

## Demans ve Polifenoller

### *Dementia and Polyphenols*

Şenay Burçin ALKAN<sup>1</sup>, Neslişah RAKICIOĞLU<sup>2</sup>

#### ÖZ

Demans, genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülen hafıza, düşünce, davranış ve günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen nörodejeneratif bir sendromdur. Demansın önlenmesi ve tedavisi konusundaki çalışmalar halen sürdürülmektedir ve polifenollerin demansın koruyucu etkisi üzerinde durulmaktadır. Bitkileri böcek, mikroorganizma, ultraviyole ışın ve aşırı ısıya karşı koruyan ikincil metabolitler olarak tanımlanan polifenollerin, bazı olası mekanizmalarla demansı önleme ve tedavi etmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre; Akdeniz diyeti, yeşil çay ve yaban mersini, böğürtlen, ahududu, çilek vb. gibi meyvelerin yeterli ve düzenli tüketimi demans riskini azaltabilmektedir. Ancak klinik çalışmalarda, polifenol suplementasyonunun demansın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmasıyla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu durumda beslenme, fiziksel aktivite ve sosyal çevre gibi diğer etkili faktörlerin düzenlenmesi önemlidir. Demansın önlenmesinde; bilimsel verilerin ışığında, Akdeniz diyeti gibi sağlıklı ve dengeli bir beslenme alışkanlığının sürdürülmesinin yanında farklı renk ve türde günde en az 5 porsiyon sebze ve meyve tüketilmesinin en doğru beslenme yaklaşımları arasında yer almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** demans, polifenol, beslenme

#### ABSTRACT

Dementia is a neurodegenerative syndrome affects memory, thought, behavior and daily activities, which is generally seen in over 65 years of age. Studies on the prevention and treatment of dementia currently continue. Protective effect of polyphenols is emphasized. Polyphenols, defined as secondary metabolites protect plants against insects, microorganisms, ultraviolet radiation and extreme heat, are thought to be effective in preventing and treating dementia by possible mechanisms. In epidemiological studies; the Mediterranean diet, adequate and regular consumption of green tea and fruits such as blueberries, blackberries, raspberries, strawberries may reduce the risk. However, in clinical studies, there is insufficient evidence about polyphenol supplementation. Therefore, regulation of nutrition, exercise and social environment are important. In the light of scientific data, maintaining a healthy and balanced diet, such as the Mediterranean diet and daily consumption of at least 5 portions of vegetables and fruits in different colors and types are among the most accurate nutrition approaches.

**Keywords:** dementia, polyphenols, nutrition

#### GİRİŞ

Yaşlılık kompleks ve kaçınılmaz biyolojik bir süreçtir. Yaşlı bireylerde demans, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet gibi kronik hastalıklara sık rastlanılmaktadır (1). Demans, genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülen hafıza, düşünce, davranış ve günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen nörodejeneratif bir sendromdur. Demans bireyin başkalarına bağımlılık, engellilik ve mortalite riskini artırmaktadır (2). Dünya genelinde

de 50 milyon demanslı birey olduğu bildirilmektedir bu sayının 2030'da 82 milyon, 2050'de ise 152 milyon olacağı tahmin edilmektedir (3). Beyin travması, obezite, hipertansiyon, sigara, diyabet, depresyon, uyku bozuklukları, hiperlipidemi demans riskini artırırken, eğitim süresinin uzun olması, fiziksel aktivite, Akdeniz diyeti ve sosyal olma gibi faktörler demans riskini azaltmaktadır (4).

Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans ve frontotemporal demans klinikte sık rastlanılan demans türlerindedir. Ayrıca Parkinson hastalığı gibi başka bir hastalık nedeniyle de demans gelişebilmektedir (5). Alzheimer hastalığı, tüm demansların %60'ını oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sistemi

1.Öğr.Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5465-1210>

2. Prof.Dr.,Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,

E-posta Adresi: [neslisah@hacettepe.edu.tr](mailto:neslisah@hacettepe.edu.tr)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8763-7407>

Gönderim Tarihi:08.11.2019 - Kabul Tarihi: 05.11.2020

nin (MSS) çeşitli bölümlerinde nöron ve sinaps kayıplarına neden olarak; bilişsel işlevlerde yetersizlik, bir takım nöropsikatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, amiloid beta (A $\beta$  40 ve 42) proteinleri ve beyinde belirgin bir atrofi mevcuttur. Diğer patolojik bulgu ise sinaps ve nöron kaybıdır (6, 7).

Demansın saptanmasında bireyin kognitif, davranışsal, işlevsel, motor, otonom ve uykuya ait bulguları ölçeklerle sorgulanıp karar verilmektedir (8). Ölçekler, genel demans değerlendirme ölçekleri, kognitif tarama ölçekleri, genel ve özgül davranışsal ölçekler, günlük yaşam aktivitelerini değerlendirme amaçlı işlevsel ölçekler, motor ölçekler, demans evrelendirme ölçekleri olarak sınıflandırılabilir (8, 9).

Tüm gelişmelere rağmen, demansın önlem ve tedavi seçenekleri halen yetersizdir. Bu nedenle çevresel faktörlerin düzenlenmesi önem kazanmaktadır (10). Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının yaşam boyu sürdürülmesi, demansın önlenmesine katkı sağlar. Çalışmalarda diyetteki çoklu doymamış yağ asitleri, vitaminler (D, E ve B vitaminleri, karotenoidler) ve polifenollerin koruyucu etkisi üzerinde durulmaktadır (11, 12). Bu derleme yazıda, diyetle polifenol alımının demans üzerine etkisini araştıran epidemiyolojik ve klinik çalışmalara yer verilecektir.

### **Polifenollerin Sınıflandırılması, Kaynakları ve Biyoyararlılığı**

Polifenoller, bitkilerin büyüme ve gelişmesi açısından önemli fitokimyasallardır. Bitkileri böcek, mikroorganizma, ultraviyole ışın ve aşırı ısıya karşı koruyan ikincil metabolitlerdir (13, 14). Yapılarında birden fazla fenol halkası bulunan fenolik bileşikler karbon iskeletlerinin yapısı ve heterosiklik halkaların hidroksilasyon, oksidasyon, glikolizasyon ve asilasyon durumuna göre flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar olarak dört sınıfta incelenmektedir. Diyet polifenollerinin yaklaşık %60'ını flavonoidler, %30'unu fenolik asitler oluşturmaktadır (15). Meyveler, sebzeler, yeşil çay ve tam tahıllar polifenol içeriği yüksek olan besinlerdir (16, 17) (Tablo 1).

Besinlerin fenolik içeriği hazırlama ve pişirme aşamalarında uygulanan işlemlerden etkilenmektedir. Örneğin yüksek sıcaklık veya dondurma gibi işlemler hücre membranı/duvarına bağlı olarak bulunan bileşiklerin serbest hale geçmesini ve biyoyararlılığını artırmaktadır. Bunun aksine bazı besinlerde yüksek sıcaklık uygulamaları biyoyararlılığı olumsuz etkileyebilmektedir. Fenolikler suda çözünebilir olduğu için uzun süre ve yüksek sıcaklıkta kaynatma işlemi, bitkilerin toplam fenolik içeriğini azaltmaktadır. Mikrodalga, buhar, ızgara gibi pişirme yöntemlerinin biyoyararlılığı artırdığı bildirilmektedir. Meyve ve sebzelerin kurutulması sırasında ağartmanın yapılması, polifenol oksidaz enziminin aktivasyonunu önleyerek fenolik bileşiklerin kaybını engeller. Bununla birlikte fenolik bileşik kaybının önlenmesi açısından mikrodalga vakum kurutma yönteminin kullanılması hava akımında kurutmaya göre daha doğru bir yaklaşımdır (18, 19). Besinlerin polifenol içeriği ile hazırlama ve pişirme yöntemlerinin etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalar ışığında Amerika Tarım Bakanlığı "USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods" ve Fransız Ulusal Tarım Araştırma Enstitüleri "Phenol-Explorer 3.0" isimli veri tabanlarını oluşturmuşlardır. Veri tabanlarına <https://www.usda.gov/> ve <http://phenol-explorer.eu/> adresinden ulaşılabilmektedir (20, 21).

Besinlerle alınan toplam polifenolün %5-10'unun ince bağırsaktan emildiği, %90-95'i ise kolon mikrobiyotası tarafından fermente olduğu tahmin edilmektedir (22). Enzimlere dirençli olan polifenollerin kolonda fermente edilmesiyle fenolik asit gibi daha küçük moleküller oluşur. Böylece aktif metabolit oluşumu sağlanmaktadır. Bu aktivite polifenollerin biyolojik etkisi için çok önemlidir. Örneğin, daidzein bu yolla aktif hale getirilir. Bireyler arası farklılıklar aktif metabolit oluşumunu etkileyebilmektedir. Örneğin, izoflavon tüketimi sonrası, batılı toplumların %30-40'ında önemli aktif metabolit üretimi olurken, bu oran Japon erkeklerinde %60'dır. Bu farklılığın temel nedeninin genetik özellikler ve aktif bileşik oluşturan bakteri sayısı olduğu düşünülmektedir (23).

