

# Bitkisel ve Doğal Kaynaklı Bazı Flavonoidlerin anti-Alzheimer Etkileri; Moleküler İnceleme\*

## Anti-Alzheimer Effects of Some Flavonoids from Plant and Natural Sources; Molecular Review

Ulaş Değirmenci\*

<sup>1</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD., <https://orcid.org/0000-0001-5208-6430>

### Öz

Nöroinflamasyon, toksik protein agregasyonu, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, Alzheimer hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif hastalıklarda temel yollardır. Mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır, bu nedenle bitkisel ilaç gibi alternatif tedaviler bilişsel gerilemeyi yavaşlatırken semptomları baskılayabilir. *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Cyperus rotundus* ve *Buplerum falcatum* gibi bitkilerde bulunan kaempferol ve kuersetin, Aβ plak oluşumunun inhibisyonu, tau hiperfosforilasyonunda azalma, oksidatif stresin baskılanması ve BDNF ve PI3K/AKT yollarının modülasyonu gibi çoklu etki mekanizmaları gösteren polifenolik yapıya sahip flavonoidlerdir. Naringenin Aβ birikimi, mikrogial ve astrositik aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin seviyelerini önemli ölçüde azaltabildiği gibi in vivo ve in vitro MAPK sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla nöroinflamatuvar yanıtları zayıflatılabilmektedir. Apigenin, maydanoz, kereviz, soğan gibi sebzelerde ve papatya, kekik, mercanköşk, fesleğen gibi otlarda yaygın olarak bulunur. Çok sayıda çalışma, apigeninin çeşitli farmakolojik işlevler sergilediğini ve inflamasyon ve nörodejeneratif ilişkili hastalıklar için terapötik bir ajan olma potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir. *Peperomia*, *Piper genera* ve *Asteraceae* familyası gibi medisinall bitkilerde bulunan pinosembinin bilişsel işlevi etkilediği ve sinir hücrelerini Aβ'dan kaynaklanan toksisiteye karşı koruduğu bilinmektedir. Eriodiktol, esas olarak turuncgillerde ve fıstıkta bulunan doğal bir flavonoiddir. Eriodiktol lipopolisakkarit uyarılı amiloid üretimini, glial aktivasyonu ve sitokinlerin aşırı salınımını azaltmakta, nöronal hasarı engellemekte ve vücuttaki kolinerjik sistemin dengesini sağlayarak bilişsel işlevi korumaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** : Alzheimer hastalığı, Nöroinflamasyon, Enzim inhisiyonu, Flavonoid

### ABSTRACT

Neuroinflammation, toxic protein aggregation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction are key pathways in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD). Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that impairs cognitive functions and memory in the elderly. Current treatment options are limited, so alternative treatments such as herbal medicine may suppress symptoms while slowing cognitive decline. Kaempferol and quercetin, found in plants such as *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Cyperus rotundus* and *Buplerum falcatum*, are flavonoids with polyphenolic structures that show multiple mechanisms of action, such as inhibition of Aβ plaque formation, reduction of tau hyperphosphorylation, suppression of oxidative stress and modulation of BDNF and PI3K/AKT pathways. Naringenin can significantly reduce Aβ accumulation, microglial and astrocytic activation, and proinflammatory cytokine levels, as well as attenuate neuroinflammatory responses via inhibition of the MAPK signaling pathway in vivo and in vitro. Apigenin is commonly found in vegetables such as parsley, celery, onion, and herbs such as chamomile, thyme, marjoram, and basil. Numerous studies have reported that apigenin exhibits various pharmacological functions and has the potential to be a therapeutic agent for inflammation and neurodegenerative-related diseases. Pinocembrin, found in medicinal plants such as *Peperomia*, *Piper genera* and *Asteraceae* family, is known to affect cognitive function and protect nerve cells against toxicity caused by Aβ. Eriodictyol is a natural flavonoid found mainly in citrus fruits and peanuts. Eriodictyol reduces lipopolysaccharide-induced amyloid production, glial activation and excessive release of cytokines, prevents neuronal damage and protects cognitive function by balancing the cholinergic system in the body.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Neuroinflammation, Enzyme inhibition, Flavonoid.

\*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2025;15(3):839-846

DOI: 10.31020/mutfd.1665140

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 25 Mart 2025; Kabul Tarihi - Accepted: 08 Temmuz 2025

İletişim - Correspondence Author: Ulaş Değirmenci <ulas\_degirmenci@yahoo.com>



Bu derginin içeriği Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License kapsamında lisanslanmıştır.

## Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza, dil, öğrenme, görsel-mekansal beceriler, muhakeme ve davranış gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açan, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır.<sup>1</sup> Bilişsel yeteneklerdeki düşüş günlük aktiviteleri etkileyecek kadar şiddetli hale gelebilir. AH, 65 yaş ve üzeri bireylerde demans vakalarının en az üçte ikisine neden olan en yaygın demans türüdür.<sup>2</sup> Dünya çapında 2024 itibarıyla yaklaşık 55 milyon insan Alzheimer ve diğer bunama türleriyle yaşamaktadır ve yaşlanan nüfus nedeniyle bu sayının 2050 yılına kadar 139 milyona çıkması beklenmektedir.<sup>3</sup> Bu endişe verici artış, hastalığın ilerlemesini yönetmek ve potansiyel olarak yavaşlatmak için etkili tedavilere acil ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.<sup>4</sup> Çalışmalar, hastalarda kolinerjik iletim seviyesindeki artışın (ACh'de artış) hastalığın ilerlemesini hafiflettiğini göstermektedir. Ayrıca, beyindeki kolinerjik nöronlardaki azalmaya rağmen bilişsel işlevler üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir ve hastanın ruh halini iyileştirir.<sup>5</sup> Bu, nöronlardan sinaptik alana salındıktan sonra asetilkolini (ACh) parçalayan hidrolitik enzimi inhibe ederek gerçekleştirilebilir. Asetilkolinin korunmasının,  $\alpha$ -sekretaz aktivasyonu üzerindeki dolaylı etkisi yoluyla senil plakların oluşumunu önlediğini öne süren çalışmalar vardır.<sup>6</sup> Kolinesteraz inhibitörleri, kolinesterazların (AChE ve BuChE) aktivitesini etkileyen kimyasal bileşiklerdir. Nörotransmitter asetilkolinin (ACh) ve bütirikolinin (BuCh) hidrolizini azaltarak vücuttaki (beyin, kan ve sinir dokusu) seviyelerini artırır. Hafif ila orta şiddette AH'da kullanılan donepezil, galantamin ve rivastigmin olmak üzere üç kolinesteraz inhibitörü onaylanmıştır. Bunların eşit derecede etkili olduğu ve 6 aylık Mini Mental Durum Muayenesinde 1,4 puanlık bir iyileşme (30 puanlık bir ölçekte) gösterdikleri bilinmektedir.<sup>7</sup> Kolinesteraz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu derlemenin amacı kolinesteraz inhibitörleri hakkında güncel bilgileri sunmaktır.

## Flavanoidler

Polifenolik bileşikler biyolojik özellikleri nedeniyle günümüzde en çok çalışılan doğal moleküller arasında yer almakta ve modern farmakoterapide kullanılmaktadırlar.<sup>8</sup> Ayrıca çok sayıda epidemiyolojik çalışma, bu bileşiklerin bulunduğu bitki bazlı gıdaların tüketiminin, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerin görülme sıklığını azalttığını göstermektedir.<sup>9-11</sup> Uzun yıllardır polifenolik bileşikler, çeşitli karaciğer yaralanmalarını tedavi etmek ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için önerilen farmasötik preparatlarda ve ayrıca alt ekstremitelerde kan damarlarındaki dolaşım yetmezliğiyle ilişkili semptomları hafifletmek için kullanılan diyet takviyelerinde kullanılmaktadır.<sup>12,13</sup> Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, doğal organik bileşiklerin yalnızca kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türlerinin riskini önemli ölçüde azaltmakla kalmayıp aynı zamanda güçlü anti-Alzheimer etkiler de sergilediğini göstermektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Flavanoidlerin anti-Alzheimer etkileri

| Flavanoid   | Doğal Kaynaklar                                   | AChE Etki Mekanizması                                                                                               | Nöroprotektif etkiler                                                                                                                                   |
|-------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kaempferol  | Üzüm<br>Ispanak<br>Çay                            | Allosterik modülasyon yoluyla ACh'nin aktif bölgelere erişimini engeller.<br>ACh seviyelerini yükseltir.            | A $\beta$ birikimini azaltarak nöronal hücreleri $\beta$ -amiloid sitotoksitesinden korur. Bilişsel yetenekleri geliştirir. Nöroplastisiteyi destekler. |
| Naringenin  | Turuncgiller                                      | AChE aktivitesinin inhibisyonu.                                                                                     | Sinapslardaki ACh seviyelerini artırır. Nöronal hasarı azaltır. A $\beta$ kaynaklı etkileri hafifletir. Bilişsel yetenekleri geliştirir.                |
| Pinosembrin | Rosaceae familyası bitkileri<br>Propolis<br>Bal   | Kolinerjik nörotransmisyonu koruyarak ve sinaptik plastisiteyi artırarak AChE aktivitesini dolaylı olarak düzenler. | Nöronal dejenerasyonu engeller. Serebral perfüzyonu artırır. Bilişsel işlevi korur.                                                                     |
| Kuersetin   | Elma<br>Ahududu<br>Soğan<br>Kiraz<br>Turuncgiller | AChE aktif bölgesinde hidrojen bağları oluşturarak inhibe eder.                                                     | A $\beta$ fibril oluşumunu engeller. Nöronal apoptozu ve azaltır, mitokondriyal disfonksiyonu azaltır. Serbest radikalleri temizler.                    |

