



Sağlık Bilimleri ve Yaşam Dergisi

The Journal of Health Sciences and Life

Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Yayın Organıdır

2022; Cilt/Volume 6, Sayı/ Number 1

Derleme

ALZHEİMER HASTALIĞINDA FLAVONOİDLERİN ETKİSİ

EFFECT OF FLAVONOIDS ON ALZHEIMER'S DISEASE

Gülin ÖZTÜRK-ÖZKAN¹

ÖZET

Amaç: Alzheimer hastalığı sıklığı giderek artan nörodejeneratif bir hastalıktır. Flavonoidler, bu dejenerasyonu azaltabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, flavonoidlerin Alzheimer hastalığı üzerine olumlu etkilerini irdelemektir.

Yöntem: Bu çalışmada kullanılan literatürler, Pubmed ve Scopus veri tabanları aracılığıyla elde edilmiştir.

Bulgular: Alzheimer hastalığının oluşumu ve ilerlemesinde genetik, oksidatif stres, inflamasyon, amiloid beta peptid (A β), mitokondrial fonksiyon kaybı etkili olmaktadır. Bu hastalığın gelişiminde amiloid beta (A β) ve tau proteinlerinin yüksek düzeyde fosforlanması rol oynamaktadır. Amiloid beta (A β) üretiminin artması sonucu amiloid plaklar oluşmakta ve plak birikimi görülmektedir. Amiloid plak birikimi ve tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanması nöral hücre hasarı oluşumuna yol açmaktadır. Oksidatif stres, Alzheimer hastalığı gibi pekçok nörodejeneratif hastalık sürecinde etkili olmakta ve durumun kötüleşmesine yol açabilmektedir. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan ögeleri arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşmaktadır. Bu dengesizlik sonucunda reaktif oksijen cisimleri (ROS) miktarı artmakta ve hücre ölümleri ortaya çıkabilmektedir. Alzheimer hastalığı ile ilişkili bir diğer durum nöroinflamasyondur. Kronik olarak artmış inflamatuvar sitokin seviyesi, sinir hücresi yaralanmasına yardımcı olmaktadır. Beyinde inflamatuvar sitokin üretiminin artması, davranış değişikliklerine ve nörotoksisitenin desteklenmesine neden olabilmektedir. Flavonoidlerin Alzheimer hastalığına karşı koruyucu ve ilerlemesini önleyici etkileri bulunmaktadır. Flavonoidler, beyindeki immün sistemi değiştirebilmekte, sitokin ve nitrik oksit üretimini önleyerek nöroinflamasyonu azaltabilmektedir. Flavonoidlerin antiinflamatuvar etkisi TNF- α ve IL-1 β dahil inflamatuvar sitokinlerin mikroglyal aktivasyonunun önlenmesi; glia aktivasyonuna cevap olarak indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) uyarılmasının ve bunun sonucunda nitrik

oksit üretiminin önlenmesi; NADPH oksidaz aktivasyonunun ve bunun sonucunda raktif oksijen cisimleri (ROS) üretiminin önlenmesi; nöronal sinyal yolları ve glia değişimi aracıl

ııyla NF-κB gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin düşürülmesinden kaynaklanmaktadır.

Sonuç: Flavonoidler, Alzheimer hastalığından korunmada ve ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli etkilere sahiptir. Polifenollerden zengin beslenme planının Alzheimer hastalığının tedavisine destek olarak kullanılması, hastanın durumunun iyileşmesine katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, flavonoidler, inflamasyon, oksidatif stres

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease with an increasing frequency. Flavonoids can reduce this degeneration. The aim of this study is to examine the positive effects of flavonoids on Alzheimer's disease.

Method: The literature used in this study was obtained through Pubmed and Scopus databases.

Results: Genetics, oxidative stress, inflammation, amyloid beta peptide (A β), mitochondrial dysfunction are effective in the formation and progression of the disease. Amyloid beta (A β) and hyperphosphorylation of tau protein play a role in the development of Alzheimer's disease. As a result of increased amyloid beta (A β) production, amyloid plaques are formed and plaque accumulation is observed. Amyloid plaque deposition and hyperphosphorylation of tau protein lead to neural cell damage. Oxidative stress is effective in many neurodegenerative disease processes such as Alzheimer's disease and may lead to a worsening of the prognosis. Oxidative stress occurs as a result of the disruption of the balance between oxidant and antioxidant elements. As a result of this imbalance, the amount of reactive oxygen bodies (ROS) increases and cell death may occur. Another condition associated with Alzheimer's disease is neuroinflammation. Chronically increased inflammatory cytokine level aids neuronal injury. Increased inflammatory cytokine production in the brain may cause behavioral changes and support neurotoxicity. Flavonoids have protective effects against Alzheimer's disease and prevent its progression. Flavonoids can change the immune system in the brain and reduce neuroinflammation by inhibiting cytokine and nitric oxide production. Anti-inflammatory effect of flavonoids Inhibiting microglial activation of inflammatory cytokines including TNF- α and IL-1 β ; inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS) stimulation and consequent nitric oxide production in response to glia activation; inhibition of NADPH oxidase activation and consequent production of reactive oxygen bodies (ROS); It results from the reduction of the activity of proinflammatory transcription factors such as NF- κ B through neuronal signaling pathways and glia modulation.

Conclusion: Flavonoids have important effects in preventing Alzheimer's disease and slowing its progression. The use of a diet rich in polyphenols as a support for the treatment of Alzheimer's disease may contribute to the improvement of the prognosis of the disease.

Key Words: Alzheimer disease, flavonoids, inflammation, oxidative stress

¹Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, ORCID: 0000-0002-9556-1067
glnzturk@gmail.com

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı en sık karşılaşılan nörodejenaratif hastalıktır ve kompleks bir düzensizlik olarak dikkat çekmektedir (Bagyinszky et al., 2017). Dünya Alzheimer raporunda 2015 yılında tün dünyadaki demanslı birey sayısının 46,8 milyon olduğu gösterilmiştir. Aynı rapora göre bu sayının 2050 yılında 131,5 milyona ulaşması beklenmektedir. Demansın % 80'inden fazlası Alzheimer hastalığından kaynaklanmaktadır (Chen et al., 2018). Alzheimer hastalığı hafıza kaybı, bilişsel disfonksiyon, rutin aktivitelerde bozulma ve öğrenme sürecinde azalma ile karakterizedir (Ayaz et al., 2019). Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında etkili olan faktörler arasında genetik, oksidatif stres, inflamasyon, amiloid beta peptid (A β), mitokondrial disfonksiyon ve hormon dengesizliği gibi faktörler yer almaktadır (Chen et al., 2018). Nöronal sinaps bozulması, beyinde amiloid plakların birikimi, nöronal hücrelerde nörofibriler yumakların oluşumu, hücrenel homeostazın kaybı ve oksidatif stres birikimi Alzheimer hastalığının başlıca belirtileridir (Dhakal et al., 2019).

