

Dermatolojide Yeşil Çay

Ulviye Atılanoğlu

SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

Özet

Oksidatif stres ve UV radyasyonunun oluşturduğu deri hasarı, inflamasyon, erken deri yaşlanması ve deri kanserleri gibi pekçok hastalıkta rol oynamaktadır. Yeşil çayın %30'unu oluşturan polifenoller güçlü antioksidanlardır. Hayvan modelleri ve gönüllü insanlarda yapılan çalışmalarda yeşil çay polifenollerinin UV radyasyonu öncesi sistemik ve yerel kullanımının antiinflamatuar ve antikarsinojenik etki sağlayabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yeşil çay polifenoller, antioksidan, antiinflamatuar, antikarsinojen.

Atılanoğlu U. Dermatolojide yeşil çay. TÜRKDERM 2002; 36:

Summary

Oxidative stress and UV irradiation have significant effects on the development of skin inflammation, premature aging and skin tumors. Polyphenols have strong antioxidative effects and green tea is a rich source of polyphenols (%30). The results of the studies done with animal models and volunteer humans established that the topical and systemic use of green tea can protect skin from the harmful effects of UV and prevent carcinogenesis.

Key Words: Green tea polyphenols, Antioxidant, Antiinflammatory, Anticarcinogenic

Atılanoğlu U. Green tea in dermatology. TÜRKDERM 2002; 36:

Son yıllarda antioksidan etkiye sahip doğal bitkisel ürünlerin yerel ve sistemik kullanımına ilgi giderek artmaktadır. E vitamini¹, yeşil çay polifenoller (YÇP)², sarımsak³, zencefil⁴, karnosin⁵ ve C vitamini^{2,6} bu konuda en çok araştırılan antioksidanları oluşturmaktadır.

Çay, sudan sonra dünyada en çok tüketilen ikinci içecektir⁷. "Camellia sinensis" bitkisinin tomurcuk ve yapraklarından elde edilir ve üç formu mevcuttur^{7,8,9}. Toplam çay üretiminin %78'i siyah, %20'si yeşil ve %2'si kokulu siyah çaydır⁸. Siyah çay, batı ülkeleri ve bazı Asya ülkelerinde, yeşil çay Asya ülkelerinde, siyah kokulu çay ise kuzey-batı Çin'de tüketilmektedir^{8,9}. Bu üç çayın hazırlanmasındaki temel basamaklar birbirine benzer; fakat aroma çeşitleri ve polifenolik bileşiklerin oksidasyonları birbirinden farklılık göstermektedir⁸.

Yeşil çay, taze yaprakların değişen ısılarda buharlaşma ve kurutulmasıyla elde edilmektedir^{8,9}. Yeşil çayın kuru ağırlığının %30'undan fazlasını polifenoller oluşturmaktadır⁹.

Bu polifenoller (YÇP), flavanol, flavanoid ve fenolik aistlerdir^{8,9}. YÇP'nin en büyük kısmını kateşin olarak da bilinen flavanoller oluşturmaktadır(8,9). Flavanollerin başlıcaları: (-)- epikateşin (EK) (-)- epikateşin 3 gallat (EKG), (-)-epigallokateşin (EGK), (-)-epigallokateşin gallat (EGKG), (+)- gallokateşin ve (+)-kateşindir. Major komponent EGKG'dir⁸.

Yeşil çayın oral alımı sonrası, EGKG'in yarılanma süresi 1.4 saat, EGK'nin ki 2.4 saat olarak saptanmıştır¹⁰. Oral kavitede EGKG, EGK'ye dönmekte ve oral mukozadan absorbe edilmektedir¹¹. Buna bağlı olarak 2-3 fincan arka arkaya, yavaş içilen yeşil çayın etkisi çok yükselmektedir¹¹. EGK ve EK idrar ile atılmaktadır¹⁰.

