



BANDIRMA ONYEDİ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI DERGİSİ BANU Journal of Health Science and Research

DOI: 10.46413/boneyusbad.1415742

Derleme / Review

Epigallokateşin Gallatın (EGCG) Parkinson Hastalığı Patogenezinde Potansiyel Koruyucu Etkileri

Potential Protective Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Parkinson's Disease Pathogenesis

Elif YILDIZ¹  İlknur Gökçe YILDIRIM² 

¹ Araş. Gör., Ankara Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

² Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Sorumlu yazar / Corresponding author

Elif YILDIZ

elifyildiz.dyt@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 06.01.2024

Kabul tarihi / Date of acceptance: 16.05.2024

Atf / Citation: Yıldız, E., Yıldırım, İ.G. (2024). Epigallokateşin gallatın (EGCG) Parkinson hastalığı patogenezinde potansiyel koruyucu etkileri. BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 6(2), 427-435. doi: 10.46413/boneyusbad.1415742

ÖZET

Bu derlemenin amacı, epigallokateşin gallatın Parkinson hastalığı patogenezini üzerindeki koruyucu etkilerini incelemektir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Parkinson hastalığının artış gösterdiği ve son 25 yılda ikiye katlandığı vurgulanmaktadır. Bundan dolayı hastalığın patogenezine etki edebilen faktörleri değerlendirmek önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda vücutta meydana gelen oksidatif stres, inflamasyon ve α -sinüklein proteininin anormal agregasyonu gibi faktörlerin Parkinson'un patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır. Çay bileşenlerinden epigallokateşin gallat antiinflamatuvar özelliği, oksidatif stres ve α -sinüklein kaynaklı hasara karşı koruyucu etkisi ile Parkinson'un patogenezine ilişkili olabilmektedir. Sonuç olarak, epigallokateşin gallatın Parkinson üzerindeki koruyucu etkisine yönelik klinik araştırmalar azdır. Gelecek araştırmalarda daha fazla kanıt dayalı klinik çalışmalarla epigallokateşin gallatın Parkinson üzerindeki etkinliği değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Epigallokateşin gallat (EGCG), İnflamasyon, Oksidatif stres, Alfa-sinüklein

ABSTRACT

The aim of this review is to examine the protective effects of epigallocatechin gallate on the pathogenesis of Parkinson's disease. Epidemiological studies conducted in recent years emphasize that Parkinson's disease has increased and has doubled in the last 25 years. Therefore, it becomes important to evaluate the factors that may affect the pathogenesis of the disease. Studies have found that factors such as oxidative stress, inflammation and abnormal aggregation of α -synuclein protein occurring in the body play a role in the pathogenesis of Parkinson's. Epigallocatechin gallate, one of the tea components, may be related to the pathogenesis of Parkinson's with its anti-inflammatory properties and protective effect against oxidative stress and α -synuclein-induced damage. As a result, clinical studies on the protective effect of epigallocatechin gallate on Parkinson's disease are scarce. In future research, the effectiveness of epigallocatechin gallate on Parkinson's disease can be evaluated with more evidence-based clinical studies.

Keywords: Parkinson disease, Epigallocatechin gallate (EGCG), Inflammation, Oxidative stress, Alpha-synuclein



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Dünya genelinde nörolojik hastalıklara yönelik yapılan araştırmalar, Parkinson hastalığının insidansının ve prevalansının hızla artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (GBD, 2019). Parkinson hastalığı prevalansı son 25 yılda ikiye katlanmıştır. Küresel veriler Parkinson hastalığına sahip 8.5 milyondan fazla kişi olduğu yönündedir. Parkinson hastalığı 2000-2019 yılları arasında %81'lik bir artışla 5.8 milyon engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı (DALY) ve %100'ün üzerinde bir artışla 329.000 ölüm ile sonuçlanmıştır (WHO, 2023). Hastalığın insidansında artış nüfusun yaşlanmasından kaynaklı olabilir ancak yaş standardize edildikten sonra da insidansının artmaya devam ettiği bildirilmektedir (GBD, 2019). Hastalığın yaygın görülmesine potansiyel olarak etki eden faktörler arasında nöronlara ve beyin bölümlerine zararlı olduğu tespit edilen insektisit veya kimyasallar, ekonomik büyümenin meydana getirdiği sanayileşme ve çevre kirliliği sayılabilmektedir (Dorsey, Sherer, Okun, ve Bloem, 2018). Parkinson hastalığının etiyojisinde genetik, çevresel ve epigenetik etkilerin yer aldığı belirtilmektedir. Bir bireyin tüm genomu basitçe analiz edilebildiği için Parkinson hastalığında genetik etkinin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Ancak çevresel etki stabil olmadığı için bireyin çevresindeki olası ve koruyucu faktörlerin değerlendirmesi zor olmaktadır. Ek olarak canlı bireylerde beyne müdahale oldukça zordur bu sebeple epigenetik faktörlerin etkisi çoğunlukla incelenememektedir (Bloem, Okun, ve Klein, 2021). Anormal α -sinüklein agregasyonu, mitokondri, lizozomlar veya vezikül taşıma işlev bozukluğu, sinaptik transport sorunları ve nöroinflamasyon Parkinson hastalığının patofizyolojisinde yer almaktadır. Bu mekanizmalar öncelikli olarak dopaminerjik nöronların hızlandırılmış nöronal ölümüyle sonuçlanmaktadır (Kalia ve Lang, 2015).