Alzheimer hastalığı gelişiminde amiloid beta (A β) ve anormal tau proteini etkili olmaktadır (Bui & Nguyen, 2017). Alzheimer hastalığı patolojisinde A β plak oluşumu önemli bir ayrıdır. Alzheimer hastalarında amiloid beta (A β) toplanması, Tau proteinin yüksek düzeyde fosforlanması ve oksidatif stres artışı görülmektedir (Hussain et al., 2018). A β proteinlerinin aşırı üretimi ve yüksek düzeyde fosforlanmasına maruz kalan tau proteini, hipocampus ve serebral korteks'te nöronların ve sinaptik bağlantıların kaybına yol açmakta ve bilişsel fonksiyon azalması oluşmaktadır. Amiloid β 'nin aşırı üretimi ve birikimi oksidasyon, lipid peroksidasyonu, inflamasyon, hücre fonksiyon bozukluğu, apoptozis ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açmaktadır (Bui & Nguyen, 2017). Nöral hücrelerin dışında Amiloid β agregasyonu sonucu oluşan amiloid plaklarının yaygın bir şekilde birikimi Alzheimer teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Bakhtiari et al., 2017). A β üretimi ve A β klirensi arasındaki dengesizlik, A β birikimine ve senil plaklarının oluşumuna yol açabilmektedir (Zhang et al., 2020). Tau proteinlerinin yüksek düzeyde fosforlanması da Alzheimer hastalığının bir diğer göstergesidir (Bakhtiari et al., 2017). Tau proteini, nöronlar tarafından üretilen ve nöronların hücre gövde ve aksonlarında bulunan bir proteindir (Zhang et al., 2020). Tau proteinlerinde oluşan yüksek düzeyde fosforlanması, hipocampus'ta nörofibriler yumakların oluşumuna ve sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır (Bui & Nguyen, 2017).

Beyinde Tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanması ve A β birikimi, nöral hasarı aktive ederek Alzheimer hastalığının nörodejenaratif sürecinde önemli rol oynamaktadır. (Hussain et al., 2018).

Diyet ve yaşam tarzı, bilişsel fonksiyon iyileşmesinde rol oynayabilmekte ve yaşa bağlı düzensizlikleri de geciktirebilmektedir (Hussain et al., 2018). Çeşitli çevresel ve fizyolojik faktörler Alzheimer hastalığı gelişim sürecine dahil olmaktadır. Bu faktörler arasında inflamasyon ve metabolik etkileri de yer almaktadır (Bagyinszky et al., 2017).

Flavonoidler, özellikle bitkilerde bulunan ve bazı hayati farmakolojik işlevleri bulunan önemli bir grubu temsil etmektedir. Başlıca besin kaynakları, meyveler, sebzeler, meyve suları, tahıllar, çay ve şaraptır (Ayaz et al., 2019; Kelly et al., 2018; Ullah et al., 2020). Flavonoidlerin, antioksidan etki dahil olmak üzere, pekçok biyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Kendi kendini okside etme sürecini inhibe edebilmekte, serbest radikalleri süpürebilmekte, elektronları serbest radikallere transfer edebilmekte ve metal katalizörleri birleştirebilmektedir (De Andrade Teles et al., 2018; Kelly et al., 2018). Metal toksisitesi ve yaralanma gibi stres durumlarında vücuttaki flavanoid seviyesinde artış gözlenmektedir (Kelly et al., 2018). Flavonoidler, nörodejenereyasyona yol açan temel süreçleri etkilemeleri ve değiştirmeleri nedeniyle potansiyel nörokoruyucu bileşikler olarak kabul edilmektedir (Spagnuolo et al., 2018).

Alzheimer Hastalığı Ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, nörodejenaratif hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır (De Andrade Teles et al., 2018; Enogieru et al., 2018). Oksidatif stres birikimi, Alzheimer hastalığında önemli bir durumdur ve hastalığın kötüleşmesinde payı bulunmaktadır (Dhakal et al., 2019). Oksidatif stres, prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Bu dengesizlik reaktif oksijen cisimlerinin üretimi ve bu cisimlerin etkisizleştirilmesini sağlayan sistem arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Enogieru et al., 2018). Reaktif oksijen cisimleri, solunum ve immün sistemle ilişkili fonksiyonlarda mitokondride sürekli olarak yapılmaktadır (Prasanth et al., 2019). Reaktif oksijen radikalleri hücrenel aktivitelere aracılık etmektedir. Yüksek miktardaki reaktif oksijen radikalleri hücre ölümüne ve oksidatif strese neden olabilmektedir. Devamlı olarak oksijene maruz kalan hücreler, serbest oksijen radikalleri üretmektedir. Bunun sonucunda serbest oksijen cisimleri oluşmaktadır

(Enogieru et al., 2018). Reaktif oksijen cisimleri oksidatif stresi artırmaktadır. Böylece apoptozis ve otofaji gibi pekçok biyolojik süreci etkilemektedir. Ayrıca biyomoleküllere zarar verebilmekte ve inflamatuvar cevaba neden olabilmektedir. Vücut serbest oksijen cisimlerinin miktarını azaltabilen antioksidan enzimleri de içermektedir. Bu enzimler içinde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPxs) ve thioredoxin (Trx) yer almaktadır. (Prasanth et al., 2019).

Yaşlı bireylerde kan akımının değişmesi, protein ve ATP (adenozin trifosfat) sentezinde ve elektrolit dengesinde bozulmaya neden olabilmektedir. Bu durum, reaktif oksijen cisimlerinin (ROS) üretiminde dengesizliğe ve oksidatif strese yol açmaktadır (Bagyinszky et al., 2017). Oksidatif stres, reaktif oksijen cisimleri (ROS) ve reaktif nitrojen cisimleri (RNS) gibi serbest radikallerin birikmesi ve hücrelerin bu reaktif molekülleri temizleyememesi sonucunda tetiklenmektedir. Nöronlarda serbest radikaller, mitokondrial disfonksiyon, bozulmuş otofaji, lipid homeostazının bozulması ve A β 'nin artırdığı oksidatif yıkım gibi pekçok faktör nedeniyle oluşmaktadır (Dhakal et al., 2019).

Alzheimer hastalığı teşhis edilmiş olan bireylerde antioksidan konsantrasyonunun ve antioksidan savunma aktivitenin düşük olduğu tespit edilmiştir (Ayaz et al., 2019). Alzheimer hastalığının erken evrelerinde, amiloid temizlenmesi ve ROS karşı antioksidan savunma mekanizması gibi nöroprotektif yollar etkindir (Bagyinszky et al., 2017). Bu evrede A β , mitokondriye girmekte, mitokondrial fonksiyonu bozmakta ve serbest radikal üretmektedir. Ek olarak amiloid öncü protein (APP) ve A β mitokondrinin membranında lokalize olmaktadır ve böylece normal elektron taşınma zinciri bozulmaktadır. Bozulma mitokondrial membrandan elektronların kaybına neden olmaktadır (Dhakal et al., 2019).