Antioksidan Özellikleri

Deride, oksidatif sisteme cevap veren doğal antioksidan sistem her zaman ve her şartta yeterli korunmayı sağlayamamaktadır^{8,12}. UV'ye aşırı maruz kalmak kutanöz antioksidan kapasiteyi etkilemekte, oluşan deri ha-

Alındığı Tarih: 08.05.2002 **Kabul Tarihi:** 25.09.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ulviye Atılanoğlu, SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Cad. Dermatoloji Kliniği, Fatih-İstanbul, Tel: 0212 534 69 00-1644, E-posta: timur@bilmocer.com.tr

sarı erken deri yaşlanması, immunsupresyon ve deri kanserlerine yol açmaktadır^{8,12}. Yeşil çay, fare ve insan derisinde UV'nin indüklediği oksidatif stres riskini azaltmaktadır^{8,12}.

Hayvan ve insan derisine uygulanan EGKG, lökosit infiltrasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu bloke etme kapasitesinde olup eritemi, miyeloperoksidaz aktivitesini, hidrojen peroksit üretimini ve lökosit infiltrasyonunu azaltmaktadır^{8,12,13,14}. Fare epidermal mikrozomlarına epikatesin deriveleri eklendiğinde, UV ile indüklenen lipid peroksidasyonu azalmaktadır¹⁵. UV ile DNA'da oluşan ve tümör başlangıcında önemli rol oynayan siklobutan pirimidin dimerlerinin oluşumu da belirgin olarak azalmaktadır¹⁶. PUVA tedavisi öncesi ve süresince oral yeşil çay alımı, fare derisinde hiperplazi, hiperkeratoz, eritem ve ödem gelişimini azaltmaktadır¹⁷. PUVA'nın indüklediği DNA hasarı ve p53 akümülyasyonunun inhibe olduğu da gözlenmiştir¹⁷.

Antiinflamatuar Etkileri

Fare derisine topikal uygulanan YÇP'i, proinflamatuar sitokin IL-1'i kodlayan m-RNA indüksiyonunu, siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktiviteyi inhibe etmektedir¹⁸. Fare epidermal mikrozomlarına eklenen epikatesin deriveleri, lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır¹⁵. İçme sularına katılan YÇP'i ile uzun süre oral beslenen SKH-1 kılsız farelerde; UV'nin neden olduğu siklooksijenaz aktivitesi ile prostaglandin oluşumunu inhibe etmekte böylece doğal antioksidan cevabın azalmasına karşı belirgin koruyuculuk oluşturmaktadır¹⁹. Hayvan modellerinde hem topikal hem de oral kullanılan YÇP ile UV'nin indüklediği hiperplastik cevap, miyeloperoksidaz aktivitesi, hidrojen peroksit üretimi ve infiltratif inflamatuvar lökosit sayısının azaldığı tespit edilmiştir^{14,15,18,19}. Topikal EGKG, UVB'nin oluşturduğu kontakt hipersensitivite cevabı da inhibe etmektedir. CD11b, aktif makrofaj ve nötrofillerin yüzey belirteci olarak kullanılmaktadır²¹. UV radyasyonu öncesi EGKG uygulandığında, retiküler dermiste immün boyama ile CD11b infiltrasyonu saptanmamıştır^{20,21}.

Yeşil çayın insan derisi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmese de, hayvan modellerindeki etkilere benzediğini gösteren pekçok veri mevcuttur^{8,12,16}.

Antikarsinojenik Etkiler

Kanser gelişimi başlıca 3 basamaktan oluşmaktadır²².

1. Başlangıç basamağı (Initiation): Mutasyonlara yolaçan genetik değişikliklerden oluşmaktadır ve irreversibldir.

2. Yükselme basamağı (Promotion): Genetik değişiklik-

ler sonucu meydana gelen preneoplastik hücrelerin neoplastik hücrelere transformasyonu ile karakterizedir. "Transduction" yolundaki sinyal değişikliklerine bağlıdır.

3. Yayılma basamağı (Progression): Diyet ve UV gibi çevresel karsinojenlere uzun süre maruz kalan insanlarda, reaktif oksijen ürünleri ve serbest radikaller karsinogenezin başlangıç ve özellikle de yükseliş basamağında önemli rol oynamaktadır^{8,9,22,23}. Meyve, sebze ve içecekler ile alınan doğal antioksidan bileşikler, mutajenik ve karsinojenik ajanların her üç basamaktaki toksik etkilerine karşı koruyucu özellikleriyle ilgi çekmektedir^{1,2,3,4,5,6,8,22,23}. Yeşil çayın deri karsinogenindeki inhibitör etkisi pekçok çalışmada gösterilmiştir^{7,9,14,18,20,21}.