|            |                                                                                                  |                                                                 |                                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apigenin   | Yeşil yapraklı sebzeler<br>Soğan<br>Greyfurt<br>Portakal<br>Maydanoz<br>Buğday filizi<br>Papatya | AChE aktif bölgesinde hidrojen bağları oluşturarak inhibe eder. | Bilişsel yetenekleri geliştirir.                                                                     |
| Eriodiktol | Turunçgiller<br>Sebzeler                                                                         | AChE aktivitesinin inhibisyonu.                                 | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> kaynaklı nörotoksosite ve Aβ 25-35 kaynaklı nöronal ölüme karşı korur. |

## Kuersetin

Kuersetin; çeşitli sebzelerde, meyvelerde, tohumlarda ve özellikle kırmızı soğanda bulunan bir polifenoldür.<sup>14</sup> Düşük çözünürlüğü nedeniyle oral yoldan alındıktan sonra düşük biyoyararlanıma sahiptir (< %1); ayrıca intravenöz uygulanması halinde karaciğer tarafından doza bağlı bir şekilde hızla metabolize edilir. Ancak *in vitro* çalışmalardan elde edilen bulgular *in vivo* çalışmalarla örtüşmemektedir. Yüksek yağlı diyet kuersetin emilimini iyileştirmektedir. Hepatik sitokromun inhibisyonu yoluyla birçok ilacın metabolizmasını engellediği de bilinmektedir.<sup>15,16</sup> Anti-inflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal ve antitümör aktivitesi sayesinde birçok sinyal yolunu düzenleyerek inflammatuar ve oksidatif bozukluk, enfeksiyonlar, malignite, metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde adjuvan tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>17,18</sup> Kuersetinin nöroinflamasyonu inhibe ederek AH ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişimine karşı nöroprotektif bir rolü olduğu gösterilmiştir. Örneğin farelerde pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını baskılayarak lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı nöroinflamasyonda bilişsel bozukluğu ve hafıza eksikliğini hafifletmiştir. Ayrıca LPS kaynaklı nöroinflamasyon ve nörotoksositeye sahip farelerde hipokampus ve serebral kortekste Bax/Bcl-2/kaspaz-3 sinyallemesinin modülasyonu yoluyla apoptotik yolun aktivasyonunu inhibe etmiştir.<sup>19,20</sup> Monoaminoksidadin (MAO) hiperaktivasyonunun AH gibi çeşitli nörolojik hastalıklara yol açan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Ancak MAO inhibitörleri hepatotoksosite ve hipertansif kriz gibi yan etkilerle bağlantılıdır ve bu da güvenli bir profile sahip doğal bir kaynaktan alternatif MAO inhibitörlerinin araştırılmasını gerektirir. Kuersetin AH ve diğer nörolojik bozuklukların yönetiminde etkili olabilecek potansiyel bir MAO inhibitörü olarak kabul edilmektedir.<sup>21</sup> Kuersetinin beyinde amiloid plak oluşumu ile ilişkili inflammatuar ve oksidatif stres bozukluklarını engellediği gösterilmiştir.<sup>22</sup> Nörotoksik Aβ'nin oluşumu ilebuna bağlı oksidatif stres ve inflamasyonu inhibe ederek Aβ kaynaklı nörotoksiteyi zayıflatır. Datiscetin ve kaempferol gibi diğer bitkisel ajanlardan daha etkili bir şekilde amiloidojenik yolda Aβ oluşumunu engeller.<sup>23</sup> Kuersetinin, amiloidojenik yolda nörotoksik Aβ oluşumundan sorumlu olan β-sekretazın (BACE-1) baskılanması yoluyla Aβ oluşumunu engellediği belirlenmiştir. BACE-1'in kuersetin tarafından inhibisyonu, BACE-1 proteininin ekspresyonunu indükleyen nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) baskılanmasıyla sağlanır.<sup>24,25</sup> Üç ay boyunca intraperitoneal QCN (25 mg/kg) uygulamasının hipokampüste tauopati ve amiloidozu engellediği, yaşlı transgenik farelerde bilişsel eksikliği azalttığı bildirilmiştir.<sup>26</sup> Klinik öncesi çalışmadan elde edilen bulgular, QCN'nin LPS fare modelinde NF-κB gibi inflammatuar sinyal yollarının ekspresyonunu ve TNF-α ve IL-1β gibi proinflammatuar sitokinlerin salınımını engellediğini göstermiştir.<sup>27</sup> Bu nedenle QCN, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederek ve anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını aktive ederek AH'da nöroinflamasyonun gelişimini azaltabilir. Oksidatif stres, Aβ oluşumunu aktive ederek AH nöropatolojisinin ilerlemesine katkıda bulunur. Nörotoksik Aβ, ROS ekspresyonunu tetikler ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan proteinlerin ekspresyonunu engeller.<sup>28,29</sup> Sıçan modelinde kuersetinin Nrf-2, paraoksonaz-2 (PON2) ve diğer antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükleyerek oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.<sup>30</sup> Kuersetin RA 264.7 hücrelerinde siklooksijenaz 2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) inhibe ederek doza bağlı bir antioksidan etkiye sahiptir.<sup>31</sup>