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte oksidatif stres derecesi artmakta ve buna bağlı olarak immün sistemin hücresel araçlarında artış görülmektedir. Bu durum, beyinde proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine ve inflamasyona neden olmaktadır (Bagyinszky et al., 2017). Serbest radikaller, nuclear factor κ B (NF κ B) ve sitokinler gibi proinflamatuvar göstergelerin üretimini aktive edebilmektedir (Dhakal et al., 2019). Sonuçta ve nöronların inflamatuvar hasarına ve Alzheimer hastalığı gelişimine katılmaktadır (Ayaz et al., 2019). Amiloid beta toplanması ve nörofibriler yumaklar, immün sistemi uyarabilmekte ve inflamatuvar stresi artırabilmektedir (Bagyinszky et al., 2017; Szczechowiak et al., 2019). Bu durum, beyin

hücrelerinin geri dönüşümsüz hasarına yol açan süreci artırabilmektedir (Bagyinszky et al., 2017).

Reaktif oksijen radikalleri oksidatif hasar ve mitokondri üzerine etkileri nedeniyle nörodejeneratif hastalık ilerlemesini destekleyebilmektedir. Alzheimer hastalığında nöronlardaki nükleik asit, protein ve lipidlerin oksidasyonu yaygın olan patolojik bir özelliktir (Enogieru et al., 2018). Reaktif oksijen cisimlerinin nöronlardaki çoklu doymamış yağ asitleri ile etkileşim halindedir. Bu etkileşim sonucunda yüksek miktarda lipid peroksidasyonu oluşmaktadır (Enogieru et al., 2018; Prasanth et al., 2019). Alzheimer hastalığında oksidatif stresin başlangıcının altında yatan nedenler, A β birikimi, tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanması, inflamasyon, mitokondrial fonksiyon kaybı ve metal birikimidir (Enogieru et al., 2018).

Antioksidanlardan zengin sebze ve meyve tüketimi yaş ile ilişkili olan hastalıkların azaltılmasına destek olabilmektedir. Reaktif oksijen cisimleri DNA, protein, lipid hasarını ve çeşitli sinyal yollarını aktive ederek inflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır. Polifenoller reaktif oksijen cisimlerini engelleyerek ederek tüm bu olumsuz etkileri önleyebilmekte veya azaltabilmektedir (Prasanth et al., 2019).

Alzheimer Hastalığı Ve İnflamasyon İlişkisi

Alzheimer hastalığında oluşan nörodejenerasyona neden olan başlıca hücresel ve moleküler olaylar, oksidatif stres, toplanmış proteinlerin birikimi, nöroinflamasyon, bozulmuş mitokondriyal fonksiyon, apoptozis indüksiyonu ve otofajinin değişmesidir (Ayaz et al., 2019; De Andrade Teles et al., 2018; Spagnuolo et al., 2018). Alzheimer hastalığının başlangıcı, nöron ölümü ile sonuçlanan mekanizmalar ile ilişkilidir. Nörodejenerasyon, amiloid beta peptidin üretimi ve atılımının değişmesi, oligometrik forma ve ekstrasellüler plağa dönüşüm aşamalarını içermektedir. Ayrıca Tau proteininin yüksek düzeyde forforlanması ve hücre içi nörofibriler yumak oluşumunu içermektedir. Tedaviler bu nörodejeneratif süreci durdurmaya yöneliktir (Ayaz et al., 2019).

Beyinde kompleks inflamatuvar bir durum mevcuttur. Bu inflamatuvar süreç çeşitli hastalıklarla ilgili yollarla ilişkilidir (Bagyinszky et al., 2017). Nöroinflamasyon, santral sinir sistemini yıkımdan koruyan bir savunma mekanizmasıdır. İnflamatuvar süreçte yaralanan dokuları sağlıklı dokulardan ayıran ve çeşitli hücre tiplerinin katıldığı fizyolojik bir cevaptır. İnflamatuvar durum, Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini desteklemektedir (Spagnuolo et al., 2018). Kronik olarak artmış inflamatuvar sitokin

seviyesi, nöronal yaralanmaya yardımcı olmaktadır. Akut faz proteini ve serum C-reaktif protein (CRP), demans ve hafıza bozukluğu riskinin artması ile ilişkilidir (Flanagan et al., 2018).

Periferel enfeksiyonlar, beyinde inflamatuvar sitokin sentezinin artmasına yol açmaktadır (Jang & Johnson, 2010). Beyindeki inflamatuvar süreçlerin hücresel bileşenleri mikroglia, monositler, makrofajlar ve astrositlerdir. Nöronlar, inflamatuvar moleküllerin üretimini ve salınımını artırarak nöroinflamasyona katılabilmektedir (Bagyinszky et al., 2017).

Glia hücrelerinin aktivasyonu, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların bir diğer göstergesidir (Ayaz et al., 2019). Nöroinflamasyon, beyindeki immün sistem hücrelerini temsil eden astrosit ve mikroglia hücrelerinin dahil olduğu glia hücrelerinin aktivasyonu tarafından karakterize edilmektedir (Spagnuolo et al., 2018).

Mikroglia, beyinde inflamatuvar moleküller üreten temel hücre tipidir. İnflamatuvar moleküllerin üretimini önlenmesi, nörodejeneratif düzensizliklerin hafifletilmesine de yardımcı olmaktadır (Jang & Johnson, 2010). Mikroglia hücrelerinin, nörotoksik moleküllerin salınımını destekleyen patolojik süreçlerle ilişkili olduğu son yıllarda gösterilmiş olsa bile, genel olarak yaralanmalara karşı beyini desteklemektedir (Spagnuolo et al., 2018). Mikroglia hücreleri, amiloid toplanmasına karşı oluşan patolojik değişimlere verilen hücresel cevabı artırabilme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle inflamasyona karşı koruyucu rol oynayabilmektedir. Amiloid beta, mikroglia hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Böylece mikroglia hücre sayısı, fonksiyonu, hücre şekli ve gen üretiminde değişiklik görülebilmektedir (Ayaz et al., 2019; Bagyinszky et al., 2017).

Nöroinflamasyon, nörotoksik ve nöroprotektif etki arasında kritik bir nokta olan mikroglia aktivasyonu tarafından düzenlenmektedir (Spagnuolo et al., 2018). Aktif mikroglia, inflamatuvar faktör üretiminde önemli rol oynayabilmektedir (Ayaz et al., 2019; Bagyinszky et al., 2017; Moreno-Arribas et al., 2020). Sürekli inflamatuvar uyarı varlığı, nuclear factor- κ B (NF- κ B) yolunun aracılık ettiği mikrogliaların kontrolsüz aktivasyonundan sorumludur. Bu aktivasyon, reaktif oksijen cisimlerinin (ROS), proinflamatuvar sitokinlerin, interferon-gama (IF- γ) ve aşırı üretildiğinde nöral hasarı artıran glutamat'ın üretimini artırmaktadır (Spagnuolo et al., 2018).

Mikroglia, nöronların canlı kalması ve amiloid atımının artmasını destekleyebilmektedir. Mikroglial aktivite, proinflamatuvar etkileri ve

nörotoksisiteyi artırabilmektedir (Bagyinszky et al., 2017; Bakhtiari et al., 2017). Mikroglia hücreleri aktive olduğunda, sitokinlerin, kemokinlerin, nuclear factor- κ B (NF- κ B) proteinlerinin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), adhezyon molekülleri, lipoksijenaz (5-LOX), 12-LOX ve siklooksijenaz 2 (COX-2) gibi enzimlerin salınımını destekleyen inflamatuvar cevaba katılmaktadır (Spagnuolo et al., 2018). Aktive edilmiş mikroglia, proinflamatuvar faktörlerin, nöroinflamasyonun, oksidatif stresin ve reaktif oksijen cisimlerinin (ROS) artışı yoluyla Alzheimer hastalığının başlangıcında rol oynamaktadır (Bagyinszky et al., 2017; Bakhtiari et al., 2017).

Monositler, homeostazın korunması ve toksik elementlerden korunmada önemli rol oynamaktadır. Vücuttaki bir yaralanmanın ardından makrofajlara dönüşmekte ve farklı inflamatuvar molekülleri üretmektedir. Kemik iliğinden çıkan makrofajlar, belirli şartlar altında santral sinir sistemine sızabilmekte ve amiloid tortularının atımına mikroglia hücrelerinden daha etkin bir şekilde katkıda bulunabilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen cisimlerinin aşırı üretimi, sinirsel kayıplarda rol oynayabilmektedir (Bagyinszky et al., 2017).

Astrositler, kan beyin bariyerinin desteklenmesinde, iyon dengesinin sürdürülmesinde ve nöronlara besin sağlanmasına rol oynayan hücrelerdir. Ayrıca bu hücreler, nörodejenerasyon sürecine de katılmaktadır (Bagyinszky et al., 2017; Bakhtiari et al., 2017). Amiloid plaklar, astrositleri aktive edebilmekte ve böylece sitokinlerin aşırı üretimine ve oksidatif stres derecesinin artmasına neden olmaktadır (Bagyinszky et al., 2017; Bakhtiari et al., 2017; Moreno-Arribas et al., 2020). Astrosit hasarı ve disfonksiyonu, sinaptik dengeyi yok etmekte ve nöral hasarı başlatabilmektedir (Bagyinszky et al., 2017).

Alzheimer hastalarında, mikroglia ve astrosit aktivasyonunun artış ve sitokin seviyesinde yükselme rapor edilmiştir. Amiloid plaklarda aktive edilmiş inflamatuvar durum, nörotoksik etkiden sorumludur. Nörotoksik etkiye hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (extracellular signal regulated kinase (ERK)), mitojen aktive eden protein kinaz (mitogen activated protein kinase (MAPK)) yolları ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz'ın uyarılması aracı olmaktadır. Böylece reaktif oksijen radikalleri artmakta ve nörotoksik hasara ve kolinerjik nöronların apoptozisine yardımcı olmaktadır (Spagnuolo et al., 2018). Nöronlar da inflamatuvar moleküller üretebilmektedir. Ayrıca nöronlar, kendi yıkımlarına

yol açabilen lokal inflamatuvar reaksiyonları şiddetlendirebilmektedir (Bagyinszky et al., 2017). İnterlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi çeşitli inflamatuvar moleküller, Alzheimer hastalığının patogenezi dahil olabilmektedir. İmmün sistem beyinin korunmasına katılırken, immün moleküllerin dengesizliği nörodenerasyonda rol oynayabilmektedir. Demasta sitokin seviyesinde değişiklik ortaya çıkmaktadır (Bagyinszky et al., 2017). İnflamatuvar sitokinler aktif bir şekilde kandan beyine taşınabilmektedir. Beyinde inflamatuvar sitokin üretiminin artması, davranış değişikliklerine ve nörotoksitenin desteklenmesine neden olabilmektedir. IL-1 β seviyesinin artması, sinapsların yeniden yapılanma kapasitesinin bozulması ile ilişkilidir. İnflamatuvar sitokin olan IL-6, nörodejeneratif hastalık ve yaşlanma ile ilişkili olan bilişsel değişimde rol oynamaktadır. Alzheimer hastalığında görülen demansın şiddeti plaklarda IL-6 seviyesinin yükselmesi ile bağlantılıdır ve plazma IL-6 seviyesi bilişsel fonksiyonun bozulması ile korelasyon halindedir (Jang & Johnson, 2010).

Alzheimer Hastalığı Ve Flavanoidler

Flavanoidler, en yaygın bulunan bitkisel fitokimyasallardır. Meyveler, sebzeler, kabuklu yemişler, tahıllar ve çayda bulunmaktadır. 9000'den fazla farklı flavanoid tanımlanmıştır. Tüm bu flavanoidler flavonoller, flavonlar, isoflavonlar, flavanoller, flavanonlar, antosiyanidinler gibi çeşitli sınıflara ayrılmaktadır. Flavanoidlerin antioksidant, antibakteriyel, antiviral, antimutajenik, antikanser ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (Hussain et al., 2018; Jang & Johnson, 2010). Fitokimyasallardan zengin olan meyve ve sebzelerin diyetle tüketiminin artması, çeşitli patolojik durumların riskinden azalma oluşturmaktadır (Jang & Johnson, 2010). Flavanoidler, çeşitli hastalıkların tedavisinde uzun süreden beri kullanılmaktadır. Vücutta çok sayıda proteine bağlanabilme özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca vücuttaki taşıyıcılar, enzimler, hormonlar, deoksiribo nükleik asit (DNA) ve ağır metal atılımını değiştirebilmekte ve serbest radikalleri temizleyerek güçlü antioksidan etki göstermektedir (Ayaz et al., 2019).

Flavanoidler, bitkisel kaynaklı besinlerde glikosidler ve aglikon formlarında bulunmaktadır. Oral olarak alınan flavanoidler ince bağırsak ve karaciğerde meydana gelen reaksiyonlar sonucunda metabolize edilmektedir. Metabolizma sonucu oluşan ürünler, kan dolaşımına geçmekte ve beyine ulaşmaktadır (Jang & Johnson, 2010). Flavanoidler, kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Ek olarak protein fonksiyonunu ve gen üretimini etkileyerek nörofarmakolojik aktivite gösterebilmektedir.

Diyetle flavanoidlerin alımı, beyinden salınan nörotropik faktörlerin artmasına yol açabilmekte ve bunun sonucunda hafıza performansındaki iyileşmeyi destekleyebilmektedir (Hussain et al., 2018). Flavanoidlerin tüketimi, bilişsel fonksiyonun iyileşmesi ve nörodejeneratif hastalık riskinin azalması ile ilişkilidir (Ayaz et al., 2019; Hussain et al., 2018; Jang & Johnson, 2010). Flavanoidlerin serebrovasküler sistem üzerindeki yararlı etkileri, beyinde nöron oluşumunun uyarılması ve kan akımının artırılması yoluyla bilişsel performansı iyileştirebilmektedir (Ayaz et al., 2019).