UV radyasyonundan önce, içme suyuna katılan yeşil çay ekstraktı ile beslenen SENCAR, CD-1 ve Ba1b/C farelerde kontrol grubuna göre daha az tümör gelişimi saptanmıştır. Ba1b/C ve NHsd farelerine EGKG'nin topikal kullanılmasıyla, toksik etkiler gelişmeksizin fotokarsinogenez inhibe edilmiştir^{8,9,14,18,24}. Yeşil çayın, dişi CD-1 farelerde deri papillomlarında parsiyel regresyonu indüklediği de gösterilmiştir^{9,24}. İki basamaklı karsinogenez modelinde, SENCAR farelerine önce YÇP, 7 gün sonra başlatıcı ajan olarak "7-12-dimethtylbenz(a)antracence (DMBA)", bunu takiben de "tümör promotör" olarak "12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA)" uygulaması yapılmıştır. YÇP, tümör volümü ve büyüklüğünde, insidansında ve her faredeki tümör sayısında azalma sağlamıştır^{8,9,25}. Hayvan modellerinde, topikal EGKG'nin, TPA, teleosidin ve okadaik asit gibi maddelerin oluşturduğu tümör gelişme aşamasını inhibe ettiği gösterilmiştir^{8,9}.

Kimyasal Koruyucu Etkileri

İn vitro çalışmalarda YÇP, prokarsinojenleri karsinojenik metabolitlere çeviren sitokrom p-450'ye bağlı enzim aktivitelerini inhibe etmektedir²⁶. Bu yolla karsinogenezin başlangıç safhasında koruyucu etki göstermektedir²⁶. Farelerde oral yeşil çay alımı, karsinojenik metabolitlerin detoksikasyonunda rol oynayan glutatyan peroksidaz, katalaz ve glutatyon-3 tranferaz gibi enzimleri karaciğer, akciğer ve ince barsakta aktive etmekte, karsinojenlerin başlangıç basamağını önleyici etki oluşturmaktadır^{22,27}. Fare derisine YÇP'in uygulanmasını takiben aracılık ettiği ornitin dekarboksilaz, siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktiviteleri inhibe olmakta tümör progresyon aşaması inhibasyona uğramaktadır⁸.

Solar UVB ışığı immunsupresyon ve DNA hasarını indüklemektedir^{12,21}. UVB radyasyonundan önce hayvan

ve insan derisine uygulanan YÇP özellikle de EGKG, immüsupresyon mediyatörü olan siklobutan pirimidin dimer oluşumunu, deride ve direne lenf bezinde immun regulatör sitokin IL-10'u, CD11b infiltrasyonu inhibe etmekte, direne lenf bezinde IL-12 miktarını artırmaktadır^{8,21}. Böylece lökosit infiltrasyonu bloke edilmekte, antijen sunan hücre fonksiyonlarında modülasyon oluşmakta ve UV'nin immün sistem üzerindeki yan etkilerine karşı koruyuculuk sağlanmaktadır.

YÇP, koruyucu etkilerinin yanısıra, hücre siklusunu durdurarak ve apoptozisi indüklüyerek de tümör büyümesini azaltmaktadır⁷.

UV Koruyucu Etkileri

Stratosferik ozon tabakasının incelmeye başlaması ve kozmetik araçlarla bronzlaşma eğiliminin artmasıyla birlikte UV radyasyonuna bağlı deri hastalıkları büyük artış göstermiştir¹². Fitzpatrik deri tipi I-II bireylerde 1960-1986 yılları arasında skuamöz hücreli karsinom insidansı %240, malin melanom insidansı %400 artmıştır¹². UV radyasyonuna karşı korunma giderek önem kazanmaktadır. YÇP'in, invitro hayvan modellerindeki koruyucu etkilerinden daha önce bahsedilmiştir. Gönüllü insanlarda da 1/1 etanol taşıyıcısı içinde %10-%5-%2,5-%0,5 oranında hazırlanan YÇP solüsyonları UVB ve UVA radyasyonundan önce deriye uygulanarak koruyucu etkileri araştırılmıştır. Bu etki klinik olarak eritem, histolojik olarak da güneş yanığı hücre sayısı ve Langerhans hücre sayısı ile değerlendirilmiştir. UV temasından hemen önce sürülen YÇP en belirgin koruyuculuğu oluşturmuştur¹². UV'den 4 saat önce sürülen YÇP'nin bile koruyucu özelliği gösterilmiştir¹². Bazı kişilerde %0,5'lik solüsyonlarla güneş yanığı cevabı arasında belirgin azalma saptanırken, eritem üzerine en etkili solüsyon %5'lik miks polifenol karışımı olmuştur¹². Eritemi inhibe eden en etkili ajan EGKG'dir¹². YÇP'leri hem UVA, hem de UVB'ye bağlı eritem cevabını belirgin şekilde azaltmaktadır¹². Spektrofotometrik incelemede YÇP'nin, 273nm'de maksimum UV absorpsiyonu gösterdiği, UVB'yi absorbe etmediği saptanmıştır¹². YÇP'in fotokoruyucu etkisi geleneksel koruyuculardan farklı bir mekanizmayla oluşmakta ve daha geniş spektrumu içermektedir¹².

Akut UV hasarının parametresi olan güneş yanığı hücreleri, UV temasından 30 dk önce YÇP uygulandığında %66 oranında azalmaktadır. UV radyasyonu ile hasarlanan Langerhans hücrelerinin fonksiyonlarının da % 58 oranında düzeldiği gösterilmiştir¹². Bugün için geçerli olan koruyucu moleküllerin YÇP ile

uygun bir şekilde bir araya getirilmesiyle, gelecekte UV ışınının insan üzerindeki olumsuz etkilerini azaltacak mükemmel bir koruyucuya ulaşmak mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Keller KL, Fenske NA: Uses of vitamins A,C, and E and related compounds in dermatology:a review. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:611-625.
2. Katiyar SK, Elmets CA, Agarwal R, Mukhtar H: Protection against ultraviolet-B radiation-induced local and systemic suppression of contact hypersensitivity and edema responses in C3H/HeN mice by green tea polyphenols. *Photochem Photobiol* 1995;62: 855-861.
3. Reeve VE, Bosnic M, Rozinova E, Boehm-Wilcox C.A: A garlic extract protects from ultraviolet B (280-320nm) radiation-induced suppression of contact hypersensitivity. *Photochem Photobiol*: 1993;58:813-817.
4. Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H: Inhibition of tumor promotion in SENCAR mouse skin by ethanol extract in Zingiber officinale rhizome. *Cancer Res* 1996;56:1023-1030.
5. Reeve VE, Bosnic M, Rozinova E: Carnosine (beta-alanylhistidine) protects from the suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet B (280-320nm) radiation or by cis urocanic acid. *Immunology*: 1993;78:99-104.
6. Nakaruma T, Pinnell SR, Darr D, et al: Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on TNF-alpha. *J Invest Dermatol* 1997;106:20-24.
7. Ahmad N, Feyes D.K., Nieminen A-L, Agarwal R, Rajesh A, Mukhtar H: Green tea constituent epigallocatechin-3 gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881-1886.
8. Katiyar SK., Ahmad N, Mukhtar H: Green tea and skin. *Arch Dermatol* 2000;136:989-994.
9. Yang CS, Wang ZY: Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1038-1049.
10. Lee MJ, Wang ZY, Li H, et al: Analysis of plasma and urinary tea polyphenols in human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*: 1995;4:393-399.
11. Yang CS, Lee MJ, Chen L: Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities: Implications in human cancer prevention studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*: 1999;8:83-89.
12. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H: Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:425-432.
13. Katiyar SK Agarwal R, Wood GS, Mukhtar H: Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-caused tumor promotion in 7,12-dimethylbenz (a) anthracene-initiated SENCAR mouse skin by a polyphenolic fraction isolated from green tea. *Cancer Res*: 1992;52:6890-6897.
14. Katiyar SK, Agarwal R, Ekker S, Wood GS, Mukhtar H: Protection against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-caused inflammation in SENCAR mouse ear skin by polyphenolic fraction isolated from green tea. *Carcinogenesis*: 1993;14:361-365.
15. Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H: Inhibition of spontaneous and photoenhanced lipid peroxidