

Alzheimer Hastalığının Patogeneğinde Sideritis L. (Dağçayı) Türlerinin Biyokimyasal ve Moleküler Etkileri

Biochemical and Molecular Effects of Sideritis L. (Dağçayı) Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

Ulaş DEĞİRMENÇİ¹ 

¹Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

İlerleyici bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığı, kolinerjik sistemdeki eksiklikler, nörofibriller yumak ve amiloid plaklar şeklinde beta amiloid birikimi ile karakterizedir. Alzheimer hastalığını tanımlamak için kullanılan beta amiloid beyin proteinlerinin aynı zamanda hastalığın patogeneğinde de rol aldığına yönelik kanıtlar amiloid- β hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu hipotez, serebral beta amiloid birikiminin tau patolojisine, nöroinflamasyona, nöronal kayba ve bilişsel bozukluğa yol açtığını ileri sürmektedir. Kolinerjik sistem öğrenme ve hafıza süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kolinerjik hipoteze göre, Alzheimer hastalığında kolinerjik fonksiyonlardaki bozulma neokorteks ve hipokampusu içeren beyin bölgelerinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca asetilkolinesteraz ve bütilkolinesterazın senil plak oluşumunun erken evrelerinde beta amiloid agregasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Gama aminobütirik asit merkezi sinir sisteminde görev yapan en önemli inhibitör nörotransmitterdir ve disfonksiyonu Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Lamiaceae familyasından olan Sideritis cinsine ait bitkiler ülkemizde çoğunlukla Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde yetişmektedir. Sideritis bitkileri çok eski çağlardan bu yana folklorik tıpta çoğunlukla aromatik bitki çayı şeklinde kullanılmaktadır. Uçucu yağlarının Akdeniz tıbbında akciğer dezenfektanları, diüretikler, mide ilaçları ve sinir gevşetici maddeler olarak kullanımı birçok etnofarmakolojik makalede rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Sideritis L. türlerinin nörodejeneratif hastalıklarda da koruyucu ve iyileştirici etkiye sahip olabileceğine işaret edildiğinden, Alzheimer hastalığındaki biyokimyasal ve moleküler etkilerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Sideritis, Asetilkolin esteraz, beta Amiloid

Abstract

Alzheimer's disease, a progressive neurodegenerative disease, is characterized by deficiencies in the cholinergic system and beta amyloid deposition in the form of neurofibrillary tangles and amyloid plaques. Evidence that beta amyloid brain proteins used to define Alzheimer's disease also play a role in the pathogenesis of the disease has led to the amyloid- β hypothesis. This hypothesis proposes that cerebral beta amyloid deposition leads to tau pathology, neuroinflammation, neuronal loss, and cognitive impairment. The cholinergic system plays an important role in the regulation of learning and memory processes. According to the cholinergic hypothesis, the impairment of cholinergic functions in Alzheimer's disease is of critical importance in brain regions including the neocortex and hippocampus. It is also known that acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase play an important role in beta amyloid aggregation in the early stages of senile plaque formation. Gamma aminobutyric acid is the most important inhibitory neurotransmitter in the central nervous system and its dysfunction is associated with Alzheimer's disease. Plants belonging to the Sideritis genus, which is from the Lamiaceae family, grow mostly in the Marmara, Aegean and Mediterranean regions of our country. Sideritis plants have been used in folkloric medicine since ancient times, mostly in the form of aromatic herbal tea. The use of essential oils in Mediterranean medicine as lung disinfectants, diuretics, stomachic drugs and neurorelaxants has been reported in many ethnopharmacological articles. Since recent studies have indicated that Sideritis L. species may have protective and healing effects in neurodegenerative diseases, it was aimed to compile their biochemical and molecular effects.

Keywords: Alzheimer's Disease, Sideritis, Acetylcholine esterase, beta Amyloid

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ulaş DEĞİRMENÇİ

Harran Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Yenişehir Kampüsü Haliliye
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: ulas_degirmenci@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 24.09.2024