## Naringenin

Naringenin turunçgillerde bulunan renksiz ve kokusuz bir flavonoid türüdür.<sup>32</sup> Naringenin duodenum, jejunum, ileum, çekum ve kolonda emilir; ancak sistemik emilim oranı sınırlıdır.<sup>33</sup> Emildikten sonra beyin, karaciğer, böbrek, dalak ve kalp dahil olmak üzere çeşitli organlara dağılabilir.  $\beta$ -Glukuronidazla zenginleştirilmiş sülfataz, naringenini öncelikle glukuronid ve sülfat formlarına hidrolize eder. Glukuronid formu çoğunlukla serumda bulunur. Ancak beyin, kalp, karaciğer ve pankreas dokuları dahil olmak üzere dokularda sülfatlanmış bir formda bulunur ve bu organlarda glukuronidasyon, ardından sülfatlanma olduğunu gösterir.<sup>34</sup> Naringenin antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-viral etkilere sahiptir. Kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve kanser riskini azaltır. Düşük toksisiteye sahip bir fitokimyasal olan naringenin, çeşitli hastalık önleme çalışmalarında kullanılmıştır. Naringenin, PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  yolunu düzenleyerek ve AChE aktivitesini inhibe ederek, hafıza kaybını baskılar. Bir AH sıçan modelinde, 25, 50 ve 100 mg/kg'da naringenin tedavisi, PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  yolunu düzenleyerek, tau hiperfosforilasyonunu inhibe ederek mekansal öğrenmeyi ve hafızayı iyileştirmiştir.<sup>35</sup> PC12 hücrelerinde 0,4  $\mu$ M naringenin tedavisi, PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  yolağının aktivasyonu ve kaspaz-3 inhibisyonu yoluyla A $\beta$  kaynaklı AD apoptozunu ve nörotoksiteyi inhibe etmiştir.<sup>36</sup> *in vivo* ve *in vitro* AH modellerinde, naringenin doz bağımlı olarak AChE aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Skopolamin kaynaklı amnezinin ICR fare modelinde 4,5 mg/kg naringenin tedavisinin amnezi üzerindeki etkileri labirent testi ve pasif kaçınma deneyi kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>37</sup> Bir *in vitro* çalışmada, naringenin AChE, BChE ve BACE1 aktivitelerini düşürmüştür.<sup>38</sup> A $\beta$  kaynaklı AH fare modelinde, naringenin oral yoldan uygulanması hafızayı iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca, naringenin hipokampüsteki MDA seviyesini azaltarak apoptozu ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>39</sup>

## Kaempferol

Kaempferol, kuersetin ile önemli yapısal benzerlikler gösteren yaygın bir polifenoldür. En yaygın flavonoidlerden biridir. Meyve ve sebzeler de dahil olmak üzere çeşitli yiyeceklerde bulunur.<sup>40</sup> Birçok klinik öncesi ve klinik çalışma kaempferolün AH karşıtı aktivitesini göstermiştir. Kaempferol, pro-nöroplastik, anti-A, anti-tau, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir.<sup>41</sup> Kaempferol ve metabolitleri inflamasyonu azaltır ve güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Mikroglial TLR4 ve NF-kB sinyallemesini bozarak NO, iNOS, PGE2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  salınımını inhibe ederek nöroinflamasyonu doğrudan düzenler.<sup>42</sup> KDAC'nin bir alt tipi olan SIRT1 gibi epigenetik faktörleri düzenleyerek nöroinflamasyonu da düzenleyebilir.<sup>43</sup> Kaempferol ayrıca SIRT'yi artırarak PC12 nöronlarına verilen sitotoksik hasarı önlediği gösterilmiştir.<sup>44</sup> Kaempferol tarafından modüle edilen diğer bağışıklık faktörleri arasında COX-2, lipoksijenazlar, prostasiklin ve lökotrienler bulunur.<sup>45</sup> Kaempferol Nrf-2 sinyallemesi yoluyla nöroinflamasyonu azaltabilmektedir.<sup>46</sup> Bir kaempferol türevi olan Kaempferol-3-O-ramnozid (K-3-Rh), insan SH-SY5Y hücrelerinde  $\beta$ -tabaka oluşumunu bozarak ve A $\beta$  plak oluşumunu zayıflatarak toplam A $\beta$  yükünü ve toksiteyi sınırlandırmaktadır.<sup>47</sup> Kemirgen nöroblastoma hücrelerinde kaempferol 3-O-(6''-asetil)-glukopiranosid (KAG), A $\beta$  aracılı sitotoksik hücre ölümünü ve ROS oluşumunu güçlü bir şekilde engellemiştir.<sup>48</sup> KAG, kaspaz-3, Bax ve Bcl-2 sinyallemesini düzenleyerek A $\beta$  aracılı oksidatif stresi tersine çevirip hücre sağ kalımını artırmıştır.<sup>49</sup> Kaempferol, nöronlarda A $\beta$  kaynaklı mitokondriyal toksiteyi doza ve cinsiyete bağlı olarak sınırlayarak Y-labirent testinde kemirgen hafızasını iyileştirmiştir.<sup>50</sup>

## Apigenin

Apigenin, 2-fenilkromen-4-on (2-fenil-1-benzopiran-4-on) iskeletine dayanan bir 4',5,7-trihidroksiflavondur. Bitkilerde apigenin, aglikon ve/veya C- ve O-glikozitleri (6-C ve 8-C-glukozit ve 7-O-glukozit olarak tespit edilir), glukuronidler, O-metileterler ve asetil türevleri şeklinde bulunur.<sup>51</sup> Alzheimer'in patolojik bağlamında, periferik ve merkezi bağışıklık hücreleri, özellikle mikroglia, kilit oyuncular. Gerçekten de, mikroglial aktivasyonun Alzheimer hastalığının başlamasına başlamasında rol oynamaktadır.<sup>52</sup> Mikroglial hücreler,

bağışıklık tepkisi ve inflamasyon dahil olmak üzere çok sayıda süreçte yer alan bir inflamatuvar sitokin olan TGF- $\beta$  üretir. Bu da CNS bağlamında, proinflamatuvar veya nöroprotektif olabilir. Alzheimer hastalığında TGF- $\beta$ , mikrogliya ve astrositlerin A $\beta$  plaklarına aktivasyonu ve katılımında rol oynarak potansiyel olarak plak çıkarılmasına yardımcı olur. Ancak, TGF- $\beta$  sinyalleşmesinin düzensizliği nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona yol açabilir.<sup>53</sup> Apigeninin etkisi moleküler düzeyde, sinyal yollarında ve bilişsel işlevlerde test edilmiştir. Bir Alzheimer hastalığı modelinde, SH-SY5Y nöronal hücrelerinde, apigenin Kaspaz-3/7 aktivitesini azalttığı ve böylece apoptozis yoluyla hücre ölümünü önlediği ortaya konulmuştur.<sup>54</sup> Yenidoğan ve embriyonik Wistar sıçanlarının korteksinden elde edilen nöron ve glial hücrelerin ortak kültürleri lipopolisakkarit veya IL-1 $\beta$  veya A $\beta$  oligomerlerine maruz bırakılıp apigenin ile tedavi edildiğinde farklı etkiler görülmüştür. Söz konusu etkiler; nöron ve astrosit bütünlüğünün korunması, mikrogliyal yanıtta azalma, beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunun artması ve inflamatuvar sitokin mRNA ekspresyonunun modülasyonu ve OX42, IL-6, gp130 ekspresyonunda azalma şeklindedir. Bu unsurlar, apigeninin nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkiler yoluyla nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için önemli bir nöroimmunomodülatör ajan olarak kullanılmasını desteklemektedir.<sup>55</sup>

### Pinosembrin

Pinosembrin, esas olarak propoliste bulunan ve %70 etanol ile propolisten ekstrakte edilen balsamda içeriği 606-701 mg/g'a kadar ulaşan farmakolojik olarak aktif bir flavonoiddir.<sup>56</sup> Doğal ürünlerden ekstraksiyonun yanı sıra, pinocembrin biyolojik ve kimyasal yöntemlerle sentezlenebilir. Biyosentez, yüksek verimi ve düşük üretim maliyeti nedeniyle pinocembrin sentezinde önemli bir rol oynar. Pinosembrin'in bilişsel işlevi etkilediği ve sinir hücrelerini A $\beta$  ile indüklenen toksisiteye karşı koruduğu bulunmuştur. A $\beta$ 25-35 ile indüklenen farelerde pinosembrin uygulaması fare beyindeki ultra yapısal sinir liflerini koruyabilir ve serebral kortekste nörodejenerasyonu azaltabilir, böylece bilişsel işlevi iyileştirebilir. Sinir sisteminin işlevi ayrıca A $\beta$  ile ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) reseptörleri arasındaki etkileşimden de etkilenir. Pinocembrin, AGEs transkripsiyonunun ve protein translasyonunun in vivo ve in vitro yukarı düzenlenmesini ve A $\beta$ -AGE etkileşimini izleyen inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde engeller. Bu etkiler p38 MAPK-MAPK-aktif protein kinaz-2-ısı şoku proteini 27 ve stresle aktif protein kinaz/c-Jun N-terminal kinaz-c-Jun yolu ve NF- $\kappa$ B sinyal yolunun inhibisyonu ile elde edilir.<sup>57</sup> Pinocembrin tedavisinin insan beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde (hBMEC'ler) fibriller A $\beta$  (1–40) tarafından indüklenen hasarı azalttığı ve bu bulgunun pinosembrin tarafından inflamasyonun inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İlgili mekanizmalar arasında MAPK aktivasyonunun inhibe edilmesi, I $\kappa$ B kinaz seviyesinin aşağı düzenlenmesi, I $\kappa$ B'nin degradasyonunun azaltılması ve pinocembrin tarafından NF- $\kappa$ B p65'in nükleer translokasyonunun bloke edilmesi yer alabilir. Böylece pro-inflamatuvar faktörlerin salınımı azaltılabilir. Daha ileri çalışmalar pinosembrinin, Nrf2/hem oksijenaz-1 (HO-1) yolunu aktive ederek SH-SY5Y hücrelerini A $\beta$  (25–35) kaynaklı nörotoksiteden koruyabileceğini göstermiştir.<sup>58</sup>

### Eriodiktol

Eriodiktol, esas olarak turuncgillerde ve yer fıstığında bulunan doğal bir flavonoiddir. Nöroproteksiyon, kardiyoproteksiyon, anti-diyabet ve anti-obezitedeki iyi terapötik etkilerinin yanı sıra yüksek antioksidan, anti-inflamatuvar, antipiretik ve anti-aşılama etkileri ile anti-tümör aktiviteleri nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmektedir. Araştırmacılar ayrıca anti-AH mekanizmasını da araştırmışlardır. Eriodiktolün lipopolisakkarit uyarılı amiloid üretimini, glial aktivasyonu ve sitokinlerin aşırı salınımını azalttığı gösterilmiştir. Eriodiktol ayrıca nöronal hasarı engeller ve vücuttaki kolinerjik sistemin dengesini korur. Eriodiktolün nöroprotektif etkisinin potansiyel mekanizması MAPK'ların ve PI3K/Akt'nin inhibisyonu ve SIRT1 yolunun aktivasyonu olabilir, böylece NF- $\kappa$ B'nin aşağı akış translokasyonunu önleyebileceği düşünülmektedir.<sup>59,60</sup>

## Sonuç ve Öneriler

Alzheimer hastalığı, çağdaş dünyada en yaygın kronik hastalıklardan biri olup, bu hastalıkla ilgili 2000'den fazla klinik çalışma hâlen devam etmektedir. Ancak, şu anda AH tedavisi için piyasada çok az ilaç bulunmaktadır. Monoklonal antikorlar (aducanumab ve lecanemab gibi) ve diyet takviyeleri (neptune krill yağı, balık yağı ve kapriliden) dışında donepezil, memantin ve rivastigmin halen en yaygın şekilde kullanılan farmakolojik ajanlardır. Buna ek olarak, EGb 761 ve GV-971 gibi doğal kaynaklı bileşikler de takviye tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. EGb 761, ana aktif bileşenleri flavonoidler ve ginkgolidler olan standartlaştırılmış bir ginkgo yaprağı özütüdür. Bu nedenle bitki bazlı biyoaktif bileşikler özellikle de flavonoidler ilaç keşfi için önemli bir potansiyele sahip olduklarından biyoaktiviteleri açısından daha fazla araştırılmaları gerekir. Flavonoidlerin AChE inhibisyonu, oksidatif stres azaltma ve nöroinflamasyon modülasyonu gibi birden fazla patojenik yolu hedefleme yeteneği, nörodejeneratif hastalıklar için tamamlayıcı tedaviler olarak potansiyellerini göstermektedir. Öncelikle semptomları ele alan geleneksel tedavilerin aksine, flavonoidler hastalık ilerlemesinin çeşitli yönlerini hedefleyerek daha geniş bir yaklaşım sunmaktadır. Örneğin, kuersetin ve kaempferol sadece kolinerjik işlevi geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda  $\beta$ -amiloid agregasyonunu ve inflamasyonu da hafifleterek nörofarmakolojide daha bütünsel bir tedavi stratejisi kavramını desteklemektedir. Ancak, bu flavonoidlerin biyoyararlanımını optimize etmek, uzun vadeli etkinliklerini değerlendirmek ve insan modellerinde moleküler mekanizmalarını açıklamak için daha fazla araştırma ve klinik deneme gereklidir. Ayrıca AH tedavisi için geliştirilecek ilaçları belirlemek amacıyla flavonoidlerin yapı-aktivite ilişkilerini daha iyi anlamamız gerekir. Bu tür çalışmalar, flavonoidlerin terapötik protokollere entegrasyonunu desteklemek ve nihayetinde nörodejeneratif hastalıklar için tedavi stratejilerini geliştirmek açısından kritik öneme sahip olacaktır.

## Bilgi

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int Psychogeriatr* 2002;14(1):51–75.
2. De-Paula VJ et al. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 2012;65:329–52.
3. Better MA. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2023;19:1598–1695.
4. Noorda K et al. Amyloid-Directed Antibodies: Past, Present, and Future. *J Alzheimer's Dis* 2024;101:3–22.
5. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:CD005593.
6. Lee NK et al. Park, E., & Paik, H. D. Heat-Killed *Leuconostoc mesenteroides* H40 Alleviates Cognitive Impairment by Anti-Inflammation and Antioxidant Effects in a Scopolamine-Induced Mouse Model. *Journal of microbiology and biotechnology* 2025;35:e2411013.
7. Bukowska B et al. Acetyl- and Butyrylcholinesterase—Structure, Functions and Their Inhibitors. *Curr Top Biophys* 2007;30:11–23.
8. Rathod NB et al. Recent Developments in Polyphenol Applications on Human Health: A Review with Current Knowledge. *Plants* 2023;12:1217.
9. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:270–278.
10. Habauzit V, Morand C. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: An update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3:87–106.
11. Aune D. Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Adv Nutr* 2019;10:404–421.
12. Li S et al. The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:8394818.
13. Stromsnes K et al. Pharmacological Properties of Polyphenols: Bioavailability, Mechanisms of Action, and Biological Effects in In Vitro Studies, Animal Models, and Humans. *Biomedicines* 2021;9:1074.
14. Singh P et al. The role of quercetin in plants. *Plant Physiol Biochem* 2021;166:10–19.

15. Batiha GE-S et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin. *Foods* 2020;9(3):374.
16. Yang D et al. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxid Med Cell Longev* 2020;1–13.
17. Wang G et al. Pharmacological activity of quercetin: an updated review. *Evidence-Based Complement Alternat Med* 2022;1–12.
18. Wang T et al. Brusatol inhibits the growth of renal cell carcinoma by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway. *J Ethnopharmacol* 2022;288:115020.
19. Khan A et al. Neuroprotective effect of quercetin against the detrimental effects of LPS in the adult mouse brain. *Front Pharmacol* 2018;9:1383
20. Kalra P et al. Neuroprotection induced by quercetin. In *Natural Molecules in Neuroprotection and Neurotoxicity* 2024:1757–1783.
21. Mannan A et al. Insights into the mechanism of the therapeutic potential of herbal monoamine oxidase inhibitors in neurological diseases. *Curr Drug Targets* 2022;23(3):286–310
22. Khan H et al. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease. *Biomolecules* 2019;10(1):59.
23. Sato M et al. Site-specific inhibitory mechanism for amyloid  $\beta$ 42 aggregation by catechol-type flavonoids targeting the lys residues. *J Biol Chem* 2013;288(32):23212–23224.
24. Paris D et al. Flavonoids lower Alzheimer's A $\beta$  production via an NF $\kappa$ B dependent mechanism. *Bioinformation* 2011;6(6):229–236.
25. Uddin MdS et al. Anti-neuroinflammatory potential of polyphenols by inhibiting NF- $\kappa$ B to halt Alzheimer's disease. *Curr Pharm des* 2021;27(3):402–414.
26. Sabogal-Guaqueta AM et al. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology* 2015;93:134–145.
27. Qureshi AA et al. Inhibition of nitric oxide in LPS-stimulated macrophages of young and senescent mice by  $\delta$ -tocotrienol and quercetin. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):239.
28. Al-kuraishy HM et al. The link between metabolic syndrome and Alzheimer disease: a mutual relationship and long rigorous investigation. *Ageing Res Rev* 2023;91:102084.
29. Molaei A et al. Synergistic effects of quercetin and regular exercise on the recovery of spatial memory and reduction of parameters of oxidative stress in an animal model of Alzheimer's disease. *EXCLI J* 2020;19:596–612.
30. Amanzadeh JE et al. Quercetin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles protect A $\beta$ 1-42-induced neurotoxicity in a rat model of Alzheimer's disease via antioxidant genes, APP gene, and miRNA-101. *Front Neurosci* 2021;14:598617.
31. Lee GB et al. Anti-inflammatory effects of quercetin, rutin, and trolox result from the inhibition of NO production and the reduction of COX-2 levels in RAW 264.7 cells treated with LPS. *Appl Biochem Biotechnol* 2024;196(12):8431–8452.
32. Esaki S et al. Preparation and taste of certain glycosides of flavanones and of dihydrochalcones. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1994;58:1479-1485.
33. Zhang L et al. Solubilities of naringin and naringenin in different solvents and dissociation constants of naringenin. *J. Chem. Eng. Data* 2015;60:932-940.
34. Lin SP et al. Tissue distribution of naringenin conjugated metabolites following repeated dosing of naringin to rats. *Biomed. (Taipei)* 2014;4:16.
35. Yang W et al. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci* 2014;35:741-751.
36. Zhang N et al. Protective role of Naringenin against A $\beta$  -caused damage via ER and PI3K/Akt-mediated pathways. *Cell Mol Neurobiol* 2018;38:549-557.
37. Heo HJ et al. Naringenin from citrus junos has an inhibitory effect on acetylcholinesterase and a mitigating effect on amnesia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014;17:151-157.
38. Lee S et al. In silico docking and in vitro approaches towards BACE1 and cholinesterases inhibitory effect of citrus flavanones. *Molecules* 2018;23:1509.
39. Ghofrani S et al. Naringenin improves learning and memory in an Alzheimer's disease rat model: insights into the underlying mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2015;764: 195-201.
40. Dabeek WM, Marra MV. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients* 2019;11:2288.
41. Al-Brakati A et al. Possible Role of Kaempferol in Reversing Oxidative Damage, Inflammation, and Apoptosis-Mediated Cortical Injury Following Cadmium Exposure. *Neurotox Res* 2021;39:198–209.
42. Wang J et al. Kaempferol Protects Against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury Through Intervening Oxidative and Inflammatory Stress Induced Apoptosis. *Front Pharmacol* 2020;11:424.
43. El-Kott AF et al. Kaempferol protects against cadmium chloride-induced hippocampal damage and memory deficits by activation of silent information regulator 1 and inhibition of poly (ADP-Ribose) polymerase-1. *Sci Total Environ* 2020;728:138832.
44. Zhou YP, Li GC. Kaempferol protects cell damage in in vitro ischemia reperfusion model in rat neuronal PC12 cells. *BioMed Res Int* 2020;2020:2461079.

45. Alam W et al. Kaempferol as a Dietary Anti-Inflammatory Agent: Current Therapeutic Standing. *Molecules* 2020;25:4073.
46. Wang J et al. Kaempferol Protects Against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury Through Intervening Oxidative and Inflammatory Stress Induced Apoptosis. *Front Pharmacol* 2020;11:424.
47. Sharoar G et al. Kaempferol-3-O-rhamnoside abrogates amyloid beta toxicity by modulating monomers and remodeling oligomers and fibrils to non-toxic aggregates. *J Biomed Sci* 2012;19:104.
48. Song KS, Jeong WS, Jun M. Inhibition of  $\beta$ -amyloid peptide-induced neurotoxicity by kaempferol 3-O-(6''-acetyl)-glucopyranoside from butterbur (*Petasites japonicus*) leaves in B103 cells. *Food Sci Biotechnol* 2012;21:845–851.
49. Miranda S et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid  $\beta$ -peptide in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2000;62:633-648.
50. Xie C et al. Amelioration of Alzheimer's disease pathology by mitophagy inducers identified via machine learning and a cross-species workflow. *Nat Biomed Eng* 2022;6:76–93.
51. Cook N, Samman S. Flavonoids—Chemistry Metabolism, Cardioprotective effects, and Dietary Sources. *J Nutr Biochem* 1996;7:66–76.
52. Krstic D, Knuesel I. Deciphering the Mechanism Underlying Late-Onset Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:25–34.
53. von Bernhardt R et al. Role of TGF $\beta$  Signaling in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci* 2015;9:426.
54. Kang SS, Lee JY, Choi YK. Neuroprotective Effects of Flavones on Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:2261–2264.
55. Dourado NS et al. Neuroimmunomodulatory and Neuroprotective Effects of the Flavonoid Apigenin in In Vitro Models of Neuroinflammation Associated with Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* 2020;12:119.
56. Feng R et al. Anti-inflammatory flavonoids from *Cryptocarya chingii*. *Phytochemistry* 2012;76:98–105.
57. Liu R et al. Pinocembrin protects human brain microvascular endothelial cells against fibrillar amyloid- $\beta$  (1-40) injury by suppressing the MAPK/NF- $\kappa$ B inflammatory pathways. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–14.
58. Wang Y et al. Inhibition of beta-amyloid-induced neurotoxicity by pinocembrin through Nrf2/HO-1 pathway in SH-SY5Y cells. *J Neurol Sci* 2016;368:223–230.
59. Q Hu et al. Flavonoids on diabetic nephropathy: advances and therapeutic opportunities, *Chin Med* 2021;16(1):74.
60. P He et al. Eriodictyol attenuates LPS-induced neuroinflammation, amyloidogenesis, and cognitive impairments via the inhibition of NF- $\kappa$ B in male C57BL/6J mice and BV2 microglial cells. *J Agric Food Chem* 2018;66(39):10205–10214.