olabileceği fikrini destekleyen ilk çalışmadır. Hem prenatal hem de postnatal dönemde stresin telomer kısalmasına aracılık ettiği meta-analizlerle de doğrulanmış (31) ve deneysel hayvan modellerinde de replike edilmiştir (32).

### Psikopatolojilerde Telomer Disfonksiyonu

Telomerlerin insan hastalıklarında rol oynayabileceği fikri, diskeratozis konjenita (DK) adı verilen nadir görülen kalıtsal bir insan hastalığının mekanizmasının anlaşılması ile gündeme gelmiştir. Çoğunlukla telomeraz enzimindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkan bu hastalık ciddi derecede kısa telomerlerle karakterizedir (33). Bu hastalıkta sıklıkla gözlenen erken mortalite, çoğunlukla kemik iliği yetmezliği, immün sistem yetersizliği ve diğer organ yetmezliklerinden kaynaklanmaktadır. Kök hücrelerin veya kök hücrelerden kaynaklanan immün sistem hücrelerinin, yaşam boyunca sahip olmaları beklenen çoğalma yeteneklerini kaybetmesinin bu durumdan sorumlu olası bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Diskeratozis konjenita ile sınırlı olmamak üzere, Werner sendromu, idiopatik pulmoner fibrozis gibi telomer sürdürme mekanizmalarındaki bozuklukların neden olduğu diğer bir grup genetik hastalık topluca "telomeropatiler", "telomer bozuklukları" veya "telomer sendromları" olarak adlandırılmaktadır. Okuyucular, daha ayrıntılı bilgi için Grill ve Nandakumar (2021) tarafından kaleme alınan güncel derlemeye başvurabilirler (34). Rackler ve ark. (2012) tarafından yapılan ilginç bir çalışma, DK'li hastalarda nöropsikiyatrik bozuklukların genel toplumdan veya kronik hastalığı olan diğer bireylerden daha sık gözlemlendiğini ortaya koymuştur (35). Nadiren bildirilmesine rağmen, Werner sendromuna psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi oldukça dikkat çekicidir. Barak ve ark. (2001), her ikisi de Werner Sendromlu anne ve oğulda dirençli psikoz bildirmişlerdir (36). İnsan genetik telomer bozukluklarından elde edilen tüm bu bulgular, kısa telomerlerin yalnızca belirli somatik hastalıkların gelişiminde değil, aynı zamanda psikopatolojilerin gelişiminde de olası bir rolü olabileceğini desteklemektedir. Öte yandan gerçekleştirilen hayvan çalışmaları da telomer biyolojisi ile psikopatoloji gelişimi arasındaki olası ilişkiye dair önemli kanıtlar sağlamaktadır. Örneğin, kronik hafif strese maruz bırakılan farelerde hipokampüste telomeraz aktivitesinin azaldığı ve bu durumun antidepressan fluoksetin tedavisi ile geri döndürülebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, 3'-azido-deoksitimidin muamelesinin farelerde telomerazı ihibe ettiği, depresyon benzeri davranışlara ve hipokampal nörojenin bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir (37).

Majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk (BPB), şizofreni (SCZ), TSSB ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli ruhsal bozukluklar, ciddi somatik hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda gerçekleştirilen prospektif çalışmalar söz konusu hastalıklarda, T2DM, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, KVH ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşa-bağlı hastalıkların genel topluma göre daha yaygın olduğunu ve daha



erken yaşlarda ortaya çıktığını desteklemektedir (38, 39). Bu gözlemlere dayanarak, son yıllarda bir grup araştırmacı tarafından bazı psikiyatrik hastalıkların erken yaşlanma sendromu oldukları ileri sürülmüştür (40). Son zamanlarda psikiyatrik hastalarda erken yaşlanmaya ilişkin TB tabanlı çalışmalar dikkat uyandırmış ve psikopatolojiler ile kısalmış telomerler arasındaki olası ilişkiyi inceleyen önemli vaka-kontrol çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Depresyonda anormal stres yanıtına ilişkin kanıtlara dayanarak, ilk kez Simon ve ark. (2006) kronik duygudurum bozukluğu hastalarında (n=44) ve aynı yaşta kontrolde (n=44) TB'yi ölçerek duygudurum bozukluklarında erken yaşlanmayı test etmişlerdir. Duygudurum bozukluklarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede kısalmış telomerin söz konusu olduğunu ve bu durumun yaklaşık 10 yıllık erken yaşlanmaya karşılık geldiğini bildirmişlerdir. Ancak, söz konusu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından birisi, mevcut/geçmiş ilaç kullanımı gibi TB'yi etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin yeterince dikkate alınmamış olmasıdır (41). Wolkovitz ve ark. (2011), ilaç kullanmayan MDB'li hastalarda (n=18) TB'yi analiz etmiş ve daha kısa TB'nin kroniklik, inflamasyon ve oksidatif stres parametreleri ile korele olduğunu bildirmişlerdir (42). Bununla birlikte, bu çalışmanın örneklem büyüklüğü oldukça sınırlıdır. Mevcut MDB'li 1.095 hasta, 802 remisyon MDB hastası ve 510 kontrol bireyinin dâhil edildiği geniş boyamsal bir çalışmada, en ağır seyreden ve kronik MDB hastalarının üç grup arasında en kısa TB'ye sahip olduğu rapor edilmiştir. Remisyondeki MDB hastalarında da kontrollere göre önemli ölçüde kısalmış TB'nin söz konusu olduğu, sağlık ve yaşam tarzı ile ilişkili değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra da bu farkın sürdüğü; diğer taraftan mevcut ve remisyon giren hastalarda benzer TB'nin tespit edildiği bildirilmiştir (43). da Silva ve arkadaşlarının (2022) yakın tarihli bir çalışmasında, MDB'li hastalarda (n=12) seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile tedaviden önce ve sonra TB ve telomeraz aktivitesi incelenmiş ve kontrol grubu (n=12) ile karşılaştırılmıştır. SSRI tedavisinden önce hastaların kontrollere göre daha kısa TB ve daha düşük telomeraz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. İlginç bir biçimde, 24 haftalık SSRI tedavisinden sonra hem TB hem de telomeraz aktivitesi, kontrol grubundaki değerlere yaklaşacak şekilde artmıştır (44). Ancak, bu çalışmanın örneklem büyüklüğü oldukça sınırlı olup katılımcıların neredeyse tamamı kadınlardan oluşmaktadır. 11.670 Çinli kadının incelendiği en büyük depresyon çalışması, kısalmış TB'nin olumsuz yaşam deneyimleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Söz konusu çalışmada, özellikle daha stresli yaşam deneyimlerine maruz kalan veya çocuklukta cinsel istismar deneyimi bildiren hastalarda TB'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunmuştur (45).

Bipolar bozukluk, erken yaşlanma sendromu olarak görülen ve bu nedenle TB araştırmalarına dahil edilen diğer bir psikopatolojidir. Elvshagen ve ark. (2011), tip 2 BPB hastalarında (n=28) ve kontrollere (n=28) kısa telomer yükünü (TB<3 kb) ve ortalama TB'yi analiz etmişlerdir. Kısa telomer yükünün hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve bunun 13 yıllık ilave yaşlanmaya eşdeğer olabileceğini bildirmişlerdir. Ek olarak, söz konusu çalışmada, daha kısa telomerlere sahip kişilerin yaşamları boyunca depresif atak geçirme olasılığının daha yüksek olduğunu, ancak telomer kısalmasının hastalık süresiyle ilişkili olmadığını bulmuşlardır (46). Çok yakın tarihli bir çalışmada, sağlıklı kontrollere (n=78) kıyasla BPB'li hastaların (n=130) anlamlı olarak daha kısa TB'ye sahip oldukları bulgusu tekrarlanmıştır (47). Martinsson ve ark. (2013) uzun süreli lityum tedavisinin TB üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışmayı gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada, ilginç bir şekilde, kontrol grubuyla (n=139) karşılaştırıldığında, lityumla (kombinasyon veya monoterapi) tedavi edilen BPB hastalarında (tip 1 veya tip 2; n=256) TB'nin %35 daha uzun olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, daha uzun TB ile depresif atak sayısı arasında ters bir ilişki olduğu bulunmuştur (48). Bununla birlikte, literatürde lityum tedavisi ile daha uzun TB arasında ilişki olmadığını gösteren çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (49).

Psikotik bozukluklarda TB'yi inceleyen çalışmalara bakıldığında, çoğunlukla telomer biyolojisi üzerinde güçlü bir etkiye sahip olabilecek antipsikotik ilaçların karıştırıcı etkileri nedeniyle daha karmaşık bir tablo ile karşı karşıya kalınmaktadır. Genel toplumla karşılaştırıldığında, SCZ tanısı alan bireylerde daha yüksek sıklıkta kronik hastalık gözlenmektedir. Daha erken yaşlarda ortaya çıkan bu hastalıklar SCZ hastalarında yaşam süresini ortalama 15-25 yıl daha kısaltabilmektedir (40). Bu durum, erken yaşlanma ve telomer disfonksiyonunun SCZ hastalarında da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kao ve ak (2008), SCZ hastalarında (n=31), hastalıktan etkilenmeyen aile üyelerinde (n=24) ve akraba olmayan kontrollerde (n=41) TB'yi karşılaştırmış, antipsikotik kullanımı ve hastalık süresinden bağımsız olarak SCZ hastalarında TB'nin anlamlı olarak daha kısa olduğunu bulmuşlardır. Ancak söz konusu çalışmada herhangi bir somatik veya psikiyatrik komorbidite ve SCZ'nin klinik fenotipleri değerlendirilmemiştir (50). Fernandez-Egea ve ark. (2009), bir grup afektif psikoz hastasının (n=41) kontrol grubuna (n=41) kıyasla anlamlı olarak kısa TB ve artmış nabız basıncına sahip olduklarını göstermiştir (51). Yu ve ark. (2008), kronik SCZ'de hastaların işlevselliğinin Genel Değerlendirmesi (GAF) puanlarına göre belirlenen antipsikotik tedavi yanıtları ile TB arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu amaçla, hem SCZ hastalarının (iyi yanıt verenler, n=34; kötü yanıt verenler, n=34) hem de sağlıklı kontrollerin (n=76) TB'lerini ölçmüşler ve tedavi yanıtı zayıf olan hastaların kontrollere kıyasla daha kısa TB'ye sahip olduklarını bulmuşlardır (52).

Nieratschker ve ark. (2013), 539 SCZ hastası ve toplam temelli 519 kontrol bireyinden oluşan geniş bir örneklemde daha önceden bildirilen SCZ'deki kısa TB bulgularını tekrarlamak için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Ancak, beklenmedik bir şekilde, özellikle genç SCZ hastalarının kontrollere göre daha uzun TB'ye sahip olduklarını göstermişler ve aynı zamanda TB ve hastalık şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (53). Bu çalışma nispeten büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip olmasına rağmen, yaşam tarzı faktörlerinin yeterince ele alınmamış olması çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Mansour ve ark. (2011), yaşa ve cinsiyete göre ayarlandıktan sonra SCZ hastaları (n=60) ve kontroller (n=60) arasında TB açısından anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir (54). Yakın tarihte gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, bir grup SCZ hastası, bu hastaların SCZ'den etkilenmemiş kardeşleri ve klinik dışı kontrol bireylerinde, kısa telomerlerin psikoza yatkınlık ile ilişkili olup olmadığı ve çocukluk çağı olumsuz yaşam deneyimlerinin telomer kısalmasında düzenleyici rolü olup olmadığı test edilmiştir (55). Şizofreni (n=100) ve kontrol (n=100) grupları arasında TB açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçlarımız, kısa telomerlerin depresyon, pozitif belirtiler ve negatif belirtiler gibi tüm alt ölçeklerde psikoz benzeri belirtilerle negatif korelasyon gösterdiğini ve bu durumun klinik tanıdan bağımsız olduğunu göstermiştir. Her ikisi de daha kısa TB için ortak boyutlu risk faktörleri olarak kabul edilen çocuklukta kötü muamele ve stresli yaşam deneyimlerinin, dikkat çekici bir biçimde, yaşamın ilerleyen dönemlerinde psikotik bozuklukların açığa çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Bizim çalışmamızda SCZ hastaları ve sağlıklı kardeşlerinde çocukluk çağı olumsuz yaşam deneyimlerinin kontrol grubuna göre beş kat daha fazla olduğu ve özellikle 0-11 yaş arasında yalnızlık hissini TB ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (55).

Traumaya sonrası stres bozukluğu, erken yaşlanma sürecini içerdiği düşünülen ve TB bağlamında araştırılan diğer bir psikopatolojidir. Avetyan ve ark. TSSB'li savaş gazilerinin (n=41), ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 49 sağlıklı bireye kıyasla 1,5 kat daha kısa telomerlere sahip olduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar, aynı zamanda TSSB ile telomeraz bileşenlerini kodlayan genlerde bulunan belirli genetik polimorfizmler arasındaki ilişkiyi analiz etmişler ve rs2736100 tek nükleotid polimorfizminin TSSB ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Katılımcıları aynı stres etkenine maruz kalma bakımından standardize edilmiş bu çalışmanın sonuçları oldukça dikkat çekicidir. Bununla birlikte, sınırlı örneklem

büyüklüğü ve sadece erkek deneklerin çalışmaya dâhil edilmesi söz konusu çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır (57). Boks ve ark. (2015), travmaya maruz kalma ile kısa TB arasında pozitif korelasyon olup olmadığını test etmek için 96 erkek savaş gazisi ile bir takip çalışması gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar şaşırtıcı bir şekilde, artmış TSSB semptomları ile uzun TB arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir (58). Beş farklı çalışmadan 3.851 kişiyi kapsayan bir meta-analizin sonuçlarına göre TSSB ile kısa TB arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur. Bu durumun yaşamın ileri dönemlerinde TSSB'ye bağlı gelişecek olumsuz sağlık problemlerinin önlenmesine etkileri olacağı düşünülmektedir (59).

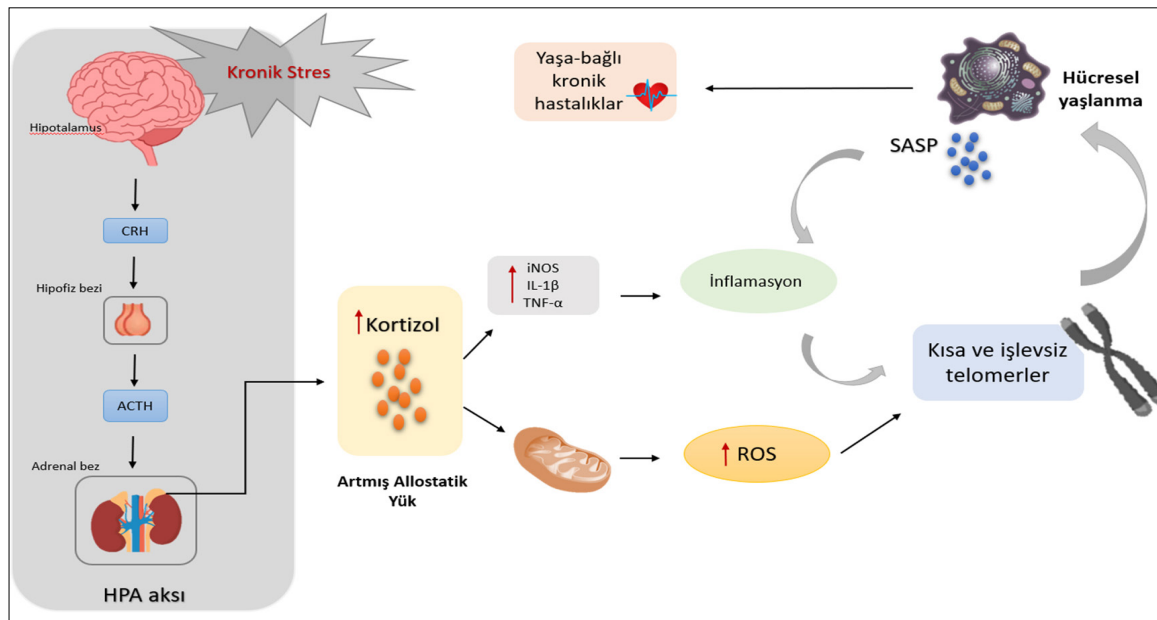
Yaşlanma ile ilişkili çeşitli somatik hastalıkların gelişme riskini artırdıkları için, kaygı bozuklukları da erken yaşlanma sendromu olarak kabul edilmektedir. Verhoeven ve ark. (2015), TB ile kaygı durumu arasındaki ilişkiyi test etmek için halen kaygı bozukluğu bulunan hastalarda (n=1.283), remisyondaki hastalarda (n=459) ve 582 kontrolde TB'yi karşılaştırmalı olarak analiz etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar yaşam tarzı, demografik özellikler ve MDB komorbiditesi gibi diğer karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra bile, kaygı bozukluğu olan hastaların anlamlı olarak daha kısa TB'ye sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca, remisyona giren hastalar ve kontroller arasında ortalama TB açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (60). On yedi farklı çalışmadan 19.424 kişinin dâhil edildiği bir meta-analizin sonuçları da kaygı bozukluğu olan kişilerde TB'nin daha kısa olduğunu desteklemektedir (61). Ancak, Kananen ve arkadaşları (2010), kaygı bozukluğu olan bireyler (n=321) ve sağlıklı kontrollerden (n=653) oluşan iki grupta benzer TB bildirmiştir (62). Unipolar ve bipolar depresyon, anksiyete ve psikotik bozuklukları olan 14.827 kişiden elde edilen verilerin değerlendirildiği geniş bir meta-analiz, incelenen tüm bozukluklar için TB'nin anlamlı olarak daha kısa olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada yazarlar, anlamlı derecede farklı olmasa da, etki büyüklüklerinin TSSB, kaygı bozuklukları ve depresif bozukluklar için nispeten büyük; psikoz ve bipolar bozukluk için ise nispeten küçük olduğunu dikkat çekmektedir (63).

## TARTIŞMA

Buraya kadar derlenen yukarıdaki bulguların tümü ve ayrıca burada bahsedemediğim diğer çalışmalar, telomer işlev bozukluğunun stresin "derimizden nüfuz ederek" erken yaşlanmaya, hastalıklara ve mortaliteye neden olmasına aracılık eden önemli yollardan biri olabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Ancak çalışmaların çoğu bir ilişkiye işaret etmekte olup nedensellik hakkında fazla bilgi vermemektedir. Bu nedenle

psikolojik stres, telomer disfonksiyonu ve yaşa-bağlı ortaya çıkan kompleks ve yaygın hastalıklar ve ayrıca psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik süreçlerin aydınlatılması önemlidir ve bu konuda önemli çalışmalar devam etmektedir.

İlişkilerin oldukça karmaşık olduğu açıktır. Yukarıda anlatıldığı üzere, kronik stres, anksiyete, depresyon ve travmaya maruz kalma, hüresel yaşlanmanın bir ölçüsü olan daha kısa telomerlerle ilişkilidir. Stres yanıtının önemli bir sonucu kan dolaşımına glukokortikoidlerin salgılanmasına neden olan hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının aktivasyonudur. Jiang ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz, akut psikososyal strese verilen kortizol yanıtının TB ile negatif korelasyon gösterdiğini desteklemektedir (64). Gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar da kortizol maruziyetinin CD4 ve CD8 pozitif T hücrelerinde telomeraz aktivitesi üzerine negatif etki gösterdiğini doğrulamıştır (65). Glukokortikoidler ayrıca, her ikisi de reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olan artmış metabolik hız ve mitokondriyal aktivite ile ilişkilendirilmiştir (66). Yüksek glukokortikoid seviyelerinin, pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırabildiği, buna karşın anti-inflamatuar mediatörleri baskılayabildiği gösterilmiştir (67). Butler ve ark. (2012) tarafından yapılan bir *in vitro* hücre kültürü çalışmasında deksametazon ve TNF-alfa muamelesinden sonra şeltrin kompleksi alt birimlerinin ekspresyonunun değiştiği gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak söz konusu araştırmaacılar, telomerik proteinler ile stres ve inflamasyonun aracı molekülleri arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir (68). Guanince zengin dizilerden oluştuğu için telomerik DNA'nın ROS tarafından hasar görmeye daha yatkın olduğu düşünülmektedir (69). Buna ek olarak, telomerler üzerinde şeltrin protein kompleksinin bulunmasının, ROS tarafından indüklenen DNA tek zincir kırıklarına yanıt olarak onarım sistemlerinin bu bölgelere yönlendirilemediği ve bu durumun telomerlerde yetersiz DNA onarımına yol açtığı ileri sürülmektedir (70). Bu nedenle, strese maruz kalma ve/veya inflamasyon sonucu üretilen ROS, öncelikle telomerlere zarar vermekte ve telomerazı inhibe etmekte, nihayetinde kısa ve işlevsiz telomerlere neden olmaktadır. Bu senaryoda yer aldığı düşünülen başka bir yolak, stres hormonu olan glukokortikoidler tarafından uyarılan artmış inflamasyondur ki, inflamasyon da kısa ve işlevsiz telomerlere ve ardından hücre yaşlanmasına neden olmaktadır. Yaşlanan hücrelerin 'yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi' olarak da bilinen bir pro-inflamatuar fenotip sergiledikleri gösterilmiştir. Bu nedenle, artmış inflamasyon ve disfonksiyonel telomerler arasında kısır döngüye yol açan bir pozitif geri besleme kontrolünün olabileceği düşünülmektedir (Şekil 3). Bu mekanizmanın detayları başka bir makalede derlenmiştir (15).



**Şekil 3.** Psikolojik stres, kısa ve işlevsiz telomerler ve yaşa-bağlı kronik bozukluklar ile ilişkilendiren moleküler ve hüresel yollara şematik genel bakış. ACTH: Adrenokortikotropik hormon; CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon; HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal; ROS: Reaktif oksijen türleri; SASP: Senesens ile ilişkili salgı fenotipi.

Araştırmalar, kronik stresin daha düşük telomeraz aktivitesine ve daha kısa telomerlere neden olduğuna, bu durumun da kök hücrelerin kendilerini yenileme yeteneğini azaltarak yaşa-bağlı çeşitli hastalıkların ortaya çıkışına aracılık ettiği yönünde güçlü kanıtlar sağlamıştır. Bakım verme, gebelikte anne stresi ve erken yaşam döneminde olumsuzluklar gibi yaşam boyu maruz kalınan stresörler, organizmanın bu koşullara adaptasyonuna olanak sağlamak üzere HPA aksı, bağışıklık ve otonomik sistemleri uyarak yanıtlar üretmesine neden olmaktadır. Kronik stresörlere ve yaşam olaylarına maruz kalma nedeniyle artan stres hormonları ve inflamatuvar sitokin seviyeleri, allostazisi bozarak allostatik yükün artmasına neden olmaktadır (71). Bazı bireylerin aynı stres faktörlerine maruz kalsalar bile, diğerlerinden daha düşük hücrese allostatik yüke sahip olabildikleri bilinmektedir. Bu durum bazı bireylerde esneklik faktörlerinin varlığını düşündürmektedir. Son araştırmalar, TB'nin stresörlerle başa çıkma kabiliyetleri açısından bireyler arası farklılıkları ortaya koyan aday bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Psikolojik strese dayanıklılık ve sağlıklı yaşam tarzı faktörlerinin, kişileri telomerlerinin erken erozyonundan koruyabileceği düşünülmektedir. Aslında bu faktörler uzun TB ile ilişkilidir (72). Aksine, strese karşı yüksek hassasiyet, sağlıksız yaşam tarzı ve zayıf sosyal ilişkiler, artan allostatik yük ve nihayetinde hızlanmış telomer kısalması ile ilişkilendirilmiştir (73).

Bazı psikopatolojilerde kısalmış telomerler dikkat çekicidir ve bu bozuklukların birer erken yaşlanma sendromu olduğunu düşündürmektedir. Psikopatolojilerden sorumlu genel mekanizmalar ve bunların telomer biyolojisini nasıl bozduğu ya da tam tersi hakkında yapılacak ilave araştırmalar kesinlikle aydınlatıcı olacaktır. Bu bağlamda sistemik yaklaşımlarla gerçekleştirilecek boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır ve TB ölçümlerinde kullanılan yöntemlerin geliştirilmesi de dikkat edilmesi gereken bir diğer noktadır. Psikopatolojiler için, psikiyatrik ve diğer tıbbi komorbiditeler (örn. madde kötüye kullanımı), bir dizi psikiyatrik/psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı gibi çeşitli karıştırıcı faktör söz konusudur ve bunların tümü TB'nin önemini aydınlatmak için dikkate alınmalıdır. Olası mekanizmaları ortaya koymak için "laboratuvardan hasta yatağına" yaklaşımı ile gerçekleştirilecek çevrimsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, telomerlerin insan sağlığı ve yaşlanmasındaki rolünün yanı sıra, strese dayanıklılık konusundaki bilgilerimize katkıda bulunarak önleme ve müdahale yaklaşımlarında önemli etkilere sahip olacaktır.

**Teşekkür:** Yer kısıtlılığı nedeniyle bu makalede çalışmalarına yer veremediğim bilim insanlarına teşekkür eder, özür dilerim.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için herhangi bir mali destek almamıştır.

## KAYNAKLAR

- de Lange T. Shelterin-mediated telomere protection. *Annu Rev Genet.* 2018;52:223-247. [Crossref]
- Gümüş-Akay G, Tükün A. Telomere and telomerase in cancer: recent progress. In: Li B, editor. *Reviews on selected topics of telomere biology*: InTech Open; 2012. p. 95-122. [Crossref]
- Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature.* 2000;408(6808):53-56. [Crossref]
- Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, Chernoff M, Tong L, Delgado D ve ark. Determinants of telomere length across human tissues. *Science.* 2020;369(6509):eaaz6876. [Crossref]
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF ve ark. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005;366(9486):662-664. [Crossref]
- Broer L, Codd V, Nyholt DR, Deelen J, Mangino M, Willemsen G ve ark. Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1163-1168. [Crossref]
- Nelson CP, Codd V. Genetic determinants of telomere length and cancer risk. *Curr Opin Genet Dev.* 2020;60:63-68. [Crossref]
- Barragan R, Ortega-Azorin C, Sorli JV, Asensio EM, Coltell O, St-Onge M-P ve ark. Effect of physical activity, smoking, and sleep on telomere length: a systematic review of observational and intervention studies. *J Clin Med.* 2021;11(1):76. [Crossref]
- Muzumdar R, Atzmon, G. Telomere Length and Aging. In: Li B, editor. *Reviews on selected topics of telomere biology*: InTech Open; 2012. p.3-30. [Crossref]
- Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest.* 2013;123(3):996-1002. [Crossref]
- Njajou OT, Hsueh W-C, Blackburn EH, Newman AB, Wu S-H, Li R ve ark. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(8):860-864. [Crossref]
- Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM ve ark. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(10):E2358-E2365. [Crossref]
- Han LK, Verhoeven JE, Tyrka AR, Penninx BW, Wolkowitz OM, Mansson KN ve ark. Accelerating research on biological aging and mental health: current challenges and future directions. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;106:293-311. [Crossref]
- Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13338. [Crossref]
- Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2022;73:101507. [Crossref]
- Erol A. Basics of writing review articles. *Noropsikiyatri Ars.* 2022;59(1):1-2. [Crossref]
- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet.* 2003;361(9355):393-395. [Crossref]
- Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL, Fang F, Hagg S. Telomere length and all-cause mortality: a meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2018;48:11-20. [Crossref]
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007;298(14):1685-1687. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
- Epel ES. Telomeres in a life-span perspective: a new "psychobiomarker"? *Curr Dir Psychol Sci.* 2009;18(1):6-10. [Crossref]
- Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study. *JAMA.* 1999;282(23):2215-2219. [Crossref]
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD ve ark. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(49):17312-17315. [Crossref]
- Damjanovic AK, Yang Y, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Nguyen H, Laskowski B ve ark. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J Immunol.* 2007;179(6):4249-4254. [Crossref]
- Humphreys J, Epel ES, Cooper BA, Lin J, Blackburn EH, Lee KA. Telomere shortening in formerly abused and never abused women. *Biol Res Nurs.* 2012;14(2):115-123. [Crossref]
- Tyrka AR, Price LH, Kao HT, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL. Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol Psychiatry.* 2010;67(6):531-534. [Crossref]
- O'Donovan A, Epel E, Lin J, Wolkowitz O, Cohen B, Maguen S ve ark. Childhood trauma associated with short leukocyte telomere length in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;70(5):465-471. [Crossref]
- Ridout KK, Levandowski M, Ridout SJ, Gantz L, Goonan K, Palermo D ve ark. Early life adversity and telomere length: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):858-871. [Crossref]
- Entringer S, Epel ES, Kumsta R, Lin J, Hellhammer DH, Blackburn EH ve ark. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(33):E513-E518. [Crossref]
- Schutte NS, Malouff JM. The relationship between perceived stress and telomere length: a meta-analysis. *Stress Health.* 2016;32(4):313-319. [Crossref]
- Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE ve ark. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(3):277-287. [Crossref]
- Oliveira BS, Zunzunegui MV, Quinlan J, Fahmi H, Tu MT, Guerra RO. Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: A life course perspective. *Ageing Res Rev.* 2016;26:37-52. [Crossref]
- Kotrschal A, Ilmonen P, Penn DJ. Stress impacts telomere dynamics. *Biol Lett.* 2007;3(2):128-130. [Crossref]



33. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, Dearlove A, Bessler M, Mason PJ ve ark. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature*. 2001;413(6854):432–435. [\[Crossref\]](#)
34. Grill S, Nandakumar J. Molecular mechanisms of telomere biology disorders. *J Biol Chem*. 2021;296:100064. [\[Crossref\]](#)
35. Rackley S, Pao M, Seratti GF, Giri N, Rasimas JJ, Alter BP ve ark. Neuropsychiatric conditions among patients with dyskeratosis congenita: a link with telomere biology? *Psychosomatics*. 2012;53(3):230–235. [\[Crossref\]](#)
36. Barak Y, Sirota P, Kimhi R, Slor H. Werner's syndrome (adult progeria): An affected mother and son presenting with resistant psychosis. *Compr Psychiat*. 2001;42(6):508–510. [\[Crossref\]](#)
37. Zhou Q-G, Hu Y, Wu D-L, Zhu L-J, Chen C, Jin X ve ark. Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors. *J Neurosci*. 2011;31(34):12258–12269. [\[Crossref\]](#)
38. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):72–85. [\[Crossref\]](#)
39. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):530–538. [\[Crossref\]](#)
40. Anthes E. Ageing: live faster, die younger. *Nature*. 2014;508(7494):S16–S17. [\[Crossref\]](#)
41. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, Maser RS, Zalta AK, Pollack MH ve ark. Telomere shortening and mood disorders: Preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiat*. 2006;60(5):432–435. [\[Crossref\]](#)
42. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y ve ark. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress –preliminary findings. *PLoS One*. 2011;6(3):e17837. [\[Crossref\]](#)
43. Verhoeven JE, Revesz D, Epel ES, Lin J, Wolkowitz OM, Penninx BW. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study. *Mol Psychiatry*. 2014;19(8):895–901. [\[Crossref\]](#)
44. da Silva RS, de Moraes LS, da Rocha CAM, Ferreira-Fernandes H, Yoshioka FKN, Rey JA ve ark. Telomere length and telomerase activity of leukocytes as biomarkers of selective serotonin reuptake inhibitor responses in patients with major depressive disorder. *Psychiat Genet*. 2022;32(1):34–36. [\[Crossref\]](#)
45. Cai N, Chang S, Li Y, Li Q, Hu J, Liang J ve ark. Molecular signatures of major depression. *Curr Biol*. 2015;25(9):1146–1156. [\[Crossref\]](#)
46. Elvsashagen T, Vera E, Boen E, Bratlie J, Andreassen OA, Josefsen D ve ark. The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder. *J Affect Disorders*. 2011;135(1-3):43–50. [\[Crossref\]](#)
47. Spano L, Etain B, Meyrel M, Hennion V, Gross G, Laplanche JL ve ark. Telomere length and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder: identification of a subgroup of young individuals with accelerated cellular aging. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):135. [\[Crossref\]](#)
48. Martinsson L, Wei Y, Xu D, Melas PA, Mathe AA, Schalling M ve ark. Long-term lithium treatment in bipolar disorder is associated with longer leukocyte telomeres. *Transl Psychiat*. 2013;3:e261. [\[Crossref\]](#)
49. Ferensztajn-Rochowiak E, Kurczewska E, Rubis B, Lulkiewicz M, Holysz H, Rybakowski F ve ark. Decreased leukocyte telomere length in male patients with chronic bipolar disorder: lack of effect of long-term lithium treatment. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33(6):299–306. [\[Crossref\]](#)
50. Kao H-T, Cawthon RM, DeLisi LE, Bertisch HC, Ji F, Gordon D ve ark. Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008;13(2):118–119. [\[Crossref\]](#)
51. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, Griffith JK, Parellada E, Esmatjes E ve ark. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):437–442. [\[Crossref\]](#)
52. Yu W-Y, Chang H-W, Lin C-H, Cho C-L. Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *J Psychiatr Neurosci*. 2008;33(3):244–247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441885/>
53. Nieratschker V, Lahtinen J, Meier S, Strohmaier J, Frank J, Heinrich A ve ark. Longer telomere length in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3):116–120. [\[Crossref\]](#)