Parkinson hastalığı progresiftir ancak ilerleme hızı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (Armstrong ve Okun, 2020). Progresyonun olmaması Parkinson hastalığı teşhisini dışlamaktadır ve düşme veya bunama gibi faktörler hastalığın ilerleyişini hızlandırmaktadır (Postuma ve ark., 2015). Yaşam beklentisi genel olarak kısalsa da çoğu insan Parkinson hastalığıyla uzun yıllarca yaşamaktadır. Yaygın ölüm nedenleri arasında aspirasyon pnömonisi ve kalça kırığı kaynaklı komplikasyonlar yer

almaktadır (Bloem ve ark., 2021). Bireyselleştirilmiş terapötik yaklaşım Parkinson hastalığının tedavisinde uygun bir yöntemdir (Jankovic ve Tan, 2020). Günümüze kadar Parkinson hastalığının tıbbi tedavisinde en büyük buluş, motor semptomları tedavi etmek için L-dopa kullanımınıdır (Elsworth, 2020). Motor semptom tedavisinde diğer terapötikler ise antikolinerjikler, amantadin, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), katekol-O-metil transferaz (COMT), dopamin agonistleri ve istradefyllindir (Niemann ve Jankovic, 2019). Motor olmayan semptomlar klinik tablonun önemli bir bileşenidir. Bu motor olmayan semptomlar depresyon, anksiyete, apati, psikoz, dürtü kontrol disfonksiyonu, bilişsel bozukluk, demans, otonomik disfonksiyon, uykusuzluk, koku alma fonksiyon bozukluğu, ağrı ve yorgunluktur. Semptomlara göre farklı terapötik ilaç kullanımı olmaktadır (Seppi ve ark., 2019; Jankovic ve Tan, 2020).

Çay, sudan sonra en fazla tüketilen ikinci içecektir (Cabrera, Artacho, ve Giménez, 2006; Pekal, Drózdź, Biesaga, ve Pyrzyńska, 2011). Çayın kuru ağırlığının %20-35'ini polifenoller oluşturmaktadır. Çayda bulunan kateşinler toplam polifenollerin %60-80'idir. Çay, kuru ağırlığının yaklaşık %10'u oranında ve en yüksek miktarda epigallocatechin-3-gallate (EGCG) içermektedir (Ouyang, Zhu, Liu, ve Huang, 2020). Camellia sinensis bitkisinden üretilen yeşil çay fermente olmayan bir çay türüdür (Kochman, Jakubczyk, Antoniewicz, Mruk, ve Janda, 2020). Yeşil çayın polifenol içeriği kafein ve kateşinlerden gelmektedir. Kateşinler önemli biyolojik aktivitelere sahiptir (Braicu, Ladomery, Chedea, Irimie, ve Berindan-Neagoe, 2013; Suzuki, Pervin, Goto, Isemura, ve Nakamura, 2016).

Yapılan bir çalışmada EGCG, Parkinson hastalığının patogenezinde etkili olan lipid peroksidasyonu, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve apoptoz gibi süreçlerde iyileşmeler sağlamıştır (Tseng ve ark., 2020). Bu derlemenin amacı, yeşil çayda bulunan önemli biyoaktif bileşen EGCG'nin Parkinson hastalığı patogenezi üzerindeki koruyucu etki mekanizmalarını araştırmaktır.

Parkinson Hastalığı ve Patogenezi

James Parkinson 1817'de kendi adıyla bilinen hastalığı ilk olarak "An Essay on the Shaking Palsy" adlı makalesinde tanımlamaktadır (Obeso ve ark., 2017). Parkinson hastalığı ağırlıklı olarak substantia nigra pars compacta'daki (SNpc)

dopaminerjik nöronları etkileyen, yavaş ilerleyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı çeşitli nöroanatomik bölgeleri etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu ve tanı konmadan yıllar önce başlayan bir bozukluktur (Kalia ve Lang, 2015). Hastalık üç aşamaya ayrılmaktadır: Belirgin semptomların olmadığı nörodejeneratif süreçlerin başladığı klinik öncesi Parkinson hastalığı, belirtilerin ve semptomların varlığı ancak hastalığı tanımlamada yetersizliğin görüldüğü prodromal Parkinson hastalığı ve klasik motor belirtilerin varlığı klinik Parkinson hastalığı (Berg ve ark., 2015). Parkinson hastalığının başlıca belirtileri bradikinezi, rijidite, dinlenme halinde tremor ve postural instabilitedir (Błaszczak, 1998). Koku alma problemi, ağrı, otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu, yorgunluk ve davranış değişiklikleri gibi motor olmayan semptomlar da gözlenmektedir (Pfeiffer, 2016). Frontal kortekste hafif atrofi ve ventriküler dilatasyondan dolayı Parkinson hastalarında beyin genellikle belirgin değildir. Parkinson hastalığında beyin sapının enine kesitinde SNpc ve locus coeruleusta koyu pigmentli alanların kaybı ortaya çıkmaktadır. Bu kayıp SNpc'de dopamin ve nöromelanin barındıran nöronların ve locus coeruleusta noradrenerjik nöronların ölümüyle ilişkili olmaktadır (Dickson, 2012). Ayrıca Parkinson başlangıcında birçok sürecin yer aldığı düşünülmektedir. Parkinson hastalığında substantia nigra (SN) nöronları programlanmış bir hücre ölümüne (apoptoz) maruz kalabilmektedir. Parkinsonlu bireylerin beyinlerinin daha ayrıntılı incelenmesi sonucunda mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri, artmış oksidatif stres, lizozomal disfonksiyon, protein agregasyonu, bozulmuş degradasyon, demir birikimi, inflamasyon ve glial aktivasyon gözlenmiştir (Miller ve O'Callaghan, 2015).

Parkinsonun patogenezi genel olarak α -sinüklein agregasyonu, oksidatif stres ve inflamasyondan kaynaklı mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır.

α -Sinüklein Agregasyonu

Presinaptik bir nöronal protein olan α -sinüklein, yüksek seviyelerde ifade edilen 140 amino asit uzunluğunda bir proteindir. Yüksek düzeyde korunan yedi amino asit tekrar dizisinin N terminali, amfipatik α -heliks oluşturarak membranlara bağlanmasına izin vermektedir. Hidrofobik amiloid olmayan bileşen amiloidojeniktir ve protein agregasyonundan sorumludur. C terminali, post-translasyonel

modifikasyondan sorumlu yüklü amino asit kalıntılarından oluşan polardır ve α -sinükleinin diğer proteinler, ligandlar ve metal iyonları ile etkileşimine aracılık etmektedir (Mehra, Sahay, ve Maji, 2019).

α -sinüklein proteinin anormal agregasyonunun, Parkinson hastalığı ile ilişkili nörodejenerasyona yol açan dopaminerjik nöronlar için toksik olduğu bulunmuştur. Oksidatif stres, Parkinson hastalığı gen mutasyonları ve aşırı ekspresyon, α -sinüklein değişikliklerini etkileyebilmektedir (Jankovic ve Tan, 2020). Yapılan bir çalışmada α -sinüklein SNCA-Rep1 polimorfik aleli ile Parkinson hastalığı riski arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Iakovenko, Abramycheva, Fedotova, ve Illarionshkin, 2020). Başka bir çalışmada uzun SNCA-Rep1 alelleri ile artmış Parkinson riski arasında ve daha kısa aleller ile hastalığın gelişme riski arasında ilişki olduğu bulunmuştur (Mellick, Maraganore, ve Silburn, 2005). Ayrıca başka bir çalışmada uzun SNCA-Rep1-263 aleline sahip hastalar, hastalığın daha erken başlamasına kısa SNCA-Rep1-259 aleli olan hastalar ise hastalığın daha geç yaşlarda başlamasına yatkın tespit edilmiştir (Shu ve ark., 2018). SNCA-Rep1 uzunluğunun Parkinson hastalığı geliştirme riski üzerindeki etkisi, gen ifadesindeki değişikliklerle açıklanmaktadır. Parkinson hastalığında periferik kanda ve merkezi sinir sisteminde SNCA ekspresyonunda bir artış olduğu ortaya koyulmuştur. Bu durumda SNCA mRNA ve α -sinüklein proteininin ekspresyon seviyesi, SNCA Rep1 polimorfizminin uzunluğuna bağlıdır daha fazla sayıda dinükleotid polimorfizm tekrarı, daha yüksek gen ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (Iakovenko ve ark., 2020).

Oksidatif Stres

Vücutta toplam oksijenin yaklaşık %20'sini beyin tüketmektedir. Bu oksijenin önemli bir kısmı, nöronlar ve glialarda reaktif oksijen türlerine (ROS) dönüşmektedir. Ek olarak mitokondriyal seviyede elektron taşıma zinciri, monoamin oksidaz, NADPH oksidaz, diğer flavoenzimler ve nitrik oksit (NO) ROS oluşumuna etki eden diğer kaynaklar arasında bulunmaktadır (Umeno, Biju, ve Yoshida, 2017).

Parkinson hastalarının striatumunda ROS aracılı DNA hasarı, protein oksidasyonu gerçekleştiği ve yüksek seviyelerde malondialdehit, tiyobarbitürik asit ve 4-hidroksinonenal (HNE) bulunduğu bildirilmiştir (Olguín, Guzmán, García, ve Mejía, 2016). Yaşlanmayla birlikte nükleer faktör eritroit ile ilişkili faktör 2, nükleer faktör kapp B

(NFκB), mitojenle aktive olan protein kinaz, glikojen sentaz kinaz 3β dahil olmak üzere transkripsiyonel yollardaki reaksiyonlarda artış ve aynı zamanda glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinde azalma Parkinson hastalığı insidansı ile ilişkilendirilmiştir (Block, Zecca, ve Hong, 2007).

İnflamasyon

Nöronal hücre ölümü iki mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir: Hücre ölümü sonucunda içsel hasarın artışıyla meydana gelen hücre otonomu ve glial hücreler (mikroglia, astrositler) veya hücre dışı otonom denilen infiltrasyon ile patolojik etkileşim yoluyla nöronal dejenerasyonun meydana geldiği durumlardır (Gelders, Baekelandt, ve Van der Perren, 2018). Beyinde doğuştan kazanılmış bağışıklık hücreleri mikroglialar bulunmaktadır. Bu mikroglialar patojenlerin veya doku hasarının varlığında toll benzeri reseptörlerin artan ekspresyonu, proinflamatuvar araçlar ve periferik bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu yoluyla karmaşık bağışıklık tepkilerini indükleyerek beyin dokusunu eski haline getirmek için oksidatif stresi başlatmaktadır (Peterson ve Flood, 2012).

Aktive edilmiş mikroglialar, gen ekspresyonunda ve sinyal moleküllerinin aktivasyonunda morfolojik ve fenotipik değişikliklere uğramaktadır. Bu aktive edilmiş mikroglialar, nöroinflamasyonda hem inflamatuvar uyarıların kaynağını temizleme işlevi gören araçlar üreterek inflamatuvar cevaba aracılık edebilir hem de sürekli salınma yoluyla proinflamatuvar yanıtı sürdürerek inflamatuvar yanıtı etkileyebilir. Tersine inflamatuvar uyarıların ortadan kaldırıldığında mikroglia, potansiyel olarak striatum içinde nörodejenerasyona ve yara iyileşmesine yol açan, nörotrofinlerin ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salınması yoluyla nörojenezini teşvik etme işlevi görebilmektedir (Lassarén ve ark., 2021).

Sitokinler, kemokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler, mikroglial aktivasyonu tetikleyerek nigrostriatal yol hasarına katkıda bulunabilmektedir. Parkinson hastalığında SN incelendiğinde artmış inflamatuvar sitokinler, tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β), interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), interferon γ (IFNγ), nitrik oksit sentaz (NOS) ve ROS belirgin olarak görülmektedir. NFκB aktivasyonu nöronlarda hayatta kalmayı desteklerken; glial hücrelerde proliferasyona aracılık etmektedir (Brochard ve

ark., 2008). Parkinson hastalarının ölüm sonrası incelenen beyin dokularında T hücre infiltrasyonunun arttığı gözlenmiştir (Sanchez-Guajardo, Tentillier, ve Romero-Ramos, 2015). Mikroglial aktivasyon, komşu nöronlarda a-sinükleinin nitrasyonunu indükleyebilen ve hücre ölümüyle sonuçlanabilecek NO üretimini artırarak daha fazla a-sinüklein patolojisini teşvik etmektedir. Tersine a-sinüklein patolojisi ve monositlerin düzensizliği de a-sinükleine aşırı inflamatuvar yanıtları indükleyebilmektedir (Zhao ve ark., 2017).

Epigallokateşin Gallat (EGCG)

EGCG dört halkadan oluşan bir ortobenzoil benzopiran yan ürünüdür. Bir fenil grubuna ve bir gallat grubuna sahip olan benzopiran halkasını içermektedir (Karas, Ulrichová, ve Valentová, 2017). Yeşil çayın tıbbi özellikleri ve antioksidatif mekanizmalardaki etkisi gallik asitle (galloilasyon) epigallokateşinin esterleşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Zwolak, 2021). EGCG farklı kimyasal yapısı sayesinde yüksek verimli antioksidan özelliklere sahip olabilmektedir. EGCG süperoksit anyonunu ve hidrojen peroksidi etkisiz hale getirerek ROS kaynaklı DNA hasarını bloke etmektedir. EGCG tirozinin nitrasyonunu azaltan bir peroksinitrit toplayıcısı ve hipoklorit ve peroksil radikalleri gibi serbest radikal yan ürünleri toplayıcısıdır. Ayrıca fenolik grupları aracılığıyla demir ve diğer metallerin şelatörü olarak işlev görebilmektedir. EGCG; Fe+3, Cu, Cd ve Pb metallerinin aktif olmayan formlarına bağlanmasına izin vererek bu metallerin serbest formlarının azalmasına yol açmaktadır. EGCG, bu işlevi sayesinde ROS reaksiyonlarının oluşumunu engellemektedir (Saeed ve ark., 2014; Ntamo ve ark., 2024). Yeşil çay polifenollerini antioksidan kapasiteyi, glutatyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitelerini artırmaktadır. Ayrıca bu polifenollerin radikal süpürme oranı, C ve E vitaminlerinden çok daha güçlüdür (Musial, Kuban-Jankowska, ve Gorska-Ponikowska, 2020). Yapılan bir çalışmada obez sıçanlarda EGCG'nin, serbest yağ asitleri metabolizmasını iyileştirdiği ve inflamatuvar ve oksidatif stres düzeylerini azalttığı saptanmıştır (Yuan ve ark., 2020). Başka çalışmada EGCG takviyesi tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncını, lipid profilini, plazma ateroskleroz indeksini iyileştirmiş ayrıca oksidatif stresi azaltmıştır (Bazyar ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda EGCG katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi hücre içi antioksidanların artan ekspresyonu ve lipid

peroksidasyonu inhibisyonu aracılığıyla retinal dejenerasyona ve hepatik oksidatif hasara karşı koruyucu etki oluşturmuştur (Yang ve ark., 2016; Perdices ve ark., 2022).