Polifenollerden zengin diyet, nörotoksin hasarına karşı nöronların korunması, nöroinflamasyonun baskılanması, bilişsel, hafıza ve öğrenme fonksiyonlarının desteklenmesi yoluyla nöron koruyucu etki göstermektedir. Flavanoidler, beyindeki immün sistemi değiştirebilmekte, sitokin ve nitrik oksit üretimini önleyerek nöroinflamasyonu azaltabilmektedir (Ayaz et al., 2019; Hussain et al., 2018). Flavanoidlerin nöroinflamasyonu önleyici etkisi çeşitli antiinflamatuvar mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Bu mekanizmalar, TNF- α ve IL-1 β dahil inflamatuvar sitokinlerin mikroglyal aktivasyonunun önlenmesi; glia aktivasyona cevap olarak iNOS'un uyarılması ve bunun sonucunda nitrik oksit üretimini inhibe edilmesi; NADPH oksidaz aktivasyonunun ve bunun sonucunda reaktif oksijen cisimleri (ROS) üretimini inhibe edilmesi; nöronal sinyal yolları ve glia değişimi aracılığıyla NF- κ B gibi proinflamatuvar üretim faktörlerinin aktivitesinin düşürülmesidir (Flanagan et al., 2018). Flavanoidler, amiloid plakların (A β) üretimi ve birikiminde etkili olan anahtar enzimleri hedef alarak amiloid oluşumuna karşı etki göstermektedir (Ayaz et al., 2019; Flanagan et al., 2018). Ayrıca tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanması da önlenmektedir (Hole & Williams, 2020). Flavanoidler, antioksidan etkileri, metal atılımını destekleyici özellikleri ve sinyal yolları ile etkileşim kabiliyetleri nedeniyle Alzheimer hastalığının önlenmesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Flavanoidlerin takviye edilmesi, bilişsel performansta iyileşme oluşturabilmektedir (Simunkova et al., 2019).

Besinlerle vücuda alınan flavanoidler, inflamasyona karşı koyabilmektedir (Margină et al., 2020). Flavanoidler, antiinflamatuvar yollar aracılığıyla da Alzheimer hastalığına karşı etki göstermektedir (Jang & Johnson, 2010; Román et al., 2019). Bu nedenle diyet, direkt veya indirekt olarak mikroglyal hücre aktivitesini etkilemekte, davranışsal ve nörolojik düzensizlikleri önleyebilmektedir (Jang & Johnson, 2010). Flavanoidler, aktive edilmiş mikroglyada NF- κ B, aktive eden protein-1 (AP-1)

aktivasyonunu ve MAPK yollarını baskılayarak inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltabilmektedir. (Ayaz et al., 2019; Jang & Johnson, 2010; Zhang et al., 2020). Flavanoidler, bu sinyal yollarını değiştirerek nöronların fonksiyonlarını önemli düzeyde etkileyebilmektedir (Simunkova et al., 2019).

İsoflavonlar

İsoflavonlar genellikle baklagillerde bulunan geniş bir flavanoid grubudur. Bir dizi hastalıkla savaşma potansiyeline sahiptirler. Bazı isoflavonlar, östrojenik aktivitelerinden dolayı fitoöstrojenler olarak kabul edilmektedir (Panche et al., 2016).

Genistein: Östrojenin farmakolojik fonksiyonlarını taklit eden bir fitoöstrojendir. Östrojen, A β 'nin artırdığı nöral hücre ölümünü bloke edebilmektedir (Hussain et al., 2018).

Flavonlar

Luteolin: Luteolin, bitkilerde yaygın bir şekilde bulunan flavon grubuna dahil bir flavanoiddir (Hussain et al., 2018). Antiinflamatuvar, antioksidan, antikanser, antimikrobial ve nöron koruyucu etki gibi pek çok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır (Bui & Nguyen, 2017; Hussain et al., 2018). Luteolin eklemesi bilişsel fonksiyonu önemli düzeyde iyileştirebilmektedir (Bakhtiari et al., 2017). Luteolin amiloid öncü protein (APP) üretimini, A β oluşumunu azaltabilmekte ve Alzheimer hastalığı oluşumunu önleyici etki göstermektedir (Ayaz et al., 2019; Bakhtiari et al., 2017; Bui & Nguyen, 2017; Hussain et al., 2018). Luteolin, A β oluşumunu azaltmanın yanında amiloidojenik γ -sekretaz aktivitesi tarafından APP işleme sürecini de azaltabilmektedir (Simunkova et al., 2019; Zhang et al., 2020). Bunun altında yatan mekanizma, luteolin'in γ -sekretaz enziminin fosforilasyonunu artıran glikojen sentaz kinaz-3 betanın (GSK3 β) aktivitesi önlemesidir. Böylece γ -sekretaz-APP etkileşimi ve sonuçta A β üretimi baskılanmaktadır (Bakhtiari et al., 2017; Simunkova et al., 2019). Ayrıca luteolin antioksidan aktivitesinden dolayı tau proteinlerinin çinkonun artırdığı yüksek düzeyde fosforlanmasını azaltabilmektedir. Bu flavanoid, tau protein kinaz ve fosfataz aktivitesini inhibe etmektedir (Bakhtiari et al., 2017; Bui & Nguyen, 2017). Luteolin, asetilkolin, süperoksit dimutaz, glutatyon peroksidaz seviyesini artırarak, oksidan malonaldehit seviyesini önemli düzeyde azaltarak antioksidan durumu iyileştirebilmektedir (Simunkova et al., 2019). İntrasellüler serbest oksijen cisimleri (ROS) oluşumunu azaltarak programlı hücre ölümünü önleyebilmektedir. Luteolin bilişsel disfonksiyonu hafifletebilmekte, antioksidan savunma sistemini önemli düzeyde iyileştirebilmekte, lipid peroksidasyonunu

azaltabilmekte ve beyin dokusunda inflamatuvar reaksiyonları inhibe edebilmektedir (Bui & Nguyen, 2017).

Apigenin: Sebze, meyve ve bazı çiçeklerde bulunan, flavon grubuna dahil edilen bir flavanoiddir. Antioksidatif, antiinflamatuvar, purgatif, antiapoptotik, antiviral ve antimutajenik etkisi bulunmaktadır (Hussain et al., 2018). Apigeninin Alzheimer hastalığını önleyici etkileri antiinflamatuvar, antioksidan ve protein kinaz önleyici aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Bakhtiari et al., 2017). A β 'nin aşırı üretimi, A β plakları etrafında mikroglia aktivitesinin artmasına yol açmaktadır. Apigenin, Alzheimer hastalığı ile ilişkili hafıza bozulmalarının iyileşmesi, oksidatif streten korunma ve A β plak yükünün azaltılması üzerinde etkili olmaktadır. Apigenin, nöronları inflamatuvar strese karşı korumakta ve programlı hücre ölümünü sınırlandırmaktadır (Hussain et al., 2018). Apigenin, proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu ve nitrik oksit üretimini engelleyerek nöronları inflamatuvar kaynaklı streten koruyabilmektedir (Bakhtiari et al., 2017; Hussain et al., 2018).

Akasetin: Flavon grubundaki diğer bir flavanoid de akasetin'dir. Antikarsinojenik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri bulunmaktadır. Nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığında önemli bir göstergedir. Mikroglia aktivasyonu, inflamasyonun artırdığı nörodejenerasyonda kritik rol oynamaktadır. Mikroglianın aşırı aktivasyonu, proinflamatuvar ve sitotoksik faktörlerin üretimi yoluyla santral sinir sistemi düzensizlikleri ve nöral hücre ölümüne katkıda bulunabilmektedir. Akasetin antiinflamatuvar etkisi nedeniyle Alzheimer hastalığı üzerinde yararlı etki gösterebilmektedir (Hussain et al., 2018).

