

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde Kateşinlerin rolü

Hatice Feyza Akbulut^{1*}, Mehmet Akbulut²

¹ Cumra Vocational School, Department of Medicinal and Aromatic Plants, Selçuk University, Konya, Türkiye

² Department of Food Engineering, Agriculture Faculty, Selçuk University, Konya, Turkey

*(hatfakbulut@hotmail.com)

Özet – Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hastalığın morbidite ve mortalitesinin ana nedeni olan, çeşitli sıklıkta akut alevlenmeleri olan yaygın bir kronik hava yolu hastalığıdır. KOAH'ın oluşumuna neden olan/tetikleyen nedenler arasında genetik faktörler, sigara dumanı, iyi havalandırılmayan evlerde biyokütle yakıtı ile ısıtma ve yemek pişirmeden kaynaklanan iç ortam hava kirliliği, organik veya inorganik mesleki tozlar, dış hava kirliliği, akciğer büyümesi ve gelişimi, geçirilen tüberküloz, erken çocukluk döneminde tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve kötü beslenme gibi nedenlere bağlı azalmış akciğer hacimleri vb. yer aldığı belirtilmektedir. Bu nedenle, KOAH ve alevlenmeleri için, büyük ölçüde patogenezin anlaşılmasına ve potansiyel hedeflerin araştırılmasına dayanan yeni tedaviler geliştirmeye acil ihtiyaç bulunmaktadır. Semptomları iyileştirmek, hastalığın ilerlemesini önlemek, nitelikli yaşam, egzersiz toleransını arttırmak, komplikasyonları engellemek ve tedavi etmek, mortaliteyi azaltmak KOAH tedavisindeki hedeflerdir. Bu hedeflere ulaşmak için akciğer fonksiyonlarındaki azalmaya sebep olan risk faktörlerini azaltmak, hasta eğitimi ile KOAH'ın tanınmasını sağlamak, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi ile sağlanmaktadır. Tarihsel olarak, özellikle Çin ve diğer Asya kültürlerinde, bitki bazlı ilaçlar akciğer hastalıklarını tedavi etmek ve önlemek için kullanılmıştır ve bugüne kadar önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Sakuranetin, naringin, gallik asit, elagik asit, kurkumin, 1,8-cineol, (+)-kateşin, (-) Epigallokateşin-3-gallat, kersetin, rezveratrol KOAH üzerindeki etkisi çalışılmış bazı temel bitki etken maddelerindedir. Fenolik bileşiklerin flavonoid grubunda yer alan flavanoller ((+)-kateşin, (-)-epikateşin, (-)-epikateşin-3-gallat, teaflavin) son yıllarda KOAH'ın tedavisinde üzerinde çalışmalar yapılan ve olumlu etkileri görülen bitki etken maddelerindedir. Araştırmalarda KOAH tedavisinde olumlu sonuçları rapor edilen kateşinler ve diğer bitki etken maddeleri üzerinde ileri düzeyli daha fazla araştırma yapılması olumlu sonuçların doğrulanmasına katkıda bulunacaktır.

Keywords – KOAH, Flavonoidler, Fenolik Bileşikler, (-)-Epikateşin, (+)-Kateşin, (-)-Epigallokateşin Gallat, Amfizem, İnflamasyon

I. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruziyetin neden olduğu solunum veya alveolar yollardaki anormalliklere bağlı kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1], [2]. KOAH, bir grup ilerleyici akciğer hastalığıdır. Sigara içimi KOAH için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara içmenin yanı sıra, bakteriyel enfeksiyonlar, geri dönüşü olmayan hastalık ilerlemesini

hızlandıran hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirir [3], [4], [5]. Bu hastalıkların en sık görülenleri amfizem ve kronik bronşittir.

Polifenoller, bitkiler aleminde var olan doğal olarak oluşan ikincil metabolitlerin ana grubudur. Bitkilerin meyveler, çiçekler, yapraklar gibi kısımlarında bol miktarda bulunurlar [80]. Polifenoller, farklı fenolik alt birimlerin sayısına ve düzenine ve hidroksil parçasının fenolik iskelete bağlanmasına bağlı olarak genel olarak iki ana gruba ayrılabilir: flavonoidler ve flavonoid olmayanlar [6]. Flavonoid bileşikler sınıfı, flavonlar, flavanonlar, izoflavonlar,

flavononlar, flavanoller, flavonoller, dihidroflavonoller, flavandioller, kalkonlar, dihidrokalkonlar, auronlar, antosiyanidinler, proantosiyanidinler, biflavonoidler, neoflavonoidler vb. dahil olmak üzere heterosiklik halkanın oksidasyon derecesine bağlı olarak çeşitli alt sınıflara ayrılabilir [7].

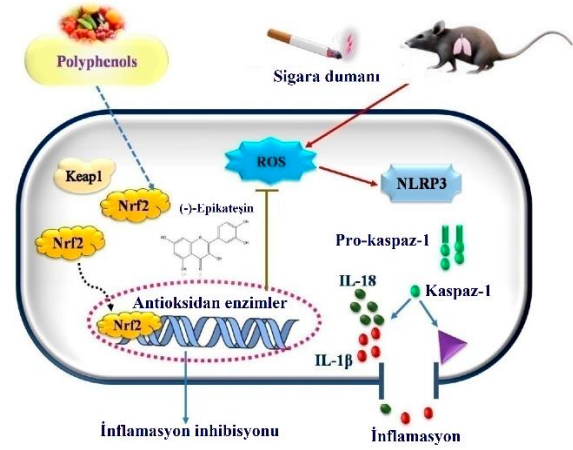
Fenoliklerin flavonid grubunda yer alan flavanoller, (-)-epikateşin, (+)-kateşin, (-)-epigallokateşin gallat (EGKG), theaflavinler gibi fenolik bileşenleri içermekte ve kakao, çikolata, çay, üzüm, elma gibi kaynaklarda bol miktarda bulunmaktadır [8].

II. FLAVONOİDLER VE KOAH

Biyoflavonoidler hem antioksidan hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve bu nedenle KOAH gibi kronik inflamatuvar hastalıkları etkileyebilir [9]. Tabak ve ark. [10], Hollanda'nın üç şehriden 13.651 yetişkinde kateşin, flavonol ve flavon alımının akciğer fonksiyonu ve KOAH semptomları ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, kateşin (örn. yeşil çay polifenoller, epigallokateşin gallat), flavonol (örn. kuersetin ve kaempferol) ve flavon (örn. apigenin ve luteolin) diyetle alımı FEV1 ile pozitif ve kronik öksürük ve nefes darlığı ile ise negatif bir ilişki olduğunu, ancak kronik balgam ile olmadığını belirtmişlerdir. Daha da önemlisi, kateşin gibi tek bileşenli alımı bağımsız olarak FEV1 ve üç KOAH semptomuyla ilişkilendirilirken, flavonol ve flavon alımı bağımsız olarak sadece kronik öksürük ile ilişkilendirilmiştir. [11], Finlandiya, İtalya ve Hollanda kohortlarında üç Avrupa ülkesinden 20 yıllık KOAH mortalitesinde polifenoller ve E vitamini içeren meyvelerin KOAH semptomlarına karşı yararlı koruyucu etki gösterdiğini rapor etmiştir. Bu önemli çalışmalar, KOAH semptomlarına karşı yüksek miktarda nutrasötik (polifenoller/biyoflavonoidler) alımının yararlı etkilerini göstermek için daha fazla çok uluslu çalışmaları kesinlikle teşvik etmektedir.