EGCG'nin antioksidan özellikleri ile bağlantılı olan anti-inflamatuar özelliklerine yönelik de çalışmalar mevcuttur (Ntamo ve ark., 2024). Yapılan bir çalışmada EGCG tedavisiyle aktive edilen sinyal yollarının insan bağırsak epitel hücrelerinde inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Byun, Kim, Sung, ve Byun, 2018). Bir çalışmada EGCG, kardiyomiyosit hücre dizisinde hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar 1/2 (ERK1/2), p38 mitojenle aktifleşen protein kinazlar (MAPK) ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azaltmış ayrıca inflamasyon ve hücre apoptozuna karşı koruma sağlamıştır (Liang, Ip, ve Mak, 2019).

Egçg'nin Parkinson Hastalığı Patogenezindeki Koruyucu Etkileri

Son yıllarda Parkinson'da nöroprotektif ajanların rolünü belirlemek için deneysel ve klinik araştırmalar artmıştır. Merkezi sinir sistemi hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde bazı antioksidanların fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (Gelders ve ark., 2018). Nöron ölümüne neden olan nörodejeneratif hastalıkların ana patolojilerinden biri de demir birikimidir. Parkinson hastalığı patolojisinde yer alan moleküler mekanizmalarla ilgili olarak EGCG'nin bir demir şelatörü olarak etkisi dikkate değer kabul edilmektedir (Mandel, Maor, ve Youdim, 2004). EGCG, hücreleri t-bütilhidroperoksit, 6-hidroksidopamin, demir, ultraviyole radyasyon, hidrojen peroksit ve 3-hidroksikinurenin dahil olmak üzere lipid peroksidasyonu başlatıcılarından koruyarak lipid peroksidasyonunu ve DNA deaminasyonunu inhibe etmektedir. EGCG kullanımını takiben glutatyon peroksidaz, sitokrom C oksidaz ve asetilkolinesteraz aktivitesinde belirgin bir artış ile zararlı etkilerin tamamen tersine çevrilmesi sağlanmaktadır (Rahmani ve ark., 2015; Barrera ve ark., 2018). Serin/treonin kinaz ailesinin en belirgin elemanı normal hücre büyümesi için kritik olan PKC'dir. Beyinde tau hiperfosforilasyonunun, amiloid β birikiminin ve apoptozun azalmasına yol açan nörotrofik aktivitenin, sinaptik yeniden şekillenmenin ve sinaptogenezin uyarılması için PKC artışı gerekmektedir. EGCG, PKC'nin in vitro ekspresyon düzeylerini etkili bir şekilde arttırmaktadır. Bu aktivasyon, amiloid β

nörotoksitesine ve nörotoksik sentetik organik bir bileşik olan 6-hidroksidopamin (6-OHDA) veya 2,4,5-trihidroksifenetilamin olarak da bilinen oksidopamine karşı koruma sağlamaktadır (Kang ve ark., 2010). Serin/treonin kinaz ailesine ait olan diğer bir önemli sinyal aracısı MAPK yoludur. MAPK molekülleri, hücre proliferasyonu, inflamasyon, sitokin ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunda bulunan sinyal kaskadlarının temel üyeleridir. MAPK'lar hücre büyümesi, hayatta kalması, hareketliliği ve farklılaşması için çok önemlidir. Yeşil çay polifenollerini türevlerinin MAPK yolları ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (Singh, Mandal, ve Khan, 2016). Hücre hayatta kalması, hücre bölünmesi, hücre yenilenmesi, besin ve glikojen metabolizması ve miyojenik farklılaşma dahil olmak üzere birçok hücre sel yanıtı ve işlevi düzenleyen ve en güçlü sinyalizasyon sistemlerinden biri fosfoinositol-3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt) yoludur. Bu yolun aktive edilmiş formu, programlanmış hücre ölümünü etkili bir şekilde bloke etmektedir. Bu yolun inhibisyonu apoptozu tetiklemektedir. In vitro olarak EGCG hücre sağkalımını artırmak için PI3K/Akt yolunu aktive etmektedir (Hu, Bidel, Jousilahti, Antikainen, ve Tuomilehto, 2007).

Yapılan bir Fin epidemiyolojik çalışması günde üç veya daha fazla fincan çay tüketildiğinde Parkinson hastalığı riskinin azaldığını bildirmiştir (Chan, Oin, Zheng, ve Zhang, 2009). Chan ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada Parkinson hastaları 1 yıl süreyle üç yeşil çay polifenolü dozundan birine (günde iki eşit oral dozda verilen 0.4, 0.8 veya 1.2 g) veya plaseboya randomize edilmiştir. Randomizasyondan 6 aya toplam Parkinson semptomları skorundaki değişiklik, yeşil çay polifenolü ile tedavi edilen gruplarda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileşmiştir ancak aynı etki 12 ayda tespit edilmemiştir. Yeşil çaydan türetilen EGCG, farklı nörolojik durumlara karşı çoklu terapötik özelliklere sahip güçlü bir moleküldür. Bununla birlikte günümüzde bu tür hastalıklara karşı bu molekülü içeren güçlü klinik deneyler bulunmamaktadır (Hu ve ark., 2007). Yapılan bir çalışmada EGCG'nin deneysel nörodejeneratif modelde yanlış katlanmış protein agregatlarının toksisitesini önleyebildiği bulunmuştur. EGCG Parkinson hastalığı durumunda α -sinüklein gibi bir dizi amiloidojenik proteinle etkileşime girerek güçlü bir anti-amiloidojenik ajan olarak görev yaptığı tespit edilmiştir (Gonçalves, Sodero,

Cordeiro, 2021). Parkinson'da, α -sinüklein sitotoksik oligomerler oluşturur. Flavonoid EGCG, α -sinüklein monomerlerinin toplanmasını düzenleyerek olumlu etkiler sağlamaktadır. In vitro bir çalışmada EGCG'nin oligomer aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur (Lorenzen ve ark., 2014). Başka bir çalışmada EGCG'nin, hücrelerde α -sinüklein aşırı ekspresyonunu ve fibrilasyonunu inhibe ederek hücreleri α -sinüklein kaynaklı hasara karşı koruyabildiği saptanmıştır (Zhao ve ark., 2017). EGCG bileşiğinin amiloidojenik hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli patolojilerde faydalı etkilere sahip olduğu açıklanmıştır. Bu polifenol, amiloidogenezi bloke eder ve amiloid fibrillerini içeren amiloidojenik peptidleri in vitro olarak ayrıştırır. Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalığında EGCG'nin α -sinüklein proteininin toplanması kaynaklı amiloid fibrillerini yeniden şekillendirdiği ve toplanmasını inhibe ettiği saptanmıştır. EGCG α -sinüklein oligomerlerinin sitotoksik etkilerini azaltmıştır (Fernandes ve ark., 2020).

Sonuç

Parkinson hastalığı prevalansı diğer nörolojik hastalıklar gibi son yıllarda artış göstermektedir. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stres, α -sinüklein birikimi ve inflamasyon rol oynamaktadır. Hastalığın patogenezi üzerinde olumlu etkiler oluşturarak hastalığı tedavi edici veya hastalığa yakalanmayı engelleyici bileşenler incelenmektedir.

Çayda yoğun olarak bulunan biyoaktif bileşen EGCG'nin antiinflamatuvar etkisi ve hücre sinyal yollarında görev alarak hücre sağ kalımındaki görevi gibi özellikleri Parkinson'un patogenezi üzerinde koruyucu etki oluşturabilmektedir. Ancak EGCG'nin Parkinson hastalığı üzerindeki etkisine dair yapılan klinik çalışmalar yetersizdir. Parkinson'dan muzdarip hastalarda etkinliği kanıtlamak için iyi tasarlanmış klinik deneylere ihtiyaç vardır.

Yazar Katkısı / Author Contributions

Fikir/Kavram: E.Y., İ.G.Y.; Tasarım: E.Y.; Denetleme/Danışmanlık: İ.G.Y.; Analiz ve/veya Yorum: İ.G.Y.; Kaynak Taraması: E.Y.; Makalenin Yazımı: E.Y.; Eleştirel İnceleme: İ.G.Y.

Hakem Değerlendirmesi / Peer-review

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek / Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

- Armstrong, M. J., Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *Jama*, 323(6), 548-560. doi: 10.1001/jama.2019.22360
- Barrera, G., Pizzimenti, S., Daga, M., Dianzani, C., Arcaro, A., Cetrangolo, G. P., ... Gentile, F. (2018). Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 7(8), 102. doi: 10.3390/antiox7080102
- Bazyar, H., Hosseini, S. A., Saradar, S., Mombaini, D., Allivand, M., Labibzadeh, M., ... Alipour, M. (2020). Effects of epigallocatechin-3-gallate of *Camellia sinensis* leaves on blood pressure, lipid profile, atherogenic index of plasma and some inflammatory and antioxidant markers in type 2 diabetes mellitus patients: a clinical trial. *Journal of Complementary & Integrative Medicine*, 18(2), 405-411. doi: 10.1515/jcim-2020-0090
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., ... Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1600-1611. doi: 10.1002/mds.26431
- Błaszczak, J. W. (1998). Motor deficiency in Parkinson's disease. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 58(1), 79-93. doi: 10.55782/ane-1998-1262
- Block, M. L., Zecca, L., Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(1), 57-69. doi: 10.1038/nrn2038
- Bloem, B. R., Okun, M. S., Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10291), 2284-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X
- Braicu, C., Ladomery, M. R., Chedea, V. S., Irimie, A., Berindan-Neagoe, I. (2013). The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins. *Food Chemistry*, 141(3), 3282-3289. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.05.122
- Brochard, V., Combadière, B., Prigent, A., Laouar, Y., Perrin, A., Beray-Berthet, V., ... Hunot, S. (2008). Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(1). doi: 10.1172/JCI36470
- Byun, E. B., Kim, W. S., Sung, N. Y., Byun, E. H. (2018). Epigallocatechin-3-gallate regulates anti-

- inflammatory action through 67-kDa laminin receptor-mediated tollip signaling induction in lipopolysaccharide-stimulated human intestinal epithelial cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(5), 2072-2081. doi: 10.1159/000489447
- Cabrera, C., Artacho, R., Giménez, R. (2006). Beneficial effects of green tea—a review. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(2), 79–99. doi: 10.1080/07315724.2006.10719518.
- Chan, P., Qin, Z., Zheng, Z., Zhang, L. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess safety, tolerability and efficacy of green tea polyphenols in Parkinson's disease (P2.204). *Parkinsonism Related Disorders*, 15, 145. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70555-3
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a009258. doi: 10.1101/cshperspect.a009258
- Dorsey, E., Sherer, T., Okun, M. S., Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), 3-8. doi: 10.3233/JPD-181474
- Elsworth, J. D. (2020). Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 127(5), 785–791. doi: 10.1007/s00702-020-02167-1
- Fernandes, L., Messias, B., Pereira-Neves, A., Azevedo, E. P., Araújo, J., Foguel, D., ... Palhano, F. L. (2020). Green tea polyphenol microparticles based on the oxidative coupling of EGCG inhibit amyloid aggregation/cytotoxicity and serve as a platform for drug delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(8), 4414-4423. doi: 10.1021/acsbmaterials.0c00188
- Gelders, G., Baekelandt, V., Van der Perren, A. (2018). Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Journal of Immunology Research*, 2018, 4784268. doi: 10.1155/2018/4784268
- Global Burden of Disease (GBD) 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
- Gonçalves, P. B., Sodero, A. C. R., Cordeiro, Y. (2021). Green tea epigallocatechin-3-gallate (egcg) targeting protein misfolding in drug discovery for neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 11(5), 767. doi: 10.3390/biom11050767
- Hu, G., Bidel, S., Jousilahti, P., Antikainen, R., Tuomilehto, J. (2007). Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(15), 2242- 2248. doi: 10.1002/mds.21706
- Iakovenko, E. V., Abramycheva, N. Y., Fedotova, E. Y., Ilarioshkin, S. N. (2020). The SNCA-rep1 polymorphic locus: association with the risk of Parkinson's disease and SNCA gene methylation. *Acta Naturae*, 12(2), 105–110. doi: 10.32607/actanaturae.10956
- Jankovic, J., Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 91(8), 795–808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338
- Kalia, L. V., Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- Kang, K. S., Wen, Y., Yamabe, N., Fukui, M., Bishop, S. C., Zhu, B. T. (2010). Dual beneficial effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on levodopa methylation and hippocampal neurodegeneration: In vitro and in vivo studies. *PLoS One*, 5(8), e11951. doi: 10.1371/journal.pone.0011951
- Karas, D., Ulrichová, J., Valentová, K. (2017). Galloylation of polyphenols alters their biological activity. *Food and Chemical Toxicology*, 105, 223-240. doi: 10.1016/j.fct.2017.04.021
- Kochman, J., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., Mruk, H., Janda, K. (2020). Health benefits and chemical composition of matcha green tea: A review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1), 85. doi: 10.3390/molecules26010085
- Lassarén, P., Lindblad, C., Frostell, A., Carpenter, K. L. H., Guilfoyle, M. R., Hutchinson, P. J. A., ... Thelin, E. P. (2021). Systemic inflammation alters the neuroinflammatory response: A prospective clinical trial in traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 221. doi: 10.1186/s12974-021-02264-2
- Liang, Y., Ip, M. S. M., Mak, J. C. W. (2019). (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses cigarette smoke-induced inflammation in human cardiomyocytes via ROS-mediated MAPK and NF- κ B pathways. *Phytomedicine*, 58, 152768. doi: 10.1016/j.phymed.2018.11.028
- Lorenzen, N., Nielsen, S. B., Yoshimura, Y., Vad, B. S., Andersen, C. B., Betzer, C., ... Otzen, D. E. (2014). How epigallocatechin gallate can inhibit α -synuclein oligomer toxicity in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 289(31), 21299-21310. doi: 10.1074/jbc.M114.554667
- Mandel S., Maor G., Youdim M. B. (2004). Iron and alpha-synuclein in the substantia nigra of mptp-treated mice: effect of neuroprotective drugs r-apomorphine and green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Journal of Molecular Neuroscience*, 24(3), 401- 416. doi:

- 10.1385/JMN:24:3:401
- Mehra, S., Sahay, S., Maji, S. K. (2019). α -synuclein misfolding and aggregation: implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1867(10), 890-908. doi: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001
- Mellick, G. D., Maraganore, D. M., Silburn, P. A. (2005). Australian data and meta-analysis lend support for alpha-synuclein (NACP-Rep1) as a risk factor for Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 375(2), 112-116. doi: 10.1016/j.neulet.2004.10.078
- Miller, D. B., O'Callaghan, J. P. (2015). Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*, 64(3), S40-S46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.030
- Musial, C., Kuban-Jankowska, A., Gorska-Ponikowska, M. (2020). Beneficial properties of green tea catechins. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1744. doi: 10.3390/ijms21051744
- Niemann, N., Jankovic, J. (2019). Juvenile parkinsonism: differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 67, 74-89. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.025
- Ntamo, Y., Jack, B., Ziqubu, K., Mazibuko-Mbeje, S. E., Nkambule, B. B., Nyambuya, T. M., ... Dlundla, P. V. (2024). Epigallocatechin gallate as a nutraceutical to potentially target the metabolic syndrome: novel insights into therapeutic effects beyond its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Critical Reviews In Food Science and Nutrition*, 64(1), 87-109. doi: 10.1080/10408398.2022.2104805
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264-1310. doi: 10.1002/mds.27115
- Olguín, H. J., Guzmán, D. C., García, E. H., Mejía, G. B. (2016). The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-13. doi: 10.1155/2016/9730467
- Ouyang, J., Zhu, K., Liu, Z., Huang, J. (2020). Prooxidant effects of epigallocatechin-3-gallate in health benefits and potential adverse effect. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 9723686. doi: 10.1155/2020/9723686.
- Pękal, A., Drózdź, P., Biesaga, M., Pyszynska, K. (2011). Evaluation of the antioxidant properties of fruit and flavoured black teas. *European Journal of Nutrition*, 50(8), 681-688. doi: 10.1007/s00394-011-0179-2
- Perdices, L., Fuentes-Broto, L., Segura, F., Cavero, A., Insa-Sánchez, G., Sánchez-Cano, A. I., ... Pinilla, I. (2022). Systemic epigallocatechin gallate protects against retinal degeneration and hepatic oxidative stress in the P23H-1 rat. *Neural Regeneration Research*, 17(3), 625-631. doi: 10.4103/1673-5374.320990
- Peterson, L. J., Flood, P. M. (2012). Oxidative stress and microglial cells in Parkinson's disease. *Mediators of Inflammation*, 2012, 401264. doi: 10.1155/2012/401264
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S119-S122. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591-1601. doi: 10.1002/mds.26424
- Rahmani, A. H., Al Shabrmi, F. M., Allemailem, K. S., Aly, S. M., Khan, M. A. (2015). Implications of green tea and its constituents in the prevention of cancer via the modulation of cell signalling pathway. *Biomed Research International*, 2015, 925640. doi: 10.1155/2015/925640
- Saeed, A. A., Genové, G., Li, T., Lütjohann, D., Olin, M., Mast, N. ... Björkhem, I. (2014). Effects of a disrupted blood-brain barrier on cholesterol homeostasis in the brain. *Journal of Biological Chemistry*, 289(34), 23712-23722. doi: 10.1074/jbc.M114.556159
- Sanchez-Guajardo, V., Tentillier, N., Romero-Ramos, M. (2015). The relation between α -synuclein and microglia in Parkinson's disease: recent developments. *Neuroscience*, 302, 47-58. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.02.008
- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., ... the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(2), 180-198. doi: 10.1002/mds.27602
- Shu, L., Zhang, Y., Sun, Q., Pan, H., Guo, J., Tang, B. (2018). SNCA REP-1 and Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 682, 79-84. doi: 10.1016/j.neulet.2018.05.043

- Singh, N. A., Mandal, A. K., Khan, Z. A. (2016). Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutrition Journal*, 15(1), 60. doi: 10.1186/s12937-016-0179-4
- Suzuki, T., Pervin, M., Goto, S., Isemura, M., Nakamura, Y. (2016). Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules*, 21(10), 1305. doi: 10.3390/molecules21101305
- Tseng, H. C., Wang, M. H., Chang, K. C., Soung, H. S., Fang, C.H, Lin, Y. W., ... Tsai, C. C. (2020). Protective effect of (-) epigallocatechin-3-gallate on rotenone-induced parkinsonism-like symptoms in rats. *Neurotoxicity Research*, 37(3), 669–682. doi: 10.1007/s12640-019-00143-6
- Umeno, A., Biju, V., Yoshida, Y. (2017). In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as alzheimer's disease, Parkinson's disease, and diabetes. *Free Radical Research*, 51(4), 413-427. doi: 10.1080/10715762.2017.1315114
- World Health Organization (WHO). (2023). Parkinson disease. Erişim Tarihi 02.10.2023, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/parkinson-disease>.
- Yang, Y., Qin, Y. J., Yip, Y. W., Chan, K. P., Chu, K. O., Chu, W. K., ... Chan, S. O. (2016). Green tea catechins are potent anti-oxidants that ameliorate sodium iodate-induced retinal degeneration in rats. *Scientific Reports*, 6(1), 29546. doi: 10.1038/srep29546
- Yuan, H., Li, Y., Ling, F., Guan, Y., Zhang, D., Zhu, Q., ... Niu, Y. (2020). The phytochemical epigallocatechin gallate prolongs the lifespan by improving lipid metabolism, reducing inflammation and oxidative stress in high-fat diet-fed obese rats. *Aging Cell*, 19(9), e13199. doi: 10.1111/accel.13199
- Zhao, L., Liu, S., Xu, J., Li, W., Duan, G., Wang, H., ... Zhou, R. (2017). A new molecular mechanism underlying the egcg-mediated autophagic modulation of afp in hepg2 cells. *Cell Death & Disease*, 8(11), e3160. doi: 10.1038/cddis.2017.563
- Zwolak, I. (2021). Epigallocatechin gallate for management of heavy metal-induced oxidative stress: mechanisms of action, efficacy, and concerns. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4027. doi: 10.3390/ijms22084027