

## Bazı Nutrasötik Meyvelerin Nörodejeneratif Etkileri

### Neurodegenerative Effects of Some Nutraceutical Fruits

Nilüfer ÖZKAN\*

#### ÖZET

Artan yaşam süresi, nüfusun yaşlanmasına ve bunun sonucunda yaşlılıkla ilişkili hastalıklara ve bakım endişelerine neden olmuştur. Bu durum bireyleri yaşlanmaya karşı korunma ve yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların gelişmesini erteleme, azaltma veya tedavi etme özelliklerine sahip besinler aramaya yöneltmiştir. İnsan beyninde çeşitli nörodejeneratif etkileri önlemek için diyetel değişiklikler, besin takviyeleri, fonksiyonel gıdalar ve nutrosötikler öne çıkmaktadır. Son yıllarda nutrasötikler, hastalıkları önlemenin kolay ve çekici bir yolu olarak sağlık pazarına girmiştir. Yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel düşüşü önlemek için fitokimyasal açıdan zengin besinlerle ilgili çalışmalara yoğun ilgi her geçen gün artmaktadır. Nutrasötik besinler; endikasyonlar için formüle edilen sentetik maddeler veya kimyasal bileşikleri içeren besinler değil hastalıkları önleme ve tedavi etme özellikleri olan doğal bileşenleri içerisinde barındıran sağlıklı yiyeceklerdir. Özellikle üzümü meyveler, üzüm, turuncgiller ve nar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Bu meyvelerin tüketilmesinin, yaşla ilişkili nörodejenerasyonun ve bunun sonucunda bilişsel ve motor fonksiyon değişikliklerinin önlenmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Bu derleme, yaşlı bireylerde görülmekte olan nörolojik hastalıklara en çok etkisi olduğu düşünülen bazı nutrasötik meyvelerin olası etkileri hakkında kısa bilgiler sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bilişsel İşlev, nörodejenerasyon, nutrasötik meyveler, yaşlılık

#### ABSTRACT

Increased lifespan has resulted in aging of the population and aging-related diseases and care concerns. This has led individuals to look for foods that have the properties of postponing, reducing or treating the development of neurodegenerative diseases associated with aging and aging. Dietary changes, nutritional supplements, functional foods, and nutraceuticals stand out to prevent various neurodegenerative effects in the human brain. In recent years, nutraceuticals have entered the health market as an easy and attractive way to prevent diseases. In order to prevent age-related neurodegeneration and cognitive decline, intense interest in studies on phytochemically rich foods is increasing day by day. Nutraceutical foods; They are not foods containing synthetic compounds or chemical compounds formulated for indications, but healthy foods that contain natural ingredients that have the properties of preventing and treating diseases. In particular, research focuses on berries, grape, citrus and pomegranate. It is reported that consuming these fruits can help prevent age-related neurodegeneration and consequently cognitive and motor function changes. In this review, it provides brief information about the possible effects of some nutraceutical fruits, which are thought to have the most effect on neurological diseases in elderly individuals.

**Key Words:** Elderly, cognitive function, neurodegeneration, nutraceutical fruits

#### Sorumlu Yazar:

**Adı Soyadı:** Arş. Gör. Nilüfer ÖZKAN

**Adres:** Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**e-mail:** [nozkan@hotmail.com](mailto:nozkan@hotmail.com)

\* Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

## GİRİŞ

Bugün Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'na göre beklenen yaşam süresi 78,3 yıldır. Oysa 2013 yılında beklenen yaşam süresi 76,3 yıldır. Beklenen yaşam süresi artmakta ve insanlar artık daha uzun yaşamaktadır. Artan yaşam süresi, nüfusun yaşlanmasına ve bunun sonucunda yaşlılıkla ilişkili hastalıklara ve bakım endişelerine neden olmuştur. İtme ve görme kayıpları, kırıklar, ateroskleroz, genel kırılabilirlik ve zihinsel performansta azalma yaşlılarda görülen en yaygın sağlık sorunlarıdır. Tüm bunların içinde nörodejeneratif hastalıkların belki de en yıkıcısı olduğu ifade edilmektedir.

(1) Bağışıklığın azalması ve enfeksiyonlar nedeniyle yaşlı bireyler hastalıklara yakalanma riski altındadır. Geriatrik hastalar için hastalıklara karşı farklı korunma ve tedavi stratejileri gerekir ve bu stratejiler çok karmaşık olabilmektedir. Yaşlı sağlığı için etkili diyetler müdahaleleri geliştirmek aktif fakat zor bir araştırma alanıdır. Çünkü yaşlılık artan kronik hastalık riskleri, hareket kısıtlılığı ve ölümlerle ilişkili bir dönemdir. Yaşlı insanlar sosyal, fiziksel, ekonomik ve duygusal yeme kısıtlılıklarını içinde barındıran çeşitli faktörlerin sebep olduğu ve gün geçtikçe artan mikro besin ögesi yetersizliği riski altındadır. Bu nedenle yaşlılıkla ilişkili kronik hastalıkları önleme yollarına dikkat çekilmesi ve acil önlem alınması gerekmektedir. (2)

İnsan beyninde hasarları önlemek için önemli bir strateji olarak; diyetler değişiklikler, besin takviyesi, fonksiyonel gıdalar ve nutrosötikler görülmektedir. (3) Son yıllarda nutrosötikler hastalıkları önlemenin kolay ve çekici bir yolu olarak sağlık pazarına girmiştir. (4) Yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel performans azalmasını önlemek için fitokimyasal açıdan zengin besinlerle ilgili çalışmalara yoğun ilgi her geçen gün artmaktadır. (5)

Bu derleme yaşlı bireylerde görülmekte olan nörolojik hastalıklara karşı koruyucu veya tedavi edici etkileri olduğu düşünülen bazı nutrosötik meyvelerin olası etkileri hakkında kısa bilgiler sunmaktadır.

## Nutrosötik Besin Nedir?

Nutrosötik terimi için evrensel olarak kabul edilen bir tanım yoktur, çünkü 'besin takviyeleri', 'nutrosötikler' ve/veya 'fonksiyonel gıdalar' ve/veya 'tıbbi gıdalar' ile eşzamanlı olarak karıştırılarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak nutrosötik yaklaşımlar veya özellikleri, yani 'nutrosötik uygulamalar,' 'nutrosötik teknikler,' 'nutrosötik etki,' 'nutrosötik müdahale,' 'nutrosötik strateji' vb. terimler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu nedenle bazen nutrosötiklerin bir ürün türü ya da bir şeyin özelliği olup olmadığı belli değildir. (4)

Avrupa Nutrosötik Derneği (European Nutraceutical Association) göre nutrosötik terimi; besin takviyeleri veya fonksiyonel gıda gibi çeşitli gıda ürünleri için olduğu kadar bazı spesifik besinler için de bir şemsiyedir. Bununla birlikte farmasötiklerin aksine, bunlar belirli endikasyonlar için formüle edilen sentetik maddeler veya kimyasal bileşikler değildir. Bu besinler, besin maddeleri içeren ürünlerdir ve gıda kategorisinde sınıflandırılmışlardır. Sağlığı geliştirici etkileri olduğu düşünülen bu ürünler hem hastalıkları önleme hem de tedavi etmede rol oynamaktadır. (6) Dolayısıyla bu tanım genelde nutrosötikler olarak pazarlanan polifenoller (izoflavonlar, resveratrol, vb.) veya bazı karotenoidler (likopen, lutein) gibi enerji değeri olmayan bileşikler içermemektedir. (4)

Diyetteki en bol antioksidan olan polifenoller meyve, sebze, tahıl, kuru baklagiller, çikolata ve bazı içeceklerin (çay, kahve veya şarap gibi) yaygın bileşenleridir. Hayvan veya insan hücrelerinde yapılan deneysel çalışmaları inceleyen bir derleme; kanserlerin, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların, diyabetin ve osteoporozun önlenmesinde polifenollerin rolünü desteklemektedir. (7)

Zengin fitokimyasalların (ellagik asit, antosiyaninler, kuersetin ve kateşin) ve vitaminlerin (askorbik asit ve folik asit) bir kaynağı olan çilek, diyetlerdeki polifenollerin ve antioksidan kapasitenin büyük bir kısmını oluştur-

maktadır. <sup>(8)</sup> Fonksiyonel besin olarak doğal ürünlerin önemi düşünülerek yapılan bir çalışmada, antioksidan aktivite ve antimutajenik ve de fitokimyasal profili ile kaktüsçillerin (cactaceae) meyveleri değerlendirilmiş ve tüm meyvelerin antioksidan özelliklerinin yüksek olduğu bulunmuştur. <sup>(9)</sup> Ayrıca meyvelerin pigment, polifenolik içerik ve antioksidan özellikler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. <sup>(9)</sup> Elli sekiz çeşit misket üzüm türünde meyve kalitesi, nutrasötiksel ve antimikrobial özelliklerin incelendiği çalışmada; üzümlerin boyutları, toplam fenol içerikleri farklı bulunmuştur. <sup>(9)</sup> Çalışma sonucuna göre üzüm çekirdeğindeki polifenollerin üzüm kabuğundaki polifenollere göre streptococcus aureus bakterisine karşı daha güçlü antimikrobial özellik gösterdiği saptanmıştır. <sup>(10)</sup>

### Yaşlılarda Nutrasötik Meyvelerin Mental Sağlığa Etkileri

Klinik öncesi ve klinik araştırmalar her geçen gün artarak meyve tüketimiyle ilişkili nörolojik faydaları tespit etmeye çalışmaktadır. Meyvelerin iyi bilinen antioksidan etkilerine ek olarak, meyve içeren besin takviyeleriyle beslenme beyinde doğrudan etkilere sahiptir. Bu meyvelerin tüketiminin yaşla ilişkili nörodejenerasyonun ve bunun sonucunda bilişsel ve motor fonksiyon değişikliklerinin önlenmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir. <sup>(1)</sup> Bir derleme çalışmaya göre hücre ve hayvan modellerinde üzümü meyvelerin inflamasyon ve hücre sağ kalımına yol açan sinyal yollarına aracılık etmekte ve buna ek olarak nöroplastisiteyi, sinir iletimini ve kalsiyum tamponlamayı arttırmakta olduğu saptanmıştır. Yakın zamandaki klinik araştırmalarda bu antioksidan, anti-inflamatuar ve bilişsel etkileri insanlara genişletmeye başladığı söylenmektedir. <sup>(1)</sup>

Flavonoidler olarak bilinen bileşiklerin memelilerde bilişsel işlevlerde (özellikle hafızada ve öğrenmede) güçlü etkilerinin yaşla ilişkili düşüşleri önleyebileceği gösterilmiştir. <sup>(5)</sup> Özellikle üç spesifik flavonoid alt gruptan (flavanoller, antosiyaninler ve/veya flavanonlar) zengin besinlerin bilişsel süreçler üzerinde etkilerinin

büyük bir potansiyele sahip olduğu ileri sürülmektedir. Flavonoidlerden etkilenen ve nöro-bilişsel fonksiyonu desteklediği bilinen iki süreç vardır. Bunlar; <sup>(1)</sup> sinaptik plastisite ve serebrovasküler kan akımı içinde yer alan transkripsiyon faktörleri ve <sup>(2)</sup> gen ifadesini düzenleyen protein kinaz ve lipid kinaz sinyalleme kaskadları (yani fosfoinositid-3 kinaz / akt ve mitojen-aktifleştirilmiş protein kinaz yolları) ile seçici etkileşimleridir. <sup>(5)</sup> Şekil 1'de flavonoidlerin etkileri gösterilmiştir.

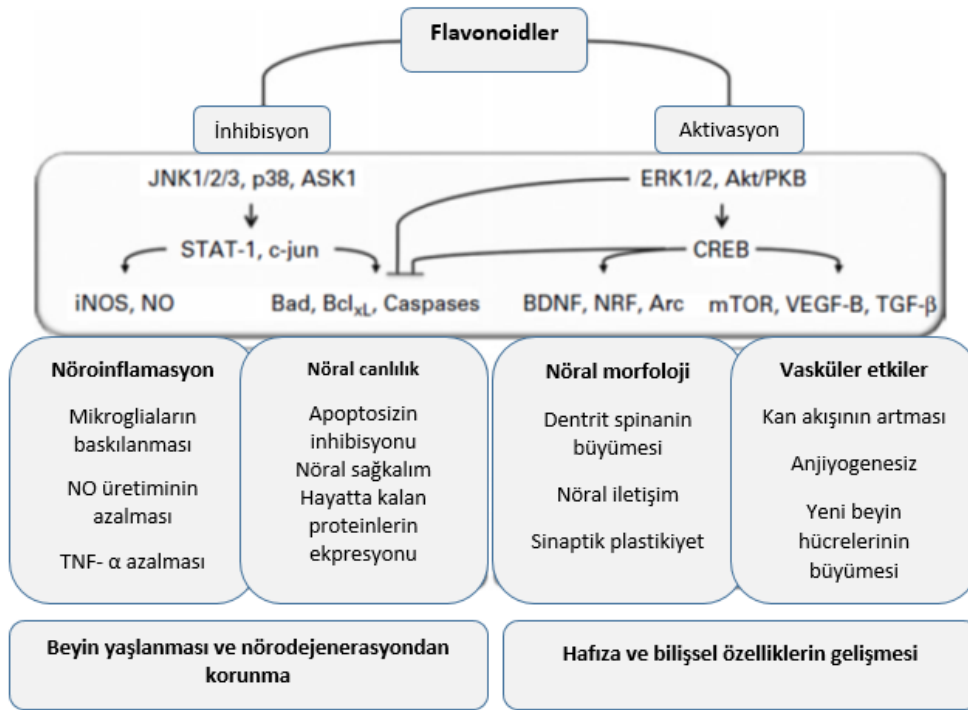
Düzenli olarak meyve ve sebze tüketimi, demans ve yaşa bağlı bilişsel performans kaybı riskinde azalma ile ilişkili olarak düşünülmüş olsa da bu ilişki şu anda literatürde sistematik bir gözden geçirme ile desteklenmemektedir. <sup>(11)</sup>

Yaşlılar arasında demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel işlevin giderek azalması ve dünya çapında zararlı etkileri ile karakterizedir. Yürütülen yoğun laboratuvar ve klinik araştırmalara rağmen AH'nin önlenmesi ve etkili uzun süreli tedavisi için farmakolojik seçenekler şu anda mevcut değildir. Nutrasötik besinler AH'nin tedavisinde yeni bir umut haline gelmektedir. Çünkü yeni ilaçlar AH'nin tedavisinde etkili değildir. Hekimler, hastalar ve hasta yakınları besin desteklerine ve doğal besinlere yönelerek bilişsel gerilemeyi azaltmayı ve hastalığı önlemeyi umut etmektedirler. <sup>(3)</sup> Sonuç olarak, AH için başarılı terapötik ve önleyici tedavilere ihtiyaç vardır.

Anti demans ilaç aktivitesine sahip doğal kaynaklardan uygun içerik araştırırken, narenciye (citrus depressa) çekirdeğinden elde edilen bir polimetoksillenmiş flavon olan nobiletin tespit edilmiştir. Nobiletin çeşitli demanslı hayvan modellerinde yapılan çalışmaların derlendiği bir yazıda amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ) patolojisi, tau hiperfosforilasyon, oksidatif stres, kolinerjik nörodejenerasyon ve sinaptik plastisite ile ilgili sinyalizasyon bozukluğu dahil olmak üzere AH'nin patolojik özelliklerine karşı geniş bir yelpazede yararlı etkiler sunduğu bulunmuştur. <sup>(12)</sup> Nobiletin fonksiyonel etkileri şekil 2'de gösterilmiştir. Bu doğal bileşiğin AH'nin tedavisi ve önlenmesi için

yeni bir umut olabileceği düşünülmektedir. <sup>(12)</sup> SAMP8 farelerinde anormal gen ekspresyonunun, yaşla birlikte mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres oluşturabileceği ve dahası tau hiperfosforilasyonu, dendritik omurga ve sinir ağlarının oluşumunda açıklara yol açarak SAMP8'de bilişsel bozukluklara neden olabileceği söylenmektedir. Nobiletin ile yapılan müdahale

SAMP8 farelerinin beyindeki artmış glutatyon peroksidaz aktivitesi protein karbonil seviyelerini (protein oksidasyon ve tau fosforilasyon indeksi göstergesi) önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. <sup>(12)</sup> Bu sonuçlar nobiletinin oksidatif stres ve tau hiperfosforilasyonunu azaltarak en azından SAMP8 farelerindeki bilişsel bozukluğu iyileştirebileceğini göstermektedir. <sup>(12)</sup>



**Şekil 1.** Flavonoid ile indüklenen aktivasyon nöronal ve glial sinyalizasyon ve de fonksiyonel etkilerin inhibityonu

Flavonoidler ile hücre dışı reseptör kinaz (ERK), Akt ve cAMP tepki elementi bağlama proteini (CREB) aktivasyonu, öğrenme ve biliş üzerinde etkili olan sinaptik plastite ve nöroenezideki değişiklikleri teşvik edebilmektedir. Bu yolların aktivasyonu, nöronlarda pro-apoptotik sinyalleşmenin inhibityonuna da yol açabilmektedir. Flavonoid ile indüklenen c-jun N-terminal kinazlar (JNK), apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1 ve p38 yollarının inhibityonu hem nöronlarda apoptozu hem de mikroglia nöroinflamatuvar reaksiyonlarının azalmasını sebep olmaktadır. (Endüktif nitrik oksit azaltıcı sentaz (iNOS) ekspresyonu ve NO salınımı). PKB, protein kinaz B; mTOR, memellerin rapamisin hedefi; STAT-1, transkripsiyon ailesi-1'in sinyal transdüserleri ve aktivatörleri; C-jun, c-jun N-terminal kinazlar; NO, nitrik oksit; BDNF, beyinden türetilen nörotrofik faktör; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; TGF, tümör büyüme faktörü. <sup>(6)</sup>

## Üzümsü Meyveler

Demans prevalansı yaşlı nüfusun çoğalması ile artmaktadır. Etkili bir tedavinin bulunamaması durumunda bu halk sağlığı sorununu gidermek için koruyucu yaklaşımlar gereklidir. Yaban mersini antioksidan ve anti inflamatuvar etkilere sahip en belirgin polifenolik bileşiklerden antosiyaninleri içermektedir. Buna ek olarak antosiyaninlerin beyin merkezlerinde hafıza işlevine aracılık eden artmış nöronal sinyalle birlikte

fazla glikozun yok edilmesi ve nörodejenerasyonun hafifletilmesi beklenen faydalarıdır. Erken hafıza değişiklikleri geçiren yaşları ortalama 76 olan dokuz yaşlı bireyde yaban mersini suyunun günlük 6-9 ml/kg tüketiminin etkilerinin 12 hafta süresince araştırıldığı çalışmada, Klinik Demans Değerlendirme (Clinical Dementia Rating, CDR) alt ölçeği olan gelişmiş eşleştirilmiş yardımcı öğrenme ( $p=0.009$ ) ve kelime listesi hatırlama

( $p=0.04$ ) testlerinde olumlu gelişmeler gözlenmiştir. (13) Buna ek olarak, azalmış depresyon belirtileri ( $p=0.08$ ) ve düşük glikoz düzeylerini ( $p=0.10$ ) düşürdüren eğilimler tespit edilmiştir. Ayrıca bu ön çalışmanın bulguları, orta-düzye yaban mersini takviyesinin nörobilişsel fayda sağladığını, aynı zamanda önleyici potansiyel ve de nöronal mekanizmaları incelemek için daha kapsamlı insan çalışmaları için bir temel oluşturabileceğini göstermektedir. (13)

Meyve veya sebzelerin yoğunlaştırılmış toz formlarının kullanıldığı besin takviyesi sıçan modelinde öğrenme, hafıza, motor performans ve nöronal sinyal iletimi ölçümlerinde yaşla ilişkili azalışları hafifletebilmektedir. Yaban mersininin yaşlı sıçanlarda motor performans, uzaysal öğrenme, hafıza ve nöronal fonksiyonları iyileştirmede çok etkili olduğu ifade edilmektedir. Renk bakımından zengin olan antosiyaninler ve diğer polifenollerde yüksek biyolojik özelliklerin karakterize edilmesi amacıyla; 19 aylık erkek fischer sıçanlarına %2 yaban mersini, kızılçık, kuş üzümü veya böğürtlen meyvesi ekstratı içeren diyet 13-16 hafta tükettirilmiştir. (14) Kuş üzümü ve kızılçık diyetleri, striatal dopamin salınımı ile ölçülen nöronal sinyal iletimini güçlendirirken, yaban mersini ve kızılçık diyetleri, motor performans ve hipokampal açıkları iyileştirmede etkili bulunmuştur. Yaban mersini, kızılçık ve kuş üzümündeki polifenollerin nöronal işleyişi arttırma ve beyindeki nöroprotektif bir tepki üretme kabiliyetine sahip olduğu bulunurken, yaban mersini ve kızılçık polifenollerinin yaşlı sıçanlarda kas tonusu, mukavemet ve dengeyi geliştirme yeteneğine sahip olduğu belirtilmektedir. (14)

Demans riski taşıyan yaşlı (68 yaş ve üzeri) erişkinlerde yaban mersini takviyesinin bölgesel beyin aktivasyonu üzerindeki etkisini araştıran çift kör, kontrollü bir çalışmada; 16 hafta boyunca günde iki kez 12,5 gramlık paketlerde yaban mersini ve plesebo katılımcılara tükettirilmiştir. Takviyeyi takiben, yaban mersini tüketen katılımcıların sol ön merkezi gyrus, sol orta frontal gyrus ve sol alt parietal lobda artmış bağılı oksijen se-

viyesi aktivasyonu tespit edilmiştir ( $p\leq 0.001$ ). Sonuç olarak bilişsel performans azalması görülen yaşlı erişkinlerde yaban mersini ile tedavi gelişmiş nöronal yanıt oluşmasına neden olmuştur. (15)

Klinik çalışmalarda üzüm meyvelerinin yaşa bağılı nörodejeneratif hastalıkları önlediği ve motor ve de bilişsel fonksiyonları geliştirdiği gösterilmiştir. (16,17) Üzüm meyvelerinin aynı zamanda inflamasyon durumunda sinyal yollarını düzenlemede, hücrenin canlı kalmasında, nörotransmisyonda ve nöroplastik yetin geliştirilmesinde yetenekli olduğu söylenmektedir. Üzüm meyvelerinin nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkilerinin; içerdikleri antosiyanin, kafeik asit, kateşin, kuersetin, kaemprol ve tannin gibi fitokimyasallarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. (16)

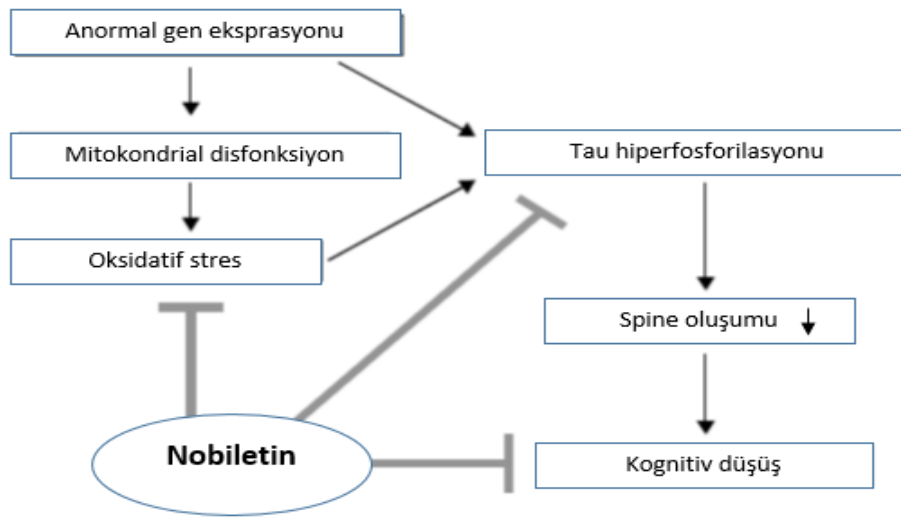
### Üzüm ve Üzüm Suyu

Meyve ve meyve sularının beyin fonksiyonları üzerinde yararlı etkileri olabileceği söylenmektedir. Meyvelerin kimyasal içeriklerinin hastalıkların zararlı etkilerini antioksidan stresi azaltarak veya diğer mekanizmalarıyla hafiflettikleri ileri sürülmektedir. (18)

Üzümler sağlığı koruyucu antioksidanlar açısından zengindir. Kırmızı üzüm suyu antioksidan, anti inflamatuvar özellikleri ve nörolojik sinyalizasyona etkileri olan polifenollerini içermektedir. Kırmızı üzüm suyu tüketiminin öğrenmeyi ve hafızayı geliştirdiği, AH'da olumlu etkiye sahip olduğu ve lipit düşürücü etkisi olduğu belirtilmektedir. (19,20) Ayrıca üzüm çekirdeği içerdiği doğal antioksidanlarla etanolün sebep olduğu genotoksisiteden beyni içerdiği doğal antioksidanlarla koruyabildiği yapılan bir çalışmayla bulunmuştur. (18) Üzüm (üzüm tozu/meyve suyu) potansiyel olarak anksiyolitik ve ayrıca kognisyonu geliştirebildiği ve de depresyonu önleyebileceği ifade edilmektedir. Üzümün, özellikle beyinde ve genel olarak tüm vücuda koruyucu bir etki yaparak çeşitli sinyal iletim yollarını aktive edebileceği belirtilmiştir. (20)

Flavonoid içeren besinlerin tüketimi bunama riski ile ilişkili bulunmuştur. Kırmızı %100 üzüm suyu, antosiyaninler ve flavanoller da dahil olmak üzere polifenoller içermektedir. Üzüm suyu takviyesinin yaşlı bireylerde yaşla ilgili hafıza düşüşünde (hafıza performansına) etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya göre bireylerde sözel öğrenmede ve uzaysal hatırlamada olumlu gelişmeler gözlenmiştir. <sup>(19,21)</sup> Benzer bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu olan 21 yaşlı erişkin bireye (ortalama 76 yaş) kırmızı üzüm suyu 16 hafta boyunca tüket-

tirilmiştir. <sup>(19)</sup> Üzüm suyu tüketen katılımcıların bellek işlevlerinde semantik müdahalede azalma olduğunu gösterilmiştir. Aynı zamanda üzüm suyu ile tedavi edilen hastalarda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile sağ hemisferin ön ve arka bölgelerinde göreceli olarak daha fazla aktivasyon gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu bulgular kırmızı üzüm suyunun yaşlı erişkinlerde hafif bellek düşüşünü azaltabileceği ve dolayısıyla nörobilişsel işlevini artırabileceğini göstermektedir. <sup>(21)</sup>



**Şekil 2.** Nobiletinin fonksiyonel etkinlikleri

Üzümde bulunan resveratrol polifenolik bir bileşiktir ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, trans resveratrolün sıçanlarda intraserebroventriküler (intracerebroventricular, ICV) streptozotosin (streptozotocin, STZ) ile indüklenen bilişsel bozukluk ve oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmıştır. <sup>(22)</sup> Sıçanlara trans resveratrol tedavisi, 10 ve 20 mg/kg dozlarında kronolojik olarak 21 gün uygulanmıştır. Trans resveratrol tedavisinin, ICV'de STZ'nin yol açtığı bilişsel bozukluğu önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir. Bu çalışma, trans resveratrolün sıçanlarda ICV'de STZ'nin neden olduğu oksidatif stresin yanı sıra bilişsel kusurları önlemedeki etkinliğini ve AH gibi nörodejene-

ratif hastalıkların tedavisindeki potansiyel rolünü ortaya konmaktadır. <sup>(22)</sup>

### Turunçgil ve Turunçgil Suları

Turunçgil flavonoidlerinin yaşla ilişkili nörodejeneratif bozukluklara karşı antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif biyolojik aktiviteleri vardır. Narenciye flavonoidlerinin nörolojik süreçler üzerindeki belirgin faydalı biyoaktiviteleri, prosellüler hayatta kalma ve sinaptik plastisitenin altında yatan sinirsel sinyal yolu ile etkileşim, ilgili nöroprotektif ve antiinflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu ve belirli beyin bölgelerindeki bilinen nöropatolojik işlemleri inhibe etme kabi-

liyetini içermektedir. Hesperetin, naringenin ve nobiletin gibi narenciye flavonoidleri özellikle AH için nörodegeneratif bozukluklarda ve ilgili hafıza bozukluklarında potansiyel terapötik ajanlar olarak kabul edilmektedir. Hesperetinin fizyolojik konsantrasyonları, çoklu hücre içi sinyal yollarını tetikleyebilmekte ve kognisyonu teşvik eden antioksidatif stres önleyen veya amiloid-β ile ilişkili nörotoksititeye dirençli proteinleri indükleyebilmektedir. Hesperidin ve naringenin takviyesinin AH dışında inme ve epilepsi gibi diğer nörolojik hastalıklara uygulanabilir olduğu ifade edilmektedir. Narenciye flavonoidlerinin farmakolojik ajanlar şeklinde pratik olarak uygulanması için çözünürlük, stabilite ve biyoyararlanım, güvenlik ve insan denemelerinin artırılmalıdır. Bunların yanı sıra flavonoid-ilaç etkileşimleri büyük önem taşımaktadır. (23)

Flavanondan zengin portakal suyunun sağlıklı yaşlı erişkinlerde bilişsel işlev için etkilerini araştıran bir çalışmada, yüksek flavanon (305 mg) içeren %100 portakal suyu (800 ml) ve eşit miktarda düşük flavanon (37 mg) içeren turunc aromalı (500 mg) portakal suyu 37 sağlıklı yaşlı erişkin (ortalama yaş: 67) tarafından 8 hafta boyunca her gün tüketilmiştir. (24) Flavondan zengin meyve suyu tüketiminin düşük flavon içeren meyve suyu tüketimine göre tüm bilişsel işlevlerin gelişmesinde daha iyi olduğu gözlenmiştir. (24) Oksidatif stres ve inflamasyon, yaşlanmada ve yaşlılığa bağlı nörodegeneratif hastalıkların gelişmesinde büyük bir faktördür. (16) Oksidatif stres nöral hasarlara, intrasellüler sinyalizasyonu yavaşlatma ve apoptozis veya nekrosiz ile tamamen nöral ölüme sebep olabilmektedir. (25) Turunçgil aurantiumdan türetilen naringenin antioksidan potansiyel sergilediği ve beyni nörodejenerasyona karşı koruduğu, öğrenme ve hafıza zayıflamasını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. (26) Buna ek olarak, naringenin insulin sinyalizasyonunda anahtar bir kinaz olan glikojen sentaz kinaz-3b (GSK-3b) aktivitesini azaltıcı yönde düzenlemesiyle hem hipokampusta hem de serebral kortekste ICV'de STZ'ye bağlı Tau hiper-

fosforilasyonunu tersine çevirdiği bulunmuştur. (27) Bu etkilere beyindeki insülin ve insülin reseptörlerinin ekspresyonunun artması ile aracılık ettiği ve insülin duyarlılık ajanlarının erken AH'de terapötik etkinliğe sahip olabileceği düşünülmektedir. (26,27)

### Nar ve Nar Suyu

Nar, diğer meyve ve sebzelere kıyasla çok yüksek düzeyde antioksidan polifenolik madde içermektedir. Polifenollerin farklı model sistemlerde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Nar suyu takviyesinin transgenik fare modelinde davranış ve Alzheimer benzeri patolojiyi etkileyip etkilemeyeceğini araştıran bir çalışmada, 22 transgenik fare (APPsw/Tg2576) 6.5 ay 1:40 veya 1:20 oranında suda çözdürülmüş toplamda 5ml/gün nar suyu veya 5 ml şekerli su ile beslenmiştir. (28) Nar suyu ile tedavi edilen farelerin su labirenti görevlerini daha çabuk öğrendiği ve kontrol grubundan daha hızlı yüzdüğü saptanmıştır. Nar suyu ile muamele edilen farelerin, kontrol farelerine kıyasla hipokampusta çözünür Aβ-42 ve diğer amiloid bileşikleri birikiminin belirgin olarak daha az (~%50) olduğu bulunmuştur. (28) Transgenetik (APPsw / Tg2576) AH mutasyonuna sahip farelerde nar özütü diyet takviyesinin hafıza, kaygı ve öğrenme becerileri üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Bu çalışmada Alzheimer olan farelere 4 aylıktan itibaren %4 nar içeren pelet yem verilmiştir. Mekânsal hafıza ve öğrenme yeteneği, psikomotor koordinasyonu ölçülmüş ve Morris su labirent testi uygulanmıştır. Nar (%4) içeren bir diyetle beslenen APPsw /Tg2576 fareleri, standart pelet yemle beslenen APPsw /Tg2576 farelerine kıyasla bellek, öğrenme, lokomotor fonksiyon ve anksiyetede azalma konusunda önemli gelişmeler gösterdiği tespit edilmiştir. (29)

### SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsanlar yaşlanmaya karşı korunma ve yaşlanmaya bağlı nörodegeneratif hastalıkların gelişmesini erteleme, azaltma veya tedavi etme özelliklerine sahip olmak isterler. Bir umut ışığı olan nutrosötiklerin kullanı-

mı her geçen gün artmakta ve bu konudaki soru işaretlerine cevap aranmaktadır. Nutrosötik meyveler barındırdıkları polifenoller ve flavoidler nedeniyle çeşitli mekanizmalarla nörolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde faydalı etkileri göstermektedir. Ancak bu etkilerin geniş örneklem sayılı insan çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü nutrasötiklerin farklı hasta tiplerinde tolere edilebilirlik, güvenlik, hedef popülasyon, kullanım şekli ve kullanım süresi hakkında yeterli veri yoktur. Nutrosötik meyveler ilaç kullanımı olan yaşlı bireylerde kullanılırken besin ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Özellikle greyfurt ve nar, kullanılan ilaçların etkisini değiştirebilmekte ve yeni doz ayarlaması gerekebilmektedir. Her meyvenin sağlığımız üzerinde farklı faydalı etkileri olduğu için tek tür meyve tüketimi yerine çeşitli renklerde ve türlerde meyvelerin tüketilmesine özen gösterilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Miller MG, Shukitt-Hale B. Berry fruit enhances beneficial signaling in the brain. *J Agric Food Chem.* 2012; 60(23): 5709-5715. <https://doi.org/10.1021/jf2036033>
2. Gupta C, Prakash D. Nutraceuticals for geriatrics. *J Tradit Complement Med.* 2015; 5(1): 5-14. <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2014.10.004>
3. Carrasco-Gallardo C, Fariás GA, Fuentes P, Crespo F, Maccioni RB. Can nutraceuticals prevent Alzheimer's disease? Potential therapeutic role of a formulation containing shilajit and complex B vitamins. *Arch Med Res.* 2012; 43(8) :699-704. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.010>
4. Gonzalez-Sarrias A, Larrosa M, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Nutraceuticals for older people: Facts, fictions and gaps in knowledge. *Maturitas.* 2013; 75(4): 313-334. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.006>
5. Spencer JP. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. *Br J Nutr.* 2010; 104(3): 40-47. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003934>
6. European Nutraceutical Association. Available from <https://www.enaonline.eu/> [Erişim Tarihi: 02.03.2020]
7. Scalbert A, Manach C, Morand C, Révész C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005; 45(4): 287-306. <https://doi.org/10.1080/1040869059096>
8. Basu A, Nguyen A, Betts NM, Lyons TJ. Strawberry as a functional food: An evidence-based review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014; 54(6):790-806. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.608174>
9. Zampini IC, Ordonez R, Giannini NP, Blendirger GP, Isla MI. Nutraceutical properties and toxicity studies of fruits from four Cactaceae species grown in Argentine Northwestern. *Food Research International.* 2011; 44(7): 2345-2351. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.035>
10. Xu C, Yagiz Y, Zhao L, Simonne A, Lu J, Marshall MR. Fruit quality, nutraceutical and antimicrobial properties of 58 muscadine grape varieties (*Vitis rotundifolia* Michx.) grown in United States. *Food Chem.* 2017; 215: 149-56. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.163>
11. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: A systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(7): 626-630. <https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.2.75>
12. Nakajima AY, Ohizumi Y, Yamada K. Anti-dementia activity of nobiletin, a citrus flavonoid: A review of animal studies. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014; 12(2):75-82. <https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.2.75>
13. Krikorian R, Shidler MD, Nash TA, Kalt W, Vinqvist-Tymchuk MR, Shukitt-Hale B, et al. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem.* 2010; 58(7): 3996-4000. <https://doi.org/10.1021/jf9029332>
14. Shukitt-Hale B, Galli RL, Meterko V, Carey A, Bielinski DF, McGhie T, et al. Dietary supplementation with fruit polyphenolics ameliorates age-related deficits in behavior and neuronal markers of inflammation and oxidative stress. *Age.* 2005; 27(1): 49-57. <https://doi.org/10.1007/s11357-005-4004-9>
15. Boespflug EL, Eliassen JC, Dudley JA, Shidler MD, Kalt W, Summer SS, et al. Enhanced neural activation with blueberry supplementation in mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci.* 2018; 21(4): 297-305. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2017.1287833>
16. Subash S, Essa MM, Al-Adawi S, Memon MA, Manivasagam T, Akbar M. Neuroprotective effects of berry fruits on neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2014; 9(16): 1557-1566. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.139483>
17. Nooyens ACJ. Fruit and Vegetable Consumption and Cognitive Decline A2. Preedy V, Martin C, editors. In *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline.* Academic Press; 2015. p.325-341.
18. Keservani RK, Sharma AK, Kesharwani RK. Medicinal Effect of Nutraceutical Fruits for the Cognition and Brain Health. *Scientifica (Cairo).* 2016; 1-10. <https://doi.org/10.1155/2016/3109254>



19. Krikorian R, Nash TA, Shidler MD, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr.* 2010; 103(5): 730-734. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992364>
20. Salim S, Patki G, Jannise B.- The Role of Grape Powder in Emotional Well-Being and Memory Improvement A2- Preedy V, Martin C, editors. In *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. Academic Press; 2015. p. 925-934.
21. Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE, Stein AL, Wightman JD, Shidler MD, et al. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem.* 2012; 60(23): 5736-5742. <https://doi.org/10.1021/jf300277g>
22. Sharma M, Gupta YK. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life Sci.* 2002; 71(21): 2489-2498. [http://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02083-0](http://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02083-0)
23. Hwang SL, Shih PH, Yen GC. Citrus Flavonoids and Effects in Dementia and Age-Related Cognitive Decline A2- Preedy V, Martin C, editors. In *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. Academic Press; 2015. p. 869-878.
24. Kean RJ, Lampion DJ, Dodd GF, Freeman JE, Williams CM, Ellis JA. Chronic consumption of flavanone-rich orange juice is associated with cognitive benefits: An 8-wk, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(3): 506-514. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.088518>
25. Ataie A, Shadifar M, Ataee R. Polyphenolic Antioxidants and Neuronal Regeneration. *Basic and Clinical Neuroscience.* 2016; 7(2): 81-90. <http://dx.doi.org/10.15412/J.BCN.03070201>
26. Yang W, Ma J, Liu Z, Lu Y, Hu B, Yu H. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci.* 2014; 35(5): 741-751. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1594-3>
27. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Effect of naringenin on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits in rat: a behavioral analysis. *Pharmacology.* 2006; 78(4): 193-197. <https://doi.org/10.1159/000096585>
28. Hartman RE, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, Parsadaniyan M, Schulman RN, et al. Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2006; 24(3): 506-515. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.08.006>
29. Subash S, Braidly N, Essa MM, Zayana AB, Ragini V, Al-Adawi S, et al. Long-term (15 mo) dietary supplementation with pomegranates from Oman attenuates cognitive and behavioral deficits in a transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Nutrition.* 2015; 31(1): 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.004>