Tian ve ark. [12], bir flavonoid olan (-)-epikateşin'in sigara dumanının (SD) neden olduğu KOAH üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmada, sigara dumanı ekstresi (SDE) ile tedaviden sonra (-)-epikateşin'in ROS oluşumunu baskıladığını ve insan bronşiyal epitel hücrelerinin hayatta kalma oranını arttırdığını tespit etmişlerdir. Bir antioksidan kapasiteli biyobelirteç olan süperoksit dismutazın (SOD) ekspresyonunu belirlemek için Western blot kullanılmış ve (-)-epikateşin tedavi

grubunda, SOD1, SOD2 ve SOD3'ün ifadesi, SDE tedavi grubundan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. İlgili çalışma, (-)-epikateşin'in Nrf2 proteininin nükleer lokalizasyonunu arttırdığını ve üçlü motif içeren protein 25'i (TRIM25) aşırı eksprese ederek ubiquitin aracılı Keap1 bozulmasını hızlandırdığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca (-)-epikateşin'in, kaspaz-1-pozitif hücrelerin sayısı ve azalan laktat dehidrojenaz üretimi ile gösterildiği gibi, NLRP3 iltihaplanma aktivasyonunu inhibe etmiş ve SDE'nin neden olduğu piroptozu azaltmıştır. Nrf2 düşürüldüğünde, (-)-epikateşin'in insan bronşiyal epitel hücreleri üzerindeki koruyucu etkisi kısmen tersine çevrilmektedir. (-)-epikateşin, düşük interlökin (IL)-1 ve IL-18 çıktısı ile kendini ifade ettiği gibi, bir KOAH sıçan modelinde NLRP3 enflamasyonun aktivasyonunu azaltmış ve akciğer iltihabını azaltmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Oksidatif stres kaynaklı hastalıklarda polifenollerin olası etki mekanizması [8], [12]

Bir araştırmada, epigallokateşin-3-gallat (EGKG) tedavisi ile hava yolu epitel hücrelerinde (AEC'ler) ROS üretiminin ve birikiminin azaldığı ve SDE'nin neden olduğu oksidatif stresi baskıladığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, SDE ile uyarılan AEC'lerde lipid peroksidasyonu EGKG ile azalmıştır. Ayrıca EGKG, nükleer faktör-κB aktivasyonunu ve proinflamatuvar mediatörlerin aşağı akış ekspresyonunu inhibe etmiştir. Bulgular, EGKG'nin SDE'ye maruz kalan AEC'lerde antioksidatif ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermiştir; bu, çay kateşinlerinin KOAH için tedavisinde potansiyel teşkil ettiğini kanıtlayan bir durumdur [13].

Elma meyvesi flavonoller (glikozitler olarak kuersetin), antosiyaninler ve spesifik dihidrokalkonlar gibi flavonoidleri yapısında

bulundurduğu gibi özellikle yine flavonoid grubunda yer alan (-)-epikateşin ve (+)-kateşin oldukça yüksek düzeylerde içermektedir. Elmadaki polifenollerin potansiyel yararları Bao ve ark. [14] tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada KOAH'ın yönetimi için. 30, 100 ve 300 mg'lık dozlardaki elma polifenolleri, akciğerde ve bronkoalveolar lavaj sıvısında SD kaynaklı enflamatuar hücre ve proinflamatuar belirteçlerin gen/protein ekspresyonunun gelişimini önemli ölçüde azalttığı ve oksidatif stresi önemli ölçüde hafiflettiği belirtilmiştir. Elma polifenolleri ile tedavi, akciğerlerde SD'nın neden olduğu metalloproteinaz-1 ekspresyonunun matris metalloproteinaz-9/doku inhibitörü varyansı üzerinde de önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [14].

Garcia ve ark. [15], Londra'da 16-50 yaşları arasındaki 1.471 yetişkinin yer aldığı popülasyona dayalı, vaka kontrol çalışmasında, diyetle kateşin, flavanol ve flavon alımının astım, astım şiddeti ve kronik balgam üretimi ile negatif ilişkili olup olmadığını incelemiş olup, diyet flavonoidlerinin üç ana alt sınıfının astım üzerinde koruyucu etkisine dair kanıt bulunmadığını, ancak elmada bulunan diğer flavonoid veya polifenollerin, elmanın obstrüktif akciğer hastalığı üzerindeki koruyucu etkisini açıklayabileceğini rapor etmiştir.

Bir flavanol polifenolik bileşik olan (-) epigallokateşin-3-gallat'ın, elastaz aracılı amfizem ve tümör istilasını azaltmak için kullanılabilen güçlü bir doğal lökosit elastaz inhibitörü olduğu belirtilmektedir. Yeşil çayda bol miktarda bulunan bu fito-faktör, sitotoksik olmayan bir konsantrasyonda doza bağımlı, rekabetçi olmayan bir lökosit elastaz inhibisyonu sergiler ve nötrofil kültüründe etkilidir [16]. Farelerde intratrakeal lipopolisakkarit (LPS) yoluyla indüklenen pulmoner inflamasyonda, LPS'den 1 saat önce EGKG ile ön muamele, akciğer hasarını hafifletmiş, akciğerdeki toplam hücre, nötrofil ve makrofaj sayılarını, bir akciğer ödemi, miyeloperoksidaz ve protein kinaz aktivitelerini azaltmış ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 proinflamatuar sitokin düzeylerini düşürmüştür [17].

Sigara dumanına maruz kalan sıçan modelinde EGKG'nın, SD ile indüklenen hava yolu inflamasyonu ve mukus sekresyonu üzerine EGKG tedavisi, SD'nın neden olduğu oksidatif stresi, akciğer sitokininin neden olduğu nötrofil kemoatraktan-1 salınımını ve nötrofil alımını azaltmıştır. SD maruziyeti ile m μ sin 5AC

upregülasyonu ile uyumlu goblet hücrelerinin sayısında bir artışa ve EGKG varlığında ise hafifletilen artmış akciğer kollajen birikimine neden olmuştur. Bunun yanı sıra, sıçan akciğerinde epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EBFR) SD ile indüklenen fosforilasyonu, EGKG tedavisi ile ortadan kaldırılmıştır. EGKG tedavisi, sıçanlarda SD kaynaklı oksidatif stres ve nötrofilik inflamasyonun yanı sıra solunum yolu mukus üretimini ve kollajen birikimini iyileştirmiştir. Tüm bu sonuçlar, EGKG'in, muhtemelen EBFR sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla, kronik hava yolu inflamasyonu ve anormal hava yolu mukus üretimi üzerinde terapötik bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir [18].

III. SONUÇLAR

Flavonoid grubunda yer alan ve bir flavanol olan kateşinler KOAH üzerinde olumlu etkisi olduğuna yönelik çok sayıda çalışmalar yürütülmüş ve sonuçlandırılmıştır. Kateşinlerin KOAH gibi oldukça yaygın ve tehlikeli bir hastalığın tedavisinde olumlu bir katkı sağlaması bakımından üzerinde daha çok araştırma yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] M. Orozco-Levi, C. Colmenares-Mejía, J. Ruiz, Y.D. Valencia-Barón, A. Ramírez-Sarmiento, D.C. Quintero-Lesmes, and N.C. Serrano, Effect of Antioxidants in the Treatment of COPD Patients: Scoping Review. *Journal of Nutrition and Metabolism*, vol.2021, pp.1-15, 2021.
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, "Guía de bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC". Fontana: GOLD, 2017.
- [3] P. Zhao, J. Li, Y. Li, Y. Tian, Y. Wang, and C. Zheng, "Systems pharmacology-based approach for dissecting the active ingredients and potential targets of the Chinese herbal Bufeijianpi formula for the treatment of COPD". *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol.10, pp.2633, 2015.
- [4] H. Park, J.W. Shin, S.D. Park, W. Kim, "Microbial communities in the upper respiratory tract of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease". *PloS One*. vol.9, 109710, 2014.
- [5] P.J. Barnes, "Theophylline: new perspectives for an old drug". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol.167, pp.813-818, 2003
- [6] A. Tresserra-Rimbau, R.M. Lamuela-Raventos, J.J. Moreno, "Polyphenols, Food and Pharma. Current Knowledge and Directions for Future Research", *Biochemistry Pharmacology*, vol.156, pp.186-195, 2018.
- [7] A. Durazzo, M. Lucarini, E.B. Souto, C. Cicala, E. Caiazzo, A.A. Izzo, E. Novellino, A. Santini,