Kabul tarihi / Accepted: 16.01.2025

DOI: 10.35440/hutfd.1555225

Giriş

Nörodejeneratif Demans

Nörodejeneratif demanslar, özellikle ileri yaşlarda olmak üzere dünya çapında yaygın ve giderek artan bir ölüm ve sakatlık nedenidir (1). Dünya çapında nörodejeneratif demansın en yaygın şekli Alzheimer tipi demanstır. Daha az görülen tipler ise frontotemporal demans (FTD) (%5-7) ve Lewy cisimcikli demanstır (LCD) (%7) (2). Bu nörodejeneratif demanslar, örtüşen özellikleri paylaşırsalar da, klinik görünimleri ve altta yatan patofizyolojileri açısından heterojendir (3). Alzheimer hastalığı (AH), FTD, LCD ve Huntington hastalığı dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif bozukluğun, günümüzde yanlış katlanmış proteinlerin toplanması ve birikmesiyle ilişkili proteinopatiler olduğu düşünülmektedir. AH biyobelirteçlerinin geliştirilmesinden önce, klinik tanı mümkün veya olası olarak tanımlanıyordu ve kesin tanının ölüm sonrası beyin dokusu histopatolojisi ile doğrulanması gerekiyordu (4). AH biyobelirteçlerinin keşfi, dejeneratif demanslarla ilgili yeni bir paradigmanın ortaya çıkmasına neden oldu. Biyobelirteçler, nörolojik hastalıkların spektrumunu en erken belirtilerden son aşamalara kadar tanımlayarak anlamak için güçlü bir yaklaşım sağlar (5). Biyobelirteçler, patofizyolojik hastalık özelliklerinin in vivo değerlendirilmesine olanak sağlayan objektif ve ölçülebilir parametreler olarak tanımlanmaktadır. AH için güncel biyobelirteçler: 1) Beyin omurilik sıvısında (BOS) Aβ1-42, toplam tau ve fosforile tau testi; 2) beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve hipokampal hacim analizi gibi yapısal nörogörüntüleme çalışmaları; 3) 18F florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi metabolik aktivitenin fonksiyonel nörogörüntülemesi ve amiloid PET ve tau PET gibi protein tanımlayıcı nörogörüntülemesidir (6). AH'daki klinik semptomların mutlaka amiloid birikintileri sonrasında görülmesi gerekmez. Birikim seviyeleri veya bölgeleri ile ilişkili değildirler. Ancak nörofibriler dejenerasyon sonrasında nöronal hasar oluşmaktadır. Amiloid birikimi frontal lob ve precuneus bölgelerinde başlar ve hipokampusdaki tau patolojisi parieto temporal asosiyasyon alanlarına doğru ilerler. Günümüzde tau birikiminin nöronal yolları izlediği bilinmektedir (7).

Sideritis L. Türleri

Sideritis cinsi, dağlık bölgelerde doğal olarak yetişen yıllık veya çok yıllık kserofitik ve termofitik bitkilerin 150'den fazla türünü içerir. Türlerin çoğu esas olarak Kanarya Adaları ve Madeira'dan Kafkasya'ya kadar Akdeniz bölgesinde bulunur; İspanya ve Türkiye en fazla sayıda farklı türe sahiptir. İspanya'da İber Yarımadası'nın Güneydoğusu ve Kanarya Adaları'nda görülürken, Türkiye'de ise çoğunlukla Marmara ve Ege bölgelerinde yetişmektedir (8-10). Sideritis L. cins adı, demirden yapılan silahların neden olduğu yaraları iyileştirmek için eski çağlardan beri bu bitkilerin kullanıldığına atıfla Yunanca "sideros" (demir) kelimesinden türemiştir. Antik çağlardan beri Sideritis bitkileri halk hekimliğinde çoğunlukla aromatik bitki çayı şeklinde kullanılmaktadır (11-13). Sideritis türlerinin geleneksel Akdeniz tıbbında

yaygın ve önemli kullanımı birçok etnofarmakolojik makalede rapor edilmiştir. Yıllar içerisinde Sideritis taksonları kimyasal çeşitlilikleri açısından araştırılmış ve uçucu (uçucu yağ; monoterpenler, seskiterpenler, vb.) ve uçucu olmayan bileşikler (örneğin terpenoidler, flavonoidler, feniletanoid glikozitler ve fenolik asitler) dahil olmak üzere çeşitlendirilmiş özel ürünlerden oluşan zengin bir rezervuar ortaya çıkarılmıştır. Sideritis esansiyel yağlarının verimi genel olarak düşük olup, kozmetik ve parfüm endüstrisinde kullanımı sınırlıdır. Sideritis türleri uçucu yağ açısından fakir olmasına rağmen infüzyonları hoş karakteristik bir aromaya sahiptir. Sideritis uçucu yağları akciğer dezenfektanları, diüretikler, mide ilaçları ve sinir gevşetici maddeler olarak kullanılmıştır (14,15). Son yıllarda yapılan çalışmalar Sideritis L. türlerinin ekstreleri ve sekonder metabolitlerinin nörodejeneratif hastalıklarda da koruyucu ve iyileştirici etkiye sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Amiloid β proteini toksisitesine karşı aktivite

AH'nı tanımlamak için kullanılan beyin proteinlerinin aynı zamanda patogenezinde nedensel bir rol oynadığını öne süren amiloid beta (Aβ) hipotezi, bu mekanistik yaklaşımın ön saflarında yer almaktadır (16). Hastalığın etiopatogenezi tam olarak anlaşılmamış olsa da, amiloid kaskad hipotezi AH'yi anlamak için en çok kabul gören modellerden biri olmaya devam etmektedir. Bu hipotez, serebral Aβ birikiminin AH'da merkezi bir olay olduğunu ve tau patolojisine, nöroinflamasyona, nöronal kayba ve nihayetinde bilişsel bozukluğa yol açtığını ileri sürmektedir. Aβ üretimi ile temizlenmesi arasındaki dengesizliğin, hastaların beyinde bu peptidin anormal birikimine yol açtığı düşünülmektedir (17). Aβ patolojisinin ilerlemesinin, beyin bölgelerinde doğal olarak katlanmış proteinlerin yanlış katlanmasını ve toplanmasını şablonlayan yanlış katlanmış Aβ kümelerinin veya "tohumların" kendi kendine yayılmasıyla aracılık edildiğine inanılmaktadır. Aβ'lar yanlış katlandığında sulu ortamlarda çözünmezlik, proteoliz ve denatürasyona direnç ve toksisite dahil olmak üzere yeni biyokimyasal ve biyolojik özellikler kazanır (18). Aβ peptidi, amiloid öncü proteini adı verilen daha büyük bir transmembran proteinin proteolitik ürünüdür. Aβ öncelikle hücre dışı boşluğa salınır ve beyinde ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve plazma gibi birçok vücut sıvısında bulunabilir. Beyin düzeyinde Aβ, neprilisin, plazmin, endotelin dönüştürücü enzimler, insülin parçalayıcı enzim ve diğerleri gibi çok sayıda proteaz tarafından parçalanır. Aβ ayrıca periferik bozunma için beyinden dışarı atılabilir. Bu olaylar, ileri glikozilasyon son ürün spesifik reseptörü, apolipoproteinler ve aquaporin-4 gibi çok sayıda ve karmaşık mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Beyindeki Aβ bozunmasının yukarıda belirtilen mekanizmalarına rağmen, çeşitli kanıtlar Aβ peptitlerinin çoğunun periferik dokularda da bozunduğunu göstermektedir (17). Mevcut ilaçlarla ortaya çıkan olumsuz yan etkilerin olasılığını azaltmak amacıyla AH'nı önlemek, yavaşlatmak ve hatta tedavi etmek için yeni ajanların tanımlanmasına yönelik çok fazla araştırma yürütülmektedir. Doğal ürünler, antioksidan ve/veya antiinflamatuar aktiviteler ve Aβ üretimine ve toplanmasına karşı

inhibitör aktiviteyi de içeren pleiotropik nöroprotektif aktivite potansiyelleri nedeniyle ayrıcalıklı adaylardır. *Sideritis scardica* (*S. Scardica*) ekstraktlarının, çeşitli nörolojik bozukluklarda yer alan bazı nörotransmitterlerin alımının inhibitörleri olarak görev yapmakta veya α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörüne bağımlı nörotransmisyonu modüle etmektedir (19,20). Tau hiperfosforilasyonunun, amiloidojenik ve nörofibriler yumakların oluşumunu ve nihayetinde sinir kaybını teşvik ederek AH patogenezinde çok önemli rolü olduğu düşünülmektedir. PC12-htau hücrelerinde glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK1/2) gibi tau kinazlar, tauyu Thr231 ve Ser199/Ser202'de fosforile ederek pThr231-tau ve pSer199/Ser202-tau oluşturmaktadır. *S. scardica* ekstraktının toplam tauyu (%45), tau fosforilasyonunu (pThr231 %75 ve pSer199/Ser202 %66), ERK2'yi (%35) ve pERK2'yi (%85) azalttığı ve inaktif pSer9-GSK3 (%150) ve ERK1 (%24) seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (21). $A\beta_{25-35}$ peptitleri, $A\beta_{1-42}$ 'ya benzer şekilde sitotoksikite yapan daha kısa $A\beta$ formlarıdır. Bu nedenle nörotoksik $A\beta$ peptitlerinin aktif bölgesi olarak kabul edilmektedirler ve SH-SY5Y insan nöroblastoma hücrelerinde AH hücre hattı modeli oluşturmak amacıyla kullanılan ideal bir araçtır. Ververis ve ark. bu modeli kullanarak yaptıkları çalışmada *S. scardica* ekstraktının $A\beta_{25-35}$ sebepli sitotoksikiteyi azalttığını, başka bir deyişle nöroprotektif etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (22). *S. scardica* ekstraktları, çeşitli AH Caenorhabditis elegans modellerinde $A\beta$ agregatlarında bir azalma sağlamış ve buna önemli ölçüde gecikmiş bir felç oranı eşlik etmiştir (23). Çözünür $A\beta$ peptitleri oldukça nörotoksiktir. Kümelenmiş formlar distrofik nöritlere sebep olur ve aksonal taşıma bozulur. Sadece bununla kalmayıp, özellikle çözünür $A\beta$ konsantrasyonu sinaptik değişimin ve bilişsel gerilemenin bir göstergesi olabilir ve nörodejenerasyon ve hafıza bozulmasının şiddetini belirler. AH'de mikroglialın senil plaklara verdiği yanıt tam olarak anlaşılmamıştır. Akut inflamatuvar uyarılar doku onarım süreçleri ve $A\beta$ fagositozu gibi yararlı etkilere neden olsa da, kontrolsüz ve kronik inflamasyon altta yatan hastalık durumlarını güçlendiren ve nöronal ölüme yol açan nörotoksik faktörlerin üretimine neden olabilir. Artan mikroglial aktiviteye öncelikle $A\beta$ üretimini azaltan, aynı zamanda mikroglia aracılı nöroproteksiyonda önemli bir rol oynayan fraktalkin (CX3CL1) için ana dağıtıcı enzim olan bir disintegrin ve metalloproteinaz alanı içeren protein 10 (ADAM10)'un artan ekspresyonu yardımcı olur. ADAM10 nakavt fareler öğrenme yeteneğinde azalma, sinaptik kusurlar ve ağ aktivitesinde değişiklik göstermektedir. Mutant amiloid prekürsör protein (APP) eksprese eden transgenik farelere (APP-tg) gavay yoluyla *S. scardica* ve *S. euboea* ekstraktlarının ayrı ayrı ve kombine olarak uygulandığı çalışmada özellikle kombine uygulama yapılan gruplarda hem plak oluşumunun azaldığı hem de ADAM10 ekspresyonunun artarak hafızanın düzeldiği görülmüştür (24). Gioran ve ark. *Sideritis clandestina* türlerinden *Sideritis clandestina* (Bory and Chaub.) Hayek subsp. *peloponnesiaca* (Boiss. and Heldr.) Baden (SCP)'nin $A\beta$ toksisitesi ve agregasyonuna karşı etkili olduğunu göstermişlerdir (25).