Flavanonlar

Flavanonlar, genellikle meyvelerde bulunun önemli bir flavanoid grubudur. Serbest radikalleri süpürücü özelliğinde dolayı sağlık üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu gruptaki flavanoidlerin antioksidan, antiinflamatuvar, kan lipid ve kolesterol seviyesini düşürücü etkisi bulunmaktadır. (Panche et al., 2016).

Hesperitin: Hesperitin, narenciyelerde bulunan flavanon grubuna dahil edilen bir flavanoiddir. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinden dolayı nöron koruyucu özelliğe sahiptir. A β birikimi, nöronlarda insülin sinyallerinin önlenmesi ve membran reseptör aktivitesinde azalma oluşturmaktadır (Bakhtiari et al., 2017; Hussain et al., 2018). Bu durum, Alzheimer hastalarının beyinlerindeki insülin seviyesinde ve glikoz taşıyıcılarında azalmaya neden olmaktadır. A β

birikimi, glukozun dokular tarafından alınımının bozulmasına ve hücrel otofaji yoluyla nöral yıkıma katkıda bulunmaktadır. Hesperitin, hücrel otofajiyi zayıflatabilmekte ve nöronları koruyucu etki göstermektedir (Hussain et al., 2018). Bu flavanoid, davranışsal disfonksiyon, A β birikimi ve nöroinflamasyon üzerine etki edebilmektedir. Hesperitin, amiloid beta birikimini ve APP üretiminde iyileştirebilmekte, ek olarak mikroglia aktivasyonunu azaltabilmektedir (De Andrade Teles et al., 2018).

Flavanoller

Bu grup flavanoidler dihidroflavanoller veya kateşinler olarak da adlandırılmaktadır. Flavanoller muz, elma, yaban mersini, şeftali ve artmutta bol miktarda bulunmaktadır (Panche et al., 2016).

Epigallokateşin gallat: Epigallokateşin gallat, bir kateşin tipidir. Yeşil çay yapraklarında bulunmaktadır. Yeşil çaydan elde edilen polifenollerin antioksidan, antikarsinojenik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (Hussain et al., 2018). Bu flavanoid, hafızayı iyileştirebilmekte ve γ -sekretaz enzim aktivitesi önleyebilmektedir (Bui & Nguyen, 2017). Epigallokateşin gallat, serbest radikal zincir rekasyonlarını direkt veya indirekt olarak bloke edilmesi, hücre içi antioksidan enzim aktivitesinin uyarılması, metal iyon atımı, lipid peroksidasyonunun azaltılması ve hücre içi kalsiyum salınımı yoluyla serbest radikalleri temizleyebilmektedir (Chen et al., 2018). Antioksidan aktivite, serbest radikal saldırısından kaynaklanan nöron yıkımını ve nörotoksitesiyi azaltabilmektedir. Serbest radikal üretimi nörotoksitesite ve nöron ölümüne aracı olmaktadır (Hussain et al., 2018). Bu flavanoid, oksidatif stresin artırdığı ölüm ve programlı hücre ölümüne karşı nöral hücreleri korumaktadır (Chen et al., 2018). Epigallokateşin, antioksidan ajan olarak nöron ölümlerini önleyebilmektedir. Apoptozis yani programlanmış hücre ölümü, nekrotik hücre ölümünden farklıdır. Kaspaz aktivasyonu, nöronları apoptozise yönlendirmektedir (Hussain et al., 2018). Böylece, A β 'nin artırdığı hücre ölümünde kritik bir rol de oynayabilmektedir (Bakhtiari et al., 2017; Hussain et al., 2018). Epigallokateşin gallat kaspaz aktivitesine engel olarak nöral hücrelerdeki apoptozisi azaltabilmektedir (Hussain et al., 2018). Bu flavanoid, amiloid öncü proteinin (APP) amiloid üretimini desteklemeyen bölünmesini artırarak A β seviyesini azaltabilmektedir (Bakhtiari et al., 2017; Zhang et al., 2020). Epigallokateşin gallat, APP değiştiren enzimin baskılanması yoluyla A β yükünü azaltabilmektedir. Ayrıca tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanmasını da baskılayabilmektedir. (Ayaz et al., 2019). Yapılan çalışmalar, yeşil çay

tüketiminin, nörodejenratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yararlı olduğunu göstermiştir (Hussain et al., 2018; Pervin et al., 2018). Epigallokateşin gallat'ın nöron koruyucu etkisinde fosfatidilinositid 3 kinase (PI3K)/AKT sinyal yolları, MAPK, ve protein kinaz C (PKC) dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarında önemli rolü bulunmaktadır. Protein kinaz C'nin aktive edilmesi, nöronları A β 'nin artırdığı toksik etkilerden koruyabilmektedir (Chen et al., 2018; Ide et al., 2018). Sonuç olarak epigallokateşin gallat, nöral hasar sürecindeki yolları değiştirme yeteneği ve antioksidan aktivitesi yoluyla nöron koruyucu etki gösterebilmektedir (Bakhtiari et al., 2017). Kateşin ve epikaşin moleküllerinden üretilen prosiyanidinler de Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde etkili olabilmektedir. Tau patolojisi ve A β birikimini azaltarak Alzheimer hastalığının patolojik özelliklerini önleyebilmektedir (Zhao et al., 2019). Epigallokateşin gallat, TNF- α , IL-1 β , iNOS, siklooksijenaz-2 (COX-2), intrasellüler adhezyon ve molekülü-1 makrofaj koloni-uyarıcı faktör gibi inflamatuvar faktörlerin üretimini azaltmakta ve nöral hücrelerde astrosit aktivasyonunu önlemektedir (Bui & Nguyen, 2017).

Flavanoller

Flavanoller keton grubu içeren flavanoidlerdir. Flavanoller çeşitli sebze ve meyvelerde bulunmaktadır. Flavonol alınımının antioksidan potansiyelini artırması nedeniyle sağlık üzerine geniş çaplı yararları bulunmaktadır (Panche et al., 2016).

Quersetin: Elma, soğan, çay ve kırmızı şarap gibi besinlerde ve bazı bitkilerde bir bulunan flavanoiddir (Babaei et al., 2018; Bui & Nguyen, 2017; Hussain et al., 2018). Vazodilatasyon, antiinflamatuvar, antioksidatif, antitrombotik, antihipertansif ve antikarsinojenik gibi farmakolojik etkileri bulunmaktadır (Hussain et al., 2018). Quersetin, öğrenme ve tanıma belleğini iyileştirmekte, senil plaklarını, mitokondrial disfonksiyonunu ve reaktif oksijen cisimlerinin üretimini azaltmaktadır (Babaei et al., 2018; Bakhtiari et al., 2017; Bui & Nguyen, 2017; De Andrade Teles et al., 2018). Quersetin'in nöron koruyucu etkisi nükleer faktör-benzeri 2 (Nrf2), paraoksonaz-2, c-Jun N-terminal kinaz (JNK), protein kinaz C, MAPK ve PI3K/Akt yolları yoluyla sitokinlerin değişiminden kaynaklanmaktadır (Zaplatic et al., 2019). Quersetin, NF- κ B taranslokasyonunu önleyerek inflamatuvar gösterge düzeyini azaltabilmekte, bilişsel fonksiyon bozukluğunu iyileştirebilmekte, β -amiloid dönüştürücü enzim 1 ekspresyonunu azaltarak A β seviyesini ve birikimini azaltabilmektedir (Babaei et al., 2018). Ayrıca hücre ölüm mekanizmalarını