54. Mansour H, Chowdari K, Fathi W, Elassy M, Ibrahim I, Wood J ve ark. Does telomere length mediate associations between inbreeding and increased risk for bipolar I disorder and schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2011;188(1):129–132. [\[Crossref\]](#)
55. Çevik B, Mançe-Calışır O, Atbaşoğlu EC, Saka MC, Alptekin K, Üçok A ve ark. Psychometric liability to psychosis and childhood adversities are associated with shorter telomere length: A study on schizophrenia patients, unaffected siblings, and non-clinical controls. *J Psychiatr Res*. 2019;111:169–185. [\[Crossref\]](#)
56. Mayo D, Corey S, Kelly LH, Yohannes S, Youngquist AL, Stuart BK ve ark. The role of trauma and stressful life events among individuals at clinical high risk for psychosis: a review. *Front Psychiatry*. 2017;8:55. [\[Crossref\]](#)
57. Avetyan D, Zakharyan R, Petrek M, Arakelyan A. Telomere shortening in blood leukocytes of patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2019;111:83–88. [\[Crossref\]](#)
58. Boks MP, van Mierlo HC, Rutten BP, Radstake TR, De Witte L, Geuze E ve ark. Longitudinal changes of telomere length and epigenetic age related to traumatic stress and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:506–512. [\[Crossref\]](#)
59. Li X, Wang J, Zhou J, Huang P, Li J. The association between post-traumatic stress disorder and shorter telomere length: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;218:322–326. [\[Crossref\]](#)
60. Verhoeven JE, Revesz D, van Oppen P, Epel ES, Wolkowitz OM, Penninx BW. Anxiety disorders and accelerated cellular ageing. *Brit J Psychiat*. 2015;206(5):371–378. [\[Crossref\]](#)
61. Malouff JM, Schutte NS. A meta-analysis of the relationship between anxiety and telomere length. *Anxiety Stress Coping*. 2017;30(3):264–272. [\[Crossref\]](#)
62. Kananen L, Surakka I, Pirkola S, Suvisaari J, Lonqvist J, Peltonen L ve ark. Childhood adversities are associated with shorter telomere length at adult age both in individuals with an anxiety disorder and controls. *PLoS One*. 2010;5(5):e10826. [\[Crossref\]](#)
63. Darrow SM, Verhoeven JE, Revesz D, Lindqvist D, Penninx BW, Delucchi KL ve ark. The association between psychiatric disorders and telomere length: a meta-analysis involving 14,827 persons. *Psychosom Med*. 2016;78(7):776–787. [\[Crossref\]](#)
64. Jiang Y, Da W, Qiao S, Zhang Q, Li X, Ivey G ve ark. Basal cortisol, cortisol reactivity, and telomere length: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:163–172. [\[Crossref\]](#)
65. Choi J, Faucz SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav Immun*. 2008;22(4):600–605. [\[Crossref\]](#)
66. Chatelain M, Drobnik SM, Szulkin M. The association between stressors and telomeres in non-human vertebrates: a meta-analysis. *Ecol Lett*. 2020;23(2):381–398. [\[Crossref\]](#)
67. Escoter-Torres L, Caratti G, Mechtidou A, Tuckermann J, Uhlénhaut NH, Vettorazzi S. Fighting the fire: mechanisms of inflammatory gene regulation by the glucocorticoid receptor. *Front Immunol*. 2019;10:1859. [\[Crossref\]](#)
68. Butler KS, Hines WC, Heaphy CM, Griffith JK. Coordinate regulation between expression levels of telomere-binding proteins and telomere length in breast carcinomas. *Cancer Med*. 2012;1(2):165–175. [\[Crossref\]](#)
69. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(7):339–344. [\[Crossref\]](#)
70. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet*. 2008;42:301–334. [\[Crossref\]](#)
71. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: endocrine physiology and pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943/>
72. Puterman E, Gemmill A, Karasek D, Weir D, Adler NE, Prather AA ve ark. Lifespan adversity and later adulthood telomere length in the nationally representative US Health and Retirement Study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(42):E6335–E6342. [\[Crossref\]](#)
73. O'Donovan A, Tomiyama AJ, Lin J, Puterman E, Adler NE, Kemeny M ve ark. Stress appraisals and cellular aging: a key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length. *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):573–579. [\[Crossref\]](#)