**Tablo 1. Polifenollerin Alt Sınıfları ve Diyet Kaynakları (14, 17)**

	Alt Sınıf	Bileşikler	Başlıca Diyet Kaynakları
<b>Flavonoidler</b>	<b>Flavonoller</b>	Kuarsetin Kaempferol Mirisetin İzoramnetin Galangin	Üzüm, dutgiller, kiraz, erik, nar, elma, çilek, brokoli, brüksel lahanası, lahana, yeşil fasulye, marul, pırasa, zeytin, soğan, bezelye, kırmızı şarap, çay, domates
	<b>Flavanonlar</b>	Hesperidin Naringenin	Turunçgiller ve kaju fıstığı
	<b>Flavanoller</b>	Epikateşin Epigallo kateşin Epigallo kateşin gallat Prosiyanidinler	Elma, kayısı, böğürtlen, kakao, kahve, kızılılık, bitter çikolata, yeşil ve siyah çay, armut, ıspanak, kırmızı ve beyaz şarap
	<b>Flavonlar</b>	Apigenin Luteolin Krisin	Enginar, pancar, havuç, kırmızı biber, kereviz, papatya, zeytin, maydanoz ve kekik
	<b>Antosiyaninler</b>	Siyanidin Delfinidin Pelargonidin	Elma, çilek, kiraz, kuş üzümü, üzüm, şeftali, erik, patlıcan, turp, kırmızı lahana ve soğan
	<b>İzoflavonoidler</b>	Genistein Daidzein	Soya ürünleri ve kurubaklagiller
	<b>Fenolik Asitler</b>	<b>Hidroksisünamik asit</b>	Ferulik asit Klorojenik asit Sinamik asit Kurkumin Kafeik asit
<b>Hidroksibenzoik asit</b>		Elajik asit Gallik asit	Nar, üzüm, çilek, ceviz, çikolata, şarap, yeşil çay
<b>Lignanlar</b>		Sesamin Sekoisolarisiresinol	Keten tohumu ve susam
<b>Stilbenler</b>		Resveratrol Pterostilben Piceatannol	Üzüm, dutgiller, şarap

Yaşlı bireylerin besinlerle polifenol alımının belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalara göre günlük diyetle ortalama alım miktarı 279,9±129,8 mg ve 1492±665 mg arasında değişmektedir. Polifenol alımına en çok katkı sağlayan besin türleri yaşanan ülke ve kültüre göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, İspanya’da kırmızı şarap, kahve, elma, portakal ve yeşil fasulye; Japonya’da kahve ve yeşil çay ilk sıralarda yer almaktadır (24–27).

### **Demans ve Polifenoller: Etki Mekanizmaları**

Hücre kültürü ve deney hayvanları çalışmalarında kurkumin, resveratrol ve kateşinlerin birkaç mekanizmayla demansı önlediği bildirilmektedir (5).

**1) Antioksidan aktivite:** Polifenollerin serbest oksijen radikallerini yok ettiği, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzim aktivitesini artırdığı vurgulanmaktadır.

**2) Hücresel sinyalizasyonun düzenlenmesi:** Polifenoller lipooksijenaz, siklooksijenaz gibi pro-

inflamatuvar enzimlerin gen ekspresyonu azaltmaktadır.

**3) Antiinflamatuvar etki:** Nükleer faktör kapa  $\beta$  (NF $\kappa$   $\beta$ ), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interkolin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) sentezini inhibe ederek inflamasyonu önlediği bildirilmektedir.

**4) Metal bağlama:** Bakır (Cu<sup>2+</sup>), çinko (Zn<sup>2+</sup>) ve demir (Fe<sup>2+</sup>) gibi iki değerli metalleri bağlayarak ileri oksidasyon süreçlerinden biri olan Fenton reaksiyonunu doğrudan azalttığı ve reaktif hidroksil radikallerinin neden olduğu oksidasyonu önleyebileceği bildirilmiştir.

**5) Nörolojik koruma:** Nöron hasarı ve ölümü ile  $\beta$  amiloid birikimini önlediği belirtilmektedir (5, 28).

### Demans ve Polifenoller: Epidemiyolojik Çalışmalar

Demans ve polifenol ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmalardan bazıları diyeti genel olarak değerlendirirken, diğerleri belirli bir besin veya polifenolün etkisini incelemiştir.

Akdeniz diyetine uyumun bilişsel fonksiyonlara etkisinin incelendiği bir sistematik derlemede 18 epidemiyolojik çalışmadan 13'ü 65 yaş üstü bireylerin üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmaların 9'unda, Akdeniz diyetine uyumun bilişsel fonksiyon bozukluğuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Akdeniz diyetinde sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil ve yağlı tohumların antioksidan vitamin, mineral ve polifenol içeriği yüksek olduğundan demansa karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir (29). Akdeniz diyeti (Mediterranean Diet) ve Hipertansiyonu Önlemek için Diyet Yaklaşımları'nın (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH) birleştirilmesiyle oluşan MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) diyetine uyumun Alzheimer hastalığı riskine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya yaş aralığı 58-98 yıl olan 923 birey katılmıştır. Bireyler yaklaşık 4,5 yıl izlenmiştir. Bireylerin son bir yıldaki besin tüketim sıklığı değerlendirilmiş ve MIND puanları hesaplanmıştır. MIND puanı en düşük olan grupta kıyaslandığında puanı en yüksek olan 1. ve 2. grupta, Alzheimer ge-

lişme riskinin sırasıyla %53 ve %35 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu değerlendirme sonucunda MIND diyetine uyumun Alzheimer hastalık riskine karşı koruyucu olduğu söylenebilir. MIND diyetinde haftada en az iki porsiyon yaban mersini, böğürtlen, ahududu, çilek vb. gibi meyvelerin tüketimi önerilmektedir, bu besinlerin polifenol içeriği yüksek olduğu için Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olabileceği vurgulanmaktadır (30).

Japonya'da 60 yaş üstü 490 bireyin yaklaşık 5 yıl izlendiği bir araştırmada her gün düzenli yeşil çay tüketenlerde demans gelişme riski hiç tüketmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (OR: 0.32, %95CI: 0.16-0.64). Benzer şekilde 65 yaş üstü Japon bireylerin 5 yıl boyunca takip edildiği başka bir çalışmada günde 5 fincan ve daha fazla ( $\geq 500$  mL/gün) yeşil çay tüketen bireylerde, günde 1 fincandan (<100 mL) daha az yeşil çay tüketenlere göre demans gelişme riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (HR: 0.73, %95CI: 0.65-0.87). Yeşil çayda bulunan epigallo kateşin gallatın (27,16 mg/100 mL demleme yeşil çay) antioksidan etkisi nedeniyle demansa karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (31, 32). Epigallo kateşin gallatın antioksidan aktivitesinin C ve E vitaminin 25-100 katı daha fazla olduğu bildirilmektedir (33).

Yetmiş yaş üstü 19.415 kadın bireyin 1995-2001 yılları arasında izlendiği bir çalışmada haftada en az bir porsiyon yaban mersini veya çilek tüketen bireylerde bilişsel yaşlanmanın, bu besinleri daha az tüketenlerden 2,5 yıl daha geç başladığı bildirilmiştir. Yaban mersini ve çileğin antosiyanin içeriği yüksektir. Antosiyaninlerin kan beyin bariyerini geçerek öğrenme ve hafıza ile ilgili bölümlere (hipokampus gibi) etki ettiği, inflamasyonu ve nöron kaybını önlediği olası mekanizmalar arasında yer almaktadır (34).

Fransa'nın üç büyük şehrinde yapılan [The Three-City Study (3C Study)] çalışmada yaş ortalaması 75.8 $\pm$ 4.8 yıl olan 1.329 yaşlı birey 12 yıl boyunca izlenmiştir. Polifenol alımı yüksek olan bireylerde demans gelişme riskinin polifenol alımı düşük olanlara göre %50 daha az olduğu bulunmuştur. Polifenol alımına en çok katkı sağla-

yan besinlerin yağlı tohumlar, soya ürünleri, turunçgiller, yeşil yapraklı sebzeler, zeytinyağı ve çilek gibi meyvelerin olduğu bildirilmiştir (35).

Epidemiyolojik çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde; Akdeniz diyeti, yeşil çay ve yaban mersini, böğürtlen, ahududu, çilek vb. gibi meyvelerin yeterli ve düzenli tüketiminin demans riskini azaltabileceği söylenebilir.

### **Demansı Önlemeye Yönelik Klinik Çalışmalar**

Sağlıklı yaşlı bireylerde demansı önlemede polifenollerin etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü klinik çalışmalarda; Akdeniz diyeti, polifenol içeriği yüksek içecekler veya belirli bir bileşiğin suplemanı kullanılmıştır (Tablo 2). Resveratrol ve kuarsetin desteği alan veya yüksek flavanol içeren kakaolu içecek tüketen bireylerin Mini Mental Durum Test puanında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak polifenol alımı yüksek olan grupların sözel/görsel kısa süreli bellek ve konuşma akıcılığı değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre daha iyi performans gösterdiği belirlenmiştir. Kakao flavanolleri ve resveratrolün glikoz metabolizmasını düzenleyerek bilişsel fonksiyonları iyileştirebileceği, resveratrolün beyinde kan akım hızını artırabileceği olası mekanizmalar arasında yer almaktadır (36, 37).

Akdeniz diyeti, sızma zeytinyağı ve yağlı tohum tüketiminin hafıza puanını, frontal fonksiyon ve genel bilişsel puanı olumlu etkilediği bildirilmiştir. Polifenollerin serebrovasküler kan akımını artırdığı, nöral sinyalizasyonu ve nörogenezi uyarak bilişsel fonksiyonları olumlu etkileyebileceği belirtilmiştir (38). Yaban mersini, siyah frenk üzümü, mürver, kırmızı böğürtlen, çilek ve domates gibi polifenol içeriği yüksek meyvelerle hazırlanan içeceği günde 600 mL tüketen sağlıklı yaşlı bireylerde bilişsel fonksiyonun olumlu etkilendiği uygulanan ölçeklerle gösterilmiştir (39).

### **Demansı Tedavi Etmeye Yönelik Klinik Çalışmalar**

Demans tanılı yaşlı bireyleri tedavi etmeye yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde polifenollerin çoğunlukla belirli bir bileşiğin suplemanı olarak verildiği dikkati çekmektedir (Tablo 3). Kurkumin, yeşil çay tozu ve resveratrol ile yapı-

lan çalışmalarda Alzheimer Hastalığı tanılı yaşlı bireylerde bilişsel fonksiyonlarda (Mini Mental Durum Testi, Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği- Bilişsel Alt Boyut) anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (40–42). Ancak, resveratrolün Günlük Yaşam Aktiviteleri Test puanını olumlu etkilediği, ayrıca beyin omurilik sıvısındaki A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 ve matriks metallo proteinaz 9 (MMP9) düzeyini başlangıca göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. MMP9 nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonda rol oynayan bir enzimdir, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak, inflamatuvar ajanların beyne geçişini kolaylaştırmaktadır. Resveratrolün MMP9 düzeyini azaltarak, kan beyin bariyer geçirgenliğini azalttığı böylece bilişsel bozukluğu önlediği düşünülmektedir (42). Kurkuminin antiinflamatuvar ve antiamiloid etkisi in vitro ve deney hayvanlarında gösterilmiş olsa da insanlarda biyoyararlılığının düşük olması nedeniyle beklenen yararlı etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle kurkuminin biyoyararlılığının artırılmasına yönelik çalışmaların yapılmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır (40).

Krikorian ve arkadaşları (43) yaşa bağlı hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı bireylerde yaptığı çalışmada, antosiyanin (425 mg/L ) ve prosiyanidin (888 mg/L) içeriği yüksek Concord üzüm suyu tüketiminin nörobilişsel fonksiyonlara etkisini incelemiştir. Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi-II ile yapılan değerlendirmede Concord üzüm suyu tüketen bireylerin daha fazla kelimeyi doğru hatırladığı saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerde fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile ön ve arka kortikal bölgelerde aktivasyonun arttığı gözlenmiştir. Concord üzüm suyunun hemodinamik yanıtı artırarak nöron aktivasyonunu arttırdığı düşünülmektedir.

Polifenollerin demans üzerine olası etkisinin araştırıldığı klinik çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Ayrıca çalışmalar yöntem, doz, kişi sayısı, süre, değerlendirme kriterleri açısından incelendiğinde birbirinden oldukça farklı olduğu anlaşılmaktadır. Dolayısıyla polifenollerin demansın önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilmesi için mevcut kanıta dayalı veriler yeterli değildir. Ayrıca çoğu çalışmada besinlerin polifenol alımına katkısı da değerlendirilmemiştir.

Tablo 2. Demansı Önlemeye Yönelik Klinik Çalışmalar						
Çalışma Türü & Ülke	Deney Grubu	Kontrol Grubu	Süre	Değerlendirme Kriterleri	Bulgular	Referans
Randomize kontrollü klinik çalışma Almanya Yaş aralığı: 50-70 yıl	n:23 200 mg resveratrol + 320 mg kuarsetin içeren kapsül	n:23 plasebo kapsül	26 hafta	Mini Mental Durum Testi İşitsel Sözel Öğrenme Testi Hipokampusun hacmi, mikroyapısı ve fonksiyonel bağlantısı	Mini Mental Durum Testi puanında anlamlı bir fark yok Deney grubunun hipokampusün frontal, parietal ve oksipital bölgelerle fonksiyonel bağlantısında kontrol grubuna göre anlamlı artış İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nde deney grubunun başlangıca ve plasebo grubuna göre hatırladığı kelime sayısı anlamlı olarak daha fazla	(36)
Randomize kontrollü klinik çalışma İspanya Yaş ortalaması: 66.8 yıl	1.grup (n:127): Akdeniz diyeti + 1 L/hafta sızma zeytinyağı 2.grup (n:112): Akdeniz diyeti + 30 g/gün yağlı tohum (15 g ceviz, 7.5 g fındık ve 7.5 g badem)	3.grup (n:95): Az yağlı diyet	4,1 yıl	Mini Mental Durum Testi Wechsler Hafıza Ölçeği Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği	1. grubun hafıza puanı, 2. grubun frontal fonksiyon ve genel bilişsel puanı 3. gruba göre anlamlı olarak daha yüksek	(38)
Randomize kontrollü klinik çalışma İtalya Yaş aralığı: 61-85 yıl	1.grup (n:30): Yüksek flavanol (993 mg) içeren 250 mL kakaolu içecek 2.grup (n:30): Orta flavanol (520 mg) içeren 250 mL kakaolu içecek	3.grup (n:30): Düşük flavanol (48 mg) içeren 250 mL kakaolu içecek	8 hafta	Mini Mental Durum Testi İz Sürme Testi Sözel Akıcılık Testi	Üç grubun Mini Mental Durum Test puanında anlamlı bir fark yok 1.ve 2.grubun İz Sürme Testini bitirme süresi 3.gruba göre anlamlı olarak daha kısa, 1.ve 2.grubun Sözel Akıcılık Test puanı 3.gruba anlamlı olarak daha yüksek	(37)
Randomize kontrollü klinik çalışma İsveç Yaş aralığı: 50-70 yıl	n: 20 150 g yaban mersini, 50 g siyah frenk tüzümü, 50 g mürver, 50 g kırmızı böğürtlen, 50 g çilek ve 100 g domatesten hazırlanmış 600 mL/gün içecek (3*200 mL/öğün) Polifenol içeriği 1324.9 mg/L	n: 20 Kontrol içeceği	5 hafta	Bilişsel Fonksiyonları (Çalışma Belleği Ölçeği, Seçici Dikkat Testi)	Deney grubunun Çalışma Belleği Ölçeği test puanı anlamlı olarak daha yüksek	(39)

Tablo 3. Demansı Tedavi Etmeye Yönelik Klinik Çalışmalar						
Çalışma Türü& Ülke	Deney Grubu	Kontrol Grubu	Süre	Değerlendirme Kriterleri	Bulgular	Referans
Randomize kontrollü klinik çalışma ABD Yaşa bağlı hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı bireyler Yaş: >68 yıl	n:10 Concord üzüm suyu 45-57 kg → 355 mL/gün, 58-68 kg → 444 mL/gün, 69-82 kg → 532 mL/gün 83-95 kg → 621 mL/gün. Concord üzüm suyunun toplam polifenol içeriği 2091 mg/L	n:11 Plasebo içeceği	16 hafta	Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi-II Beyin bölgeleri fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI)	Deney grubunun doğru hatırladığı kelime sayısı anlamlı olarak fazla fMRI'da sağ ön ve arka kortikal bölgeleri aktivasyonunda artış	(43)
Randomize kontrollü klinik çalışma ABD Hafif-orta düzeyde Alzheimer Hastalığı olan bireyler Yaş ortalaması: 73.5 yıl	1. grup (n:9) 2 g/gün kurkumin* 2. grup (n:10) 4 g/gün kurkumin* *Curcumin C3 Complex®	n:11 Plasebo kapsül	24 hafta	Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği- Bilişsel Alt Boyut Plazma Aβ1-40 ve Aβ1-42 düzeyi Beyin omurilik sıvısında Aβ1-42, t-tau, p-tau181 ve F2-isoprostan düzeyi	Gruplar arasında anlamlı bir fark yok	(40)
Randomize kontrollü klinik çalışma Japonya Alzheimer veya vasküler demans tanılı bireyler Yaş ortalaması 84.8±9.3 yıl	n:17 2 g/gün yeşil çay tozu (Kateşin içeriği: 220.2 mg; yaklaşıklık olarak 2-4 fincan yeşil çayın kateşin içeriğine eşittir.)	n:16 Plasebo toz	1 yıl	Mini Mental Durum Testi Biyokimyasal Bulgular	Mini Mental Durum Testi puanında anlamlı bir fark yok Oksidatif stresi belirteci olan MDA-LDL (molandialdehitile modifiye edilen düşük yoğunluklu lipoprotein) deney grubunda anlamlı olarak daha düşük	(41)
Randomize kontrollü klinik çalışma ABD Alzheimer Hastalığı olan bireyler	n: 19 Başlangıç: 500 mg/gün resveratrol Her 13 haftada 500 mg artış Son: 2000 mg/gün resveratrol	n:19 Plasebo	1 yıl	Mini Mental Durum Testi Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi Beyin omirlik sıvısında Aβ40, Aβ42 ve matris metallo proteinaz 9 (MMP9) düzeyi	Plasebo grubunun Mini Mental Durum Testi puanı başlangıca göre anlamlı olarak azalırken, resveratrol alan grupta anlamlı bir değişiklik yok Plasebo grubunun Günlük Yaşam Aktiviteleri Test puanındaki azalma resveratrol grubuna göre iki kat daha fazla Resveratrol alan grubun serebrospinal sıvısındaki Aβ40, Aβ42 ve matris metallo proteinaz 9 (MMP9) düzeyi başlangıca göre anlamlı olarak daha düşük	(42)

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında yayınladığı rehberde aşağıdaki tavsiyeler yer almaktadır ( 44):

- Akdeniz diyeti normal bilişsel fonksiyon ve hafif düzeyde bilişsel kaybı olan bireylerde bilişsel azalma ve/veya demans riskini azalmak için önerilebilir. (Kanıt kalitesi: Orta, Tavsiye gücü: Koşullu)
- Tüm yetişkin bireylere Dünya Sağlık Örgütü tavsiyelerine uygun olarak sağlıklı ve dengeli bir diyet tavsiye edilmelidir. (Kanıt kalitesi: Düşük-yüksek-farklı diyet bileşenleri için, Tavsiye gücü: Güçlü)
- Bilişsel azalma ve/veya demans riskini azaltmak için B vitaminleri, E vitamini, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve multi-kompleks supleman tavsiye edilmemelidir. (Kanıt kalitesi: Orta, Tavsiye gücü: Güçlü)

Aynı rehberde besin öğeleri desteği ile karşılaştırıldığında besin alımına yönelik yapılacak müdahalelerin bilişsel sağlık açısından daha kabul edilebilir olduğu vurgulanmaktadır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Demansın önlenmesi ve tedavisinde polifenol suplemantasyonunun kullanılması ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışma sayısının az ve sürelerin kısa olması, kullanılan polifenollerin (kurkumin gibi) biyoyararlılığının düşük olması, etkilerin gözlemlenmesini sınırlamaktadır. Ayrıca hangi polifenolün ne kadar miktarda ve ne kadar süre kullanılacağına dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Bu nedenle demansın oluşumunun ve ilerlemesinin önlenmesinde yeni kanıta dayalı veriler elde edilinceye kadar en doğru yaklaşım diyet ve diğer çevresel faktörlerin düzenlenmesi olacaktır. Her yaş grubundaki bireyler, polifenol içeriği yüksek olan sebze ve meyveleri her gün yeterli miktarda ve uygun hazırlama-pişirme yöntemlerini kullanarak tüketmesi konusunda bilinçlendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü en az 400 g/gün sebze ve meyve tüketilmesini önermektedir. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015'te (45) ise çeşitli renk ve türde en az 5 porsiyon/gün sebze ve meyve tüketimi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Gupta C, Prakash D. Nutraceuticals for geriatrics. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2015; 5:5–14.
2. *Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report. Dementia and Risk Reduction An Analysis of Protective and Modifiable Factors*, 2014.
3. *World Health Organization Infographic on dementia 2017*. [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/infographic\\_dementia/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/infographic_dementia/en/) Erişim 14 Nisan 2019.
4. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association* 2015; 11:718–726.
5. Molino S, Dossena M, Buonocore D, Ferrari F, Venturini L, Ricevuti G, Verri M. Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials. *Life Sciences* 2016; 15:69–77.
6. Özkay ÜD, Öztürk Y, Can Ö. Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 18:35–42.
7. Haklar G. Demans ve klinik biyokimya. *Türkiye Klinikleri Psychiatry - Special Topics* 2016; 9:56–62.
8. Gürvit H, Baran B. Kognitif bozukluklarda ölççekler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007; 44:58–65.
9. Babacan G. Nöropsikolojik Testler. *Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı, 1. Baskı (Işık AT ed), 2012, ss. 322–368, SOM Kitap.*
10. Soysal P, Işık AT. Demans tedavisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri Geriatrics - Special Topics* 2017; 3:110–116.
11. Morris M C. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *A Annals of the New York Academy of Sciences* 2016; 1367:31–37.
12. Muñoz Fernández SS, Lima Ribeiro SM. Nutrition and alzheimer disease. *Clinics in Geriatric Medicine* 2018; 34:677–697.
13. Cassidy A, Kay C. (2013) *Phytochemicals: Classification and occurrence. Encyclopedia of Human Nutrition* 2013; 39–46.
14. Martinez KB, Mackert J D, McIntosh MK Polyphenols and Intestinal Health. *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging, 1.Baskı (Watson RR ed) 2017, ss. 191-210, Academic Press.*
15. Spencer JPE, Abd El Mohsen MM, Minihane AM, Mathers JC. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: Strengths, limitations and application in nutrition research. *British Journal of Nutrition* 2008; 99:12–22.
16. Singla R K, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M,



- Ameen SM, Haddad MA, Al-Hiary M. Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures.. *Journal of AOAC International* 2019; 102(5):1397-1400.
17. Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM, Li HB. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients* 2016; 8: 515.
18. Minatel IO, Borges CV, Ferreira MI, Gomez HAG, Chen CYO, Lima GPP. Phenolic Compounds: Functional Properties, Impact of Processing and Bioavailability. *Phenolic Compounds - Biological Activity, 1.Baskı (Soto-Hernández M ed) 2017, ss.236, InTech.*
19. Shivashankara KS, Acharya SN. Bioavailability of dietary polyphenols and the cardiovascular diseases. *Open Nutraceuticals Journal* 2010; 3:227–241.
20. Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remon A, M'Hiri N, Garcia-Lobato P, Manach C, Knox C, Eisner R, Wishart DS, Scalbert A. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database.* 2013.
21. Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 3.1. 2013. [https://www.ars.usda.gov/ARSEUserFiles/80400525/Data/Flav/Flav\\_R03-1.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARSEUserFiles/80400525/Data/Flav/Flav_R03-1.pdf) (Erişim 13 Temmuz 2019)
22. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013; 24:1415–1422.
23. D'Archivio M, Filesi C, Vari R, Scazzocchio B, Masella R. Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. *International Journal of Molecular Sciences* 2010; 11:1321–1342.
24. González S, Fernández M, Cuervo A, Lasheras C. Dietary intake of polyphenols and major food sources in an institutionalised elderly population. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2014; 27:176–183.
25. Nascimento-Souza MA, de Paiva PG, Pérez-Jiménez J, do Carmo Castro Franceschini S, Ribeiro AQ. Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in elderly of Viçosa, Brazil: a population-based study *European Journal of Nutrition* 2018; 57:617–627.
26. Taguchi C, Fukushima Y, Kishimoto Y, Suzuki-Sugihara N, Saita E, Takahashi Y, Kondo K. Estimated dietary polyphenol intake and major food and beverage sources among elderly japanese. *Nutrients* 2015; 7:10269–10281.
27. Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell JA, Hémon B, Moskal A, Overvad K, Tjønneland A, Kyrø C, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Touillaud M, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Förster J, Trichopoulou A, Valanou E, Peppas E, Palli D, Agnoli C, Ricceri F, Tumino R, de Magistris MS, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Engeset D, Skeie G, Hjartåker A, Menéndez V, Agudo A, Molina-Montes E, Huerta JM, Barricarte A, Amiano P, Sonestedt E, Nilsson LM, Landberg R, Key TJ, Khaw KT, Wareham N J, Lu Y, Slimani N, Romieu I, Riboli E, Scalbert A. Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European Journal of Nutrition* 2016; 55:1359–1375.
28. Chan S, Kantham S, Rao VM, Palanivelu MK, Pham HL, Shaw PN, McGeary RP, Ross BP. Metal chelation, radical scavenging and inhibition of Aβ42 fibrillation by food constituents in relation to Alzheimer's disease. *Food Chemistry* 2016; 199:185–194.
29. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. Adherence to a Mediterranean-Style diet and effects on cognition in adults: A qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective trials. *Frontiers in Nutrition* 2016; 3:22.
30. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association* 2015; 11: 1007–1014.
31. Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M. Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. *PLoS One* 2014; 9, e96013.
32. Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. Green tea consumption and the risk of incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2016; 24:881–889.
33. Wang H, Zhou H, Yang CS. *Cancer Prevention with Green Tea Polyphenols. Cancer Chemoprevention and Treatment by Diet Therapy (Cho WC ed), 2013, ss. 91–119, Springer.*
34. Devore EE, Kang JH, Breteler MMB, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Annals of Neurology* 2012; 72:135–143.
35. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues JF, Hejblum BP, Féart C, Delcourt C, Samieri C. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology* 2018; 90:1979–1988.
36. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults.

*Journal of Neuroscience* 2014; 34:7862–7870.

37. Mastroiacovo D, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozone S, Raffaele A, Pistacchio L, Righetti R, Bocale R, Lechiara MC, Marini C, Ferri C, Desideri G. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study--a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2015; 101:538–48.

38. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, De La Torre R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvadó J, Estruch R, Ros E. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2015; 175:1094–1103

39. Nilsson A, Salo I, Plaza M, Björck I. Effects of a mixed berry beverage on cognitive functions and cardiometabolic risk markers; A randomized cross-over study in healthy older adults. *PLoS One* 2017; 15:12(11):e0188173.

40. Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, Gyls KH, Badmaev V, Heath DD, Apostolova LG, Porter V, Vanek Z, Marshall GA, Hellemann G, Sugar C,

Masterman DL, Montine TJ, Cummings JL, Cole GM. Oral curcumin for Alzheimer's disease: Tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research & Therapy* 2012; 4:43.

41. Ide K, Yamada H, Takuma N, Kawasaki Y, Harada S, Nakase J, Ukawa Y, Sagesaka YM. Effects of green tea consumption on cognitive dysfunction in an elderly population: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition Journal* 2016; 15:49.

42. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, Turner RS. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 2017; 14:1.

43. Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE, Stein AL, Wightman JD, Shidler MD, Sadat-Hossieny S. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2012; 60:5736–5742.

44. World Health Organization. Risk Reduction Of Cognitive Decline And Dementia WHO Guidelines.2019;18-21.

45. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:103, Ankara 2016.