- “Polyphenols: A Concise Overview on the Chemistry, Occurrence, and Human Health”. *Phyther. Res.*, vol.33, pp.2221–2243, 2019.
- [8] M. Rudrapal, S. Maji, S.K. Prajapati, P. Kesharwani, P.K. Deb, J. Khan, ...and A.R. Bendale, “Protective effects of diets rich in polyphenols in cigarette smoke (CS)-induced oxidative damages and associated health implications”. *Antioxidants*, vol.11, pp.1217, 2022.
- [9] I. Rahman, “Antioxidant therapies in COPD”. *International journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol.1(1), pp.15-29, 2006.
- [10] C. Tabak, I.C. Arts, H.A. Smit, D. Heederik, and D. Kromhout, “Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study”. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*, vol.164, pp.61-64, 2001.
- [11] I.C. Walda, C. Tabak, H.A. Smit, L. Räsänen, F. Fidanza, A. Menotti,... and D. Kromhout, “Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries”. *European Journal Of Clinical Nutrition*, vol.56, pp.638-643, 2002.
- [12] X. Tian, Y. Xue, G. Xie, Y. Zhou, H. Xiao, F. Ding, M. Zhang, “(-)-Epicatechin Ameliorates Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation via Inhibiting ROS/NLRP3 Inflammasome Pathway in Rats with COPD”. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol.429, 115674, 2021.
- [13] S.P. Lakshmi, A.T. Reddy, L.D. Kodihela, N.C. Varadacharyulu, “Epigallocatechin Gallate Diminishes Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress, Lipid Peroxidation, and Inflammation in Human Bronchial Epithelial Cells”. *Life Sci.* vol.259, 118260, 2020.
- [14] M.J. Bao, J. Shen, Y.L. Jia, F.F. Li, W.J. Ma, H.J. Shen, L.L. Shen, X.X. Lin, L.H. Zhang, X.W. Dong, “Apple Polyphenol Protects against Cigarette Smoke-Induced Acute Lung Injury”. *Nutrition* vol.29, pp.235–243, 2013,
- [15] V. Garcia, I:C:W. Arts, J.A.C. Sterne, R.L. Thompson, and S.O. Shaheen, “Dietary intake of flavonoids and asthma in adults”. *EuropeanRespiratory Journal*, vol. 6(3), pp.449-452, 2005.
- [16] L. Sartor, E. Pezzato, and S. Garbisa, “(-) Epigallocatechin-3-gallate inhibits leukocyte elastase: potential of the phyto-factor in hindering inflammation, emphysema, and invasion”. *Journal of Leukocyte Biology*, vol.71(1), pp.73-79, 2022.
- [17] M. Wang, H. Zhong, X. Zhang, X. Huang, J. Wang, Z. Li, ...and Z. Xiao, “EGCG promotes PRKCA expression to alleviate LPS-induced acute lung injury and inflammatory response”. *Scientific Reports*, vol.11(1), pp.1-12, 2021.
- [18] Y. Liang, K.W. Liu, S.C. Yeung, X. Li, M.S. Ip, and J.C. Mak, “(-)-Epigallocatechin-3-gallate reduces cigarette smoke-induced airway neutrophilic inflammation and mucin hypersecretion in rats”. *Frontiers in Pharmacology*, vol.8, pp.618, 2017.