Kolinesteraz enzim inhibisyonu

Nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar formundaki $A\beta$ 'nın yanı sıra kolinesteraz (ChE) enzim ailesi aracılığıyla bilişsel işlevlerle ilgili kolinerjik sistem, AH'nın patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır (26,27). ChE inhibitörlerinin AH tedavisinde birinci basamak semptomatik ilaçlar olduğu düşünülmektedir (28-32). AH'nın patolojisi kolinerjik hipotez ve amiloid hipotezi olmak üzere iki ana mekanizma ile açıklanan, ilerleyici karaktere sahip nörodejeneratif bir hastalık olduğu bilinmektedir (33). Kolinerjik hipotez, "kardeş" enzimlerin serin proteaz tipi, yani asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE), nöronlar arasındaki kolinerjik iletimin düzenlenmesiyle bağlantılıdır (34). Kolinerjik hipoteze göre, Alzheimer hastalığında kolinerjik fonksiyonlardaki bozulma özellikle öğrenme, hafıza, davranış ve duygusal tepkilerden sorumlu neokorteks ve hipokampus içeren beyin bölgelerinde kritik öneme sahiptir. Beyin atrofi, bir sinir hücresinden diğer bir sinir hücresine elektriksel uyarıların iletilmesinden sorumlu bir nörotransmitter olan asetilkolinin (ACh) AChE tarafından hızlı hidrolizi nedeniyle düzeylerinin azaldığı AH'nın en belirgin klinik bulgusudur. Amiloid hipotezine göre AChE, etkilenen bireylerin beyinde senil plaklar/nörofibriler yumakları şeklinde $A\beta$ birikiminin teşvikini içeren ikincil kolinerjik olmayan işlevler üretir. $A\beta$ birikiminin AH'nın hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. BuChE, AChE ile yakın ilişkili bir enzimdir ve ACh'yi hidrolize ederek kolinerjik nörotransmisyonun yardımcı düzenleyicisi olarak görev yapar. Çalışmalar, AH gelişimi sırasında temporal korteks ve hipokampus gibi beyin en çok etkilenen bölgelerinde BuChE aktivitesinin (%40-90) arttığını göstermiştir. Artan BuChE aktivitesi, senil plak oluşumunun erken evrelerinde $A\beta$ agregasyonunda da önemli bir rol oynar. Bu nedenle AChE ve BuChE inhibisyonunun, beyin bölgelerinde ACh kullanılabilirliğinde bir artış ve $A\beta$ birikiminde azalma yoluyla AH'nın etkili yönetimi için kritik hedefler olduğunu göstermektedir (35,36). Skopolamin, Alzheimer tipi demansın *in vivo* deneysel modellerinin geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan bir farmakolojik araçtır. Temel bir muskarinik kolinerjik reseptör antagonisti olarak, ACh bağlanma bölgelerini bloke ederek ACh konsantrasyonlarını artırır ve hipokampal sinirlere zarar verir. Bu kolinerjik sistem bozukluğu, skopolaminin neden olduğu beyin oksidatif durumundaki değişikliklerle birlikte bilişsel ve hafıza eksikliklerine yol açan bazı ilişkili nörokimyasal kaskadları da etkiler. Lazarova ve ark. yaptığı çalışmada *S. scardica* ekstraktının AChE inhibisyonuna sebep olmadığı halde skopolaminle indüklenen demanslı farelerde hafıza bozukluğunun derecesinde ve anksiyete benzeri davranışlarda azalmaya neden olduğunu ortaya konulmuştur (37). *Sideritis albiflora* (*S. albiflora*) ve *Sideritis leptoclada* (*S. leptoclada*) uçucu yağlarının antikolinesteraz aktivitesine yönelik yapılan çalışmada; *S. albiflora*'nın uçucu yağının (%22,1 $\pm$ 0,4), *S. leptoclada*'nın uçucu yağından (%4,3 $\pm$ 0,3) beş kat daha yüksek asetilkolinesteraz aktivitesi sergilediği gösterilmiştir. Ayrıca BChE enzimine karşı, *S. albiflora* ve *S. leptoclada*'nın esansiyel yağları,

sırasıyla $157,2 \pm 0,9$ µg/mL ve $199,0 \pm 1,0$ µg/mL IC50 değerleriyle orta düzeyde inhibitör aktivite göstermiştir (38). Zengin ve ark. farklı solventlerle elde ettiği *Sideritis galatica* ekstrelerinden etil asetat ekstresinin antikolinesteraz aktivitesinin en yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (39).

Gama aminobütirik asit reseptör modülasyonu

Gama aminobütirik asit (GABA), merkezi sinir sistemindeki en önemli inhibitör nörotransmitterdir. GABA'nın iyonotropik gama aminobütirik asit tip A reseptörlerini (GABAAR) aktive etmesi, yetişkin beyinde postsinaptik nörona Cl⁻ iyonlarının akışı nedeniyle membranın hiperpolarizasyonuna yol açar. GABAAR'lar sadece korteks, hipokampus ve serebellum gibi beyin bölgelerindeki çok çeşitli nöronlarda değil, aynı zamanda nöronal olmayan hücrelerde ve periferik dokularda da eksprese edilir. Tanımlanmış alt birimlerin geniş bir repertuvara sahip olması nedeniyle, pentamerik GABAAR komplekslerini oluşturan alt birim kombinasyonları değişkenlik gösterebilir. Heteromerik reseptörlerin çoğu, beyindeki en bol reseptör izoformunu (tüm GABAAR'ların yaklaşık %60'ı) temsil eden $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ kompozisyonuna sahip alt birimler içerir (40). GABAAR'lar, nikotinik asetilkolin reseptörlerini (nAChR), glisin reseptörlerini ve serotonin reseptörlerini (5HT3R) de içeren Cys-loop reseptör süper ailesinin üyeleridir. Bunların hepsi, isimsiz Cys döngüsünü oluşturan korunmuş bir disülfid köprüsünü barındıran büyük bir hücre dışı N-terminusuna sahip benzer bir topolojik organizasyonu paylaşırlar. N-terminus, Ig benzeri yapısal bir organizasyonda 10β tabaka taşır ve pentamerik reseptör komplekslerinin bitişik alt birimleri arasında bulunan ortosterik bağlanma bölgesini oluşturur (41). Bölgeye yönelik mutajenez çalışmaları, bu bağlanma bölgesinin yanı sıra bu reseptörlerin fonksiyonunu modüle edebilen birçok ajanın bağlanma bölgeleri hakkında da çok fazla bilgi sağlamıştır (42). GABA'nın ana işlevi hücrelerde Cl⁻ iyon taşınmasını kontrol etmek ve uzun vadeli potansiyalizasyon ile uzun vadeli depresyon arasındaki dengeyi korumaktır. Normal GABA fonksiyonu birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik bozuklukta önemlidir. GABA disfonksiyonunun AH ile ilişkisi bilinmektedir. GABA'nın alfa alt birimi, GABA nöronlarının düzgün çalışması için çok önemlidir. GABA alt birimlerinin düzeylerinin AH beyinde azaldığı bilinmektedir (43). Kessler ve ark. GABAAR'ın *Sideritis* ekstraktlarından elde edilen terpenoidlerle modüle edilebileceğini göstermişlerdir (44). Pinenler, *Sideritis* ekstraktlarındaki uçucu aroma bileşenlerinin en yaygın olanlarıdır ve pinen metabolitleri olan mirtenol ve verbenol, $\alpha 1\beta 2$ ve $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ alt ünitelerinden oluşan sinaptik GABAAR'ın en güçlü pozitif allosterik modülatörleri olarak tanımlanmıştır. Mirtenol ve verbenol, sinaptik ve ekstrasinaptik GABAAR'larda pozitif allosterik modülatörler olarak etki ederek, fazık ve tonik GABAerjik inhibisyonu arttırdığı gösterilmiştir (45).

Sonuç ve Öneriler

Alzheimer hastalığı, yaşa bağlı ve en yaygın ilerleyici nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Yıllar geçtikçe bu hastalık

hafızayı giderek bozar, konuşmayı etkiler ve hastaların kişilik ve davranışlarında anormalliklere yol açar. 2050 yılına kadar 59 yaş üstü insanların dünya nüfusunun yaklaşık %22'sini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Demanslı birey sayısı 2010 yılında dünya genelinde 35,5 milyon iken hasta sayısının her 20 yılda yaklaşık iki katına çıkarak 2030 yılında 65,7 milyona ve 2050 yılında 115,4 milyona ulaşması beklenmektedir. Günümüzde hastalığın tedavisi için donepezil, galantamin, rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti memantin yer almaktadır. Ayrıca amiloid plaklarını hedef alarak amiloid fibrillerine bağlanıp beyinden temizlenmesini sağlayan amiloid karşıtı bir antikör olan Lecanemab yakın zamanda kullanıma sunulmuştur. Türkiye'de Salvia L. ve Stachys L. çok sayıda türe sahip iki Lamiaceae cinsidir ve diğeri Sideritis ise yüksek endemizm oranına sahiptir (%79). Sideritis türünün ana yayılış alanı Akdeniz havzasıdır; ancak Bahamalar ve Kanarya Adaları'ndan Çin'e kadar uzanan yaklaşık 150 türü ve 42 melezi bulunmaktadır. İspanya 75 Sideritis türüyle dünyada ilk sırada yer alırken, Türkiye dünyada ikinci sırada yer almaktadır; her ikisi de cinsin en fazla türüne sahip gen merkezleridir. Lamiaceae familyası bitkileri, diğer ikincil metabolitlerden ziyade terpenik bileşenleri ve flavonoidleri ve diğer fenolikleri nedeniyle iyi bilinir. Lamiaceae bitkilerinin çoğu, uçucu yağlarını oluşturan mono ve seskiterpenlerden oluşan aromatik ve uçucu terpenler açısından zengindir. Ancak Sideritis türlerinin uçucu yağları üzerine yapılan çalışmalarda verimin düşük olduğu belirtilmiştir. Sideritis bitkilerine ve bileşenlerine olan ilgi son yıllarda artmış olup, bunların farklı aktivitelerini araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Anadolu Sideritis türleri, özellikle üst solunum sistemlerinin tedavisinde ve anti-inflamatuvar/anti-ülser rahatsızlıkları ve hastalıklarında çeşitli in vitro ve in vivo aktiviteler sergilemiştir. Bunlar arasında *S. congesta*, *S. condensata*, *S. trojana*, *S. perfoliata* ve *S. stricta* çay olarak tüketilmekte ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Sideritis türlerinin tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunu engellediği, Aβ proteinlerinin agregasyonunu ve toksitesini azalttığı, kolinesteraz enzim ve GABAerjik inhibisyonu arttırdığı, bunların sonucunda da bilişsel fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Bu nedenle Sideritis türleri Alzheimer hastalığının tedavisi için umut vadeden doğal kaynaklar olarak öne çıkmaktadırlar.

Etik onam: Derleme makalemiz hayvan ya da insan deneyi içermediğinden etik onam gereği bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları:

Konsept: U.D.

Literatür Tarama: U.D.

Tasarım: U.D.

Veri toplama: U.D.

Analiz ve yorum: U.D.

Makale yazımı: U.D.

Eleştirel incelenmesi: U.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18:459–80.
- Benussi A, Grassi M, Palluzzi F, Koch G, Di Lazzaro V, Nardone R, et al. Classification Accuracy of Transcranial Magnetic Stimulation for the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias. *Ann Neurol.* 2020; 87(3):394-404.
- Armstrong RA, Lantos PL, Cairns NJ. Overlap between neurodegenerative disorders. *Neuropathology.* 2005; 25:111-24.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984; 34(7):939-44.
- Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004; 1(2):182-88.
- Chrem MP, Surace E, Bérghamo Y, Calandri I, Vázquez S, Selever G, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease. Where we stand and where we are headed. *Medicina (B Aires).* 2019; 79(Spec 6/1):546-51.
- Takeda S. Progression of Alzheimer's disease, tau propagation, and its modifiable risk factors. *Neurosci Res.* 2019; 141:36-42.
- Güvenc A, Houghton PJ, Duman H, Coskun M, Sahin P. Antioxidant activity studies on selected *Sideritis* species native to Turkey. *Pharmaceutical Biology.* 2005; 43:173-77.
- Aslan I, Kilic T, Gören A, Topcu G. Toxicity of acetone extract of *Sideritis trojana* and 7-epicandicandiol, 7-epicandicandiol diacetate and 18-acetylsideroxol against stored pests *Acanthoscelides obtectus* (Say), *Sitophilus granarius* (L.) and *Ephestia kuehniella* (Zell). *Industrial Crops and Products.* 2006; 23:171–76.
- Loğoğlu E, Arslan S, Oktemer A, Saköyan I. Biological activities of some natural compounds from *Sideritis sipylea* Boiss. *Phytother Res.* 2006; 20(4):294-97.
- Yaneva I, Balabanski V. History of the uses of Pirin mountain tea (*Sideritis scardica* Griseb) in Bulgaria. *Bulg J Public Health.* 2013; 5:48–57.
- Stanoeva JP, Stefova M, Stefkov G, Kulevanova S, Alipieva K, Bankova V, et al. Chemotaxonomic contribution to the *Sideritis* species dilemma on the Balkans. *Biochem Syst Ecol.* 2015; 61:477–87.
- González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. *Sideritis* spp.: uses, chemical composition and pharmacological activities—a review. *J Ethnopharmacol.* 2011;135(2):209-25.
- Giuliani C, Bini LM, Papa F, Cristalli G, Sagratini G, Vittori S, et al. Glandular trichomes and essential oil composition of endemic *Sideritis italica* (Mill.) Greuter et Burdet from central Italy. *Chem Biodivers.* 2011; 8(12):2179-94.
- Pala-Paúl J, Perez-Alonso MJ, Velasco-Negueruela A, Ballesteros MT, Sanz J. Essential oil composition of *Sideritis hirsuta* L. From guadalajara province, Spain. *Flavour Fragrance J.* 2006; 21:410–15.
- Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2019; 4:29.
- DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(15):8850-55.
- Morales R, Callegari K, Soto C. Prion-like features of misfolded A β and tau aggregates. *Virus Res.* 2015; 207:106-12.
- Knörle R. Extracts of *Sideritis scardica* as triple monoamine reuptake inhibitors. *J Neural Transm (Vienna).* 2012; 119(12):1477-82.
- Dimpfel W, Schombert L, Feistel B. Ex vivo characterization of the action of *Sideritis* extract using electrical activity in the rat hippocampus slice preparation. *Pharmacol Pharm.* 2016; 7:407–16.
- Chalatsa I, Arvanitis DA, Mikropoulou EV, Giagini A, Papadopoulou-Daifoti Z, Aligiannis N, et al. Beneficial effects of *Sideritis scardica* and *Cichorium spinosum* against amyloidogenic pathway and tau misprocessing in Alzheimer's Disease neuronal cell culture models. *J Alzheimers Dis.* 2018; 64(3):787-800.
- Ververis A, Ioannou K, Kyriakou S, Violaki N, Panayiotidis MI, Plioukas M, et al. *Sideritis scardica* extracts demonstrate neuroprotective activity against A β ₂₅₋₃₅ Toxicity. *Plants (Basel).* 2023; 12(8):1716.
- Heiner F, Feistel B, Wink M. *Sideritis scardica* extracts inhibit aggregation and toxicity of amyloid- β in *Caenorhabditis elegans* used as a model for Alzheimer's disease. *PeerJ.* 2018; 6:e4683.
- Hofrichter J, Krohn M, Schumacher T, Lange C, Feistel B, Walbroel B, et al. *Sideritis* spp. extracts enhance memory and learning in Alzheimer's β -Amyloidosis mouse models and aged C57Bl/6 mice. *J Alzheimers Dis.* 2016; 53(3):967-80.
- Gioran A, Paikopoulos Y, Panagiotidou E, Rizou AEI, Nasi GI, Dimaki VD, et al. Beneficial effects of *Sideritis clandestina* extracts and Sideridiol against amyloid β toxicity. *Antioxidants (Basel).* 2024; 13(3):261.
- Lane RM, Kivipelto M, Greig NH. Acetylcholinesterase and its inhibition in Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004; 27(3):141-49.
- Macdonald IR, Rockwood K, Martin E, Darvesh S. Cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease: is specificity the answer?. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(2):379-84.
- Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging.* 2004; 21(7):453-78.
- Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, Lane R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects?. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(10):2439-46.
- Orhan G, Orhan I, Subutay-Oztekin N, Ak F, Sener B. Contemporary anticholinesterase pharmaceuticals of natural origin and their synthetic analogues for the treatment of Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2009; 4(1):43-51.
- Orhan IE. Implications of some selected flavonoids towards Alzheimer's disease with the emphasis on cholinesterase inhibition and their bioproduction by metabolic engineering. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014; 15(4):352-61.
- Saxena M, Dubey R. Target Enzyme in Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2019; 19(4):264-75.
- Ladner CJ, Lee JM. Pharmacological drug treatment of Alzheimer disease: the cholinergic hypothesis revisited. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998; 57(8):719-31.
- Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 2019; 20(2):1479-87.
- Colombres M, Sagal JP, Inestrosa NC. An overview of the current and novel drugs for Alzheimer's disease with particular reference to anti-cholinesterase compounds. *Curr Pharm*

- Des. 2004; 10(25):3121-30.
36. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Arch Pharm Res. 2013; 36(4):375-99.
 37. Lazarova MI, Tancheva LP, Tasheva KN, Denev PN, Uzunova DN, Stefanova MO, et al. Effects of Sideritis scardica extract on Scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. J Alzheimers Dis. 2023; 92(4):1289-1302.
 38. Deveci E, Tel-Çayan G, Usluer Ö, Emin Duru M. Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase and anti-Tyrosinase activities of essential oils of two *Sideritis* Species from Turkey. Iran J Pharm Res. 2019; 18(2):903-13.
 39. Zengin G, Sarikurcu C, Aktumsek A, Ceylan R. Sideritis galatica Bornm.: a source of multifunctional agents for the management of oxidative damage, Alzheimer's and diabetes mellitus. Journal of functional foods. 2014; 11:538-47.
 40. McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, Sur C, Wafford KA, Attack JR, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. Nat Neurosci. 2000; 3(6):587-92.
 41. Brejc K, van Dijk WJ, Klaassen RV, Schuurmans M, van Der Oost J, Smit AB, et al. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. Nature. 200; 411(6835):269-76.
 42. Kloda JH, Czajkowski C. Agonist-, antagonist-, and benzodiazepine-induced structural changes in the alpha1 Met113-Leu132 region of the GABAA receptor. Mol Pharmacol. 2007; 71(2):483-93.
 43. Sharma B, Torres MM, Rodriguez S, Gangwani L, Kumar S. MicroRNA-502-3p regulates GABAergic synapse function in hippocampal neurons. Neural Regen Res. 2024; 19(12):2698-2707.
 44. Kessler A, Sahin-Nadeem H, Lummis SC, Weigel I, Pischetsrieder M, Buettner A, Villmann C. GABA(A) receptor modulation by terpenoids from Sideritis extracts. Mol Nutr Food Res. 2014 ;58(4):851-62.
 45. van Brederode J, Atak S, Kessler A, Pischetsrieder M, Villmann C, Alzheimer C. The terpenoids Myrtenol and Verbenol act on δ subunit-containing GABAA receptors and enhance tonic inhibition in dentate gyrus granule cells. Neurosci Lett. 2016; 628:91-7.