değiştirerek nöronların oksidatif hasara ve endotoksititeye karşı korunmasını desteklemektedir. Quersetin, nöron hücre ölümü ve hafıza kötüleşmesini iyileştirmekte böylece nöron koruyucu etki göstermektedir (Hussain et al., 2018). Quersetin, A β birikimini inhibe edebilmekte ve A β 'nin artırdığı apoptozisi azaltmaktadır (Bui & Nguyen, 2017). Alzheimer hastalığında oksidatif stresin artırdığı nörotoksiteden nöronal hücreleri korumaktadır (Bui & Nguyen, 2017; Hussain et al., 2018). Quersetin, adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesini desteklemektedir. AMPK, tau proteininin fosforilasyonunu önleyebilme yeteneğine sahiptir. Bu flavanoid, AMPK üzerine etkisi aracılığıyla tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanmasını önleyebilmektedir. Kandaki TNF- α ve IL-6 seviyesinin azalmasını destekleyebilmektedir. Quersetin hücrel oksidasyonu azaltarak ve antiinflamatuvar etki göstererek Alzheimer hastalığının ilerlemesini minimize edebilmektedir (De Andrade Teles et al., 2018).

Antosiyanidin

Antosiyanidin'ler meyve, çiçek ve tahıllarda renk veren pigmentlerdir. Ağırıklı olarak kızcık, siyah kuş üzümü, kırmızı üzüm, ahududu, çilek, yaban mersini ve böğürtlen gibi çeşitli meyvelerin dış katmanlarında bulunmaktadır (Panche et al., 2016). Bu gruptaki flavanoidler antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptozis özelliklerine sahiptir (De Andrade Teles et al., 2018; Winter & Bickford, 2019). Ek olarak bilişsel fonksiyonlar ve hafızada iyileşme oluşturabilmektedir (De Andrade Teles et al., 2018).

Siyanidin: Çok çeşitli kırmızı meyvede (red berries) bulunan bir antosiyanin'dir. Bu flavanol'un antiinflammatuar, antipretik ve diüretik etkileri bulunmaktadır (Hussain et al., 2018). Reaktif oksijen cisimlerinin üretimini engelleyerek nöronları korumaktadır. Böylece lipid peroksidasyonunu ve nöronal dengesizliği önleyebilmektedir (Hussain et al., 2018; Kelly et al., 2018). Bu durum Alzheimer hastalığının önüne geçmeye yardımcı olabilmektedir (Hussain et al., 2018). Bunun yanında inflamatuvar sitokin üretimini de değiştirebilmektedir (Bakhtiar et al., 2017). Siyanidin, A β 'nin nöronların plazma membranına geçişini önlemektedir. Nöral hücrelerde apoptozisi önemli bir şekilde engelleyebilmektedir. Bu flavanoid, A β 'nin gözenek oluşturmasını inhibe edebilmektedir. Böylece hücre içine kalsiyum girişi azaltmakta ve sonuçta apoptozis uyarımını, mitokondrial disfonksiyonu ve reaktif oksijen cisimlerinin önlenmesine yol açmaktadır (Bakhtiar et al., 2017).

Pelargonidin: Pelargonidin, gastrointestinal sistemden etkin bir şekilde emilen ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen önemli flavanoidlerden bir tanesidir. Emilim oranının yüksek ve yan etkilerinin az olması pelargonidini insan sağlığı açısından faydalı hale getirmektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antihiperglisemik, nöral korunma ve atitrombosis aktivitesine sahiptir. Pelargonidin'in antiinflamatuvar etkisinin altında yatan mekanizma interlökin-10'un (IL-10) değişimini içermektedir. İnterlökin-10 (IL-10), inflamatuvar hastalıklardan koruyucu etkiye katkıda bulunmaktadır. Pelargonidin'in IL-1 β , IL-6 ve interlökin-8 (IL-8) üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Pelargonidin, NF- κ B ekspresyonunu da inhibe edebilmektedir. Endoplazmik retikulum'lar beyinin bellekle ilgili olan bölümlerinde yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda nöron koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Pelargonidin'in nöron koruyucu etkisi endoplazmik retikulum'u aktive edebilme yeteneğinden kaynaklanabilmektedir. A β 'nin artırdığı hafıza bozulmasını da, endoplazmik retikulum yolundan bağımsız olarak, tersine çevirebilmektedir (Hussain et al., 2018).

SONUÇ

Alzheimer hastalığı, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaygınlığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında etkili olan faktörler arasında genetik, oksidatif stres, inflamasyon, amiloid beta peptid (A β), mitokondrial disfonksiyon ve hormon dengesizliği gibi faktörler yer almaktadır. Alzheimer hastalığında amiloid beta (A β) birikimi ve tau proteini yüksek düzeyde fosforlanma görülmektedir. Amiloid β 'nin aşırı üretimi ve birikimi oksidasyon, lipid peroksidasyonu, inflamasyon, hücre fonksiyon bozukluğu, apoptozis ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açmaktadır. Nöral hücrelerin dışında Amiloid β toplanması sonucu oluşan amiloid plaklarının yaygın bir şekilde birikimi Alzheimer teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığının başlangıcı ve ilerlemesinde oksidatif stres ve nöroinflamasyon önemli rol oynamaktadır. Amiloid plakların artışı, mikroglia ve astrosit hücrelerini aktive olmasına yol açmaktadır. Bu aktivasyon sonucunda oksidatif stres artmaktadır. Ayrıca mikroglia hücreleri aktive olduğunda, sitokinlerin, kemokinlerin, nüklear faktör- κ B (NF- κ B) proteinlerinin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), adhezyon molekülleri, lipoksijenaz (5-LOX), 12-LOX ve siklooksijenaz 2 (COX-2) gibi enzimlerin salınımını destekleyen inflamatuvar cevaba katılmaktadır. Flavanoidler de Alzheimer hastalığının başlangıcı ve ilerlemesi sürecini

ettkilemektedir. Bu bileşikler antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve bu etkileri nedeniyle Alzheimer hastalığında oluşan nörotoksositeye karşı kosuyucu işlev görmektedir. Flavanoidlerin nöroinflamasyonu azaltıcı etkisi, TNF- α ve IL-1 β dahil inflamatuvar sitokinlerin mikrogliyal aktivasyonunun inhibe edilmesi; glia aktivasyona cevap olarak indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) uyarılmasının ve bunun sonucunda nitrik oksit üretiminin önlenmesi; NADPH oksidaz aktivasyonunun ve bunun sonucunda raktif oksijen cisimleri (ROS) üretiminin önlenmesi; nöronal sinyal yolları ve glia düzenlemesi aracılığıyla NF- κ B

gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin düşürülmesinden kaynaklanmaktadır. Flavanoidler, amiloid plakların (A β) üretimi ve birikiminde etkili olan anahtar enzimleri hedef olarak antiamiloidjenik etki göstermektedir. Ayrıca tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanma da önlenmektedir. Tüm bu olumlu etkilerinden dolayı flavanoidler Alzheimer hastalığından korunmada ve hastalığın seyrinin iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Alzheimer hastalığının tedavisine destek olarak flavanoidlerden zengin beslenme olumlu sonuçlar ortaya çıkabilecektir.

KAYNAKÇA

- Ayaz, M., Sadiq, A., Junaid, M., Ullah, F., Ovais, M., Ullah, I., Ahmed, J., & Shahid, M. (2019). Flavonoids as prospective neuroprotectants and their therapeutic propensity in aging associated neurological disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00155>
- Babaei, F., Mirzababaei, M., & Nassiri-Asl, M. (2018). Quercetin in Food: Possible Mechanisms of Its Effect on Memory. *Journal of Food Science, 83*(9), 2280–2287. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14317>
- Bagyinszky, E., Giau, V. Van, Shim, K., Suk, K., An, S. S. A., & Kim, S. Y. (2017). Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *Journal of the Neurological Sciences, 376*, 242–254. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.031>
- Bakhtiari, M., Panahi, Y., Ameli, J., & Darvishi, B. (2017). Protective effects of flavonoids against Alzheimer's disease-related neural dysfunctions. *Biomedicine and Pharmacotherapy, 93*, 218–229. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.010>
- Bui, T. T., & Nguyen, T. H. (2017). Natural product for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 28*(5), 413–423. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0147>
- Chen, S. Q., Wang, Z. S., Ma, Y. X., Zhang, W., Lu, J. L., Liang, Y. R., & Zheng, X. Q. (2018). Neuroprotective effects and mechanisms of tea bioactive components in neurodegenerative diseases. *Molecules, 23*(3). <https://doi.org/10.3390/molecules23030512>
- De Andrade Teles, R. B., Diniz, T. C., Costa Pinto, T. C., De Oliveira, R. G., e Silva, M. G., De Lavor, É. M., Fernandes, A. W. C., De Oliveira, A. P., De Almeida Ribeiro, F. P. R., Da Silva, A. A. M., Cavalcante, T. C. F., Quintans, L. J., & Da Silva Almeida, J. R. G. (2018). Flavonoids as therapeutic agents in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A systematic review of preclinical evidences. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/7043213>
- Dhakal, S., Kushairi, N., Phan, C. W., Adhikari, B., Sabaratnam, V., & Macreadie, I. (2019). Dietary polyphenols: A multifactorial strategy to target alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(20), 1–40. <https://doi.org/10.3390/ijms20205090>
- Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Barden, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>
- Flanagan, E., Müller, M., Hornberger, M., & Vauzour, D. (2018). Impact of Flavonoids on Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Age-Related Cognitive Decline and Neurodegeneration. *Current Nutrition Reports, 7*(2), 49–57. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0226-1>
- Hole, K. L., & Williams, R. J. (2020). Flavonoids as an Intervention for Alzheimer's Disease: Progress and Hurdles Towards Defining a Mechanism of Action. *Brain Plasticity, 6*(2), 167–192. <https://doi.org/10.3233/bpl-200098>
- Hussain, G., Zhang, L., Rasul, A., Anwar, H., Sohail, M. U., Razzaq, A., Aziz, N., Shabbir, A., Ali, M., & Sun, T. (2018). Role of plant-derived flavonoids and their mechanism in attenuation of Alzheimer's and Parkinson's diseases: An update of recent data. *Molecules, 23*(4), 1–26. <https://doi.org/10.3390/molecules23040814>
- Ide, K., Matsuoka, N., Yamada, H., Furushima, D., & Kawakami, K. (2018). Effects of tea catechins on Alzheimer's disease: Recent updates and perspectives. *Molecules, 23*(9), 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules23092357>
- Jang, S., & Johnson, R. W. (2010). Can consuming flavonoids restore old microglia to their youthful state? *Nutrition Reviews, 68*(12), 719–728. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00336.x>
- Kelly, E., Vyas, P., & Weber, J. T. (2018). Biochemical properties and neuroprotective effects of compounds in various species of berries. *Molecules, 23*(1). <https://doi.org/10.3390/molecules23010026>
- Margină, D., Ungurianu, A., Purdel, C., Nițulescu, G. M., Tsoukalas, D., Sarandi, E., Thanasoula, M., Burykina, T. I., Tekos, F., Buha, A., Nikitovic, D., Kouretas, D., & Tsatsakis, A. M. (2020). Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease. *Food and Chemical Toxicology, 143*(June). <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111558>
- Moreno-Arribas, M. V., Bartolomé, B., Peñalvo, J. L., Pérez-Matute, P., & Motilva, M. J. (2020). Relationship between wine consumption, diet and microbiome modulation in Alzheimer's disease. *Nutrients, 12*(10), 1–28. <https://doi.org/10.3390/nu12103082>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science, 5*. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pervin, M., Unno, K., Ohishi, T., Tanabe, H., Miyoshi, N., & Nakamura, Y. (2018). Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases. *Molecules, 23*(6),

- 1–17.
<https://doi.org/10.3390/molecules23061297>
- Prasanth, M. I., Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., & Tencomnao, T. (2019). A review of the role of green tea (*Camellia sinensis*) in anti-photoaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. *Nutrients*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/nu11020474>
- Román, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Román, A. N., & Reis, J. (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue Neurologique*, *175*(10), 724–741.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.005>
- Simunkova, M., Alwasel, S. H., Alhazza, I. M., Jomova, K., Kollar, V., Rusko, M., & Valko, M. (2019). Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Archives of Toxicology*, *93*(9), 2491–2513.
<https://doi.org/10.1007/s00204-019-02538-y>
- Spagnuolo, C., Moccia, S., & Russo, G. L. (2018). Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *153*, 105–115.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.001>
- Szczechowiak, K., Diniz, B. S., & Leszek, J. (2019). Diet and Alzheimer's dementia – Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *184*(February), 172743.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172743>
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A. H., & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, *25*(22), 1–39.
<https://doi.org/10.3390/molecules25225243>
- Winter, A. N., & Bickford, P. C. (2019). Anthocyanins and their metabolites as therapeutic agents for neurodegenerative disease. *Antioxidants*, *8*(9).
<https://doi.org/10.3390/antiox8090333>
- Zaplatic, E., Bule, M., Shah, S. Z. A., Uddin, M. S., & Niaz, K. (2019). Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease. *Life Sciences*, *224*(January), 109–119.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.055>
- Zhang, D., Lv, J. T., Zhang, B., Sa, R. N., Ma, B. B., Zhang, X. M., & Lin, Z. J. (2020). Molecular insight into the therapeutic promise of xuebijing injection against coronavirus disease 2019. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, *6*(2), 203–215.
https://doi.org/10.4103/wjtc.wjtc_22_20
- Zhao, S., Zhang, L., Yang, C., Li, Z., & Rong, S. (2019). Procyanidins and Alzheimer's Disease. *January*, 5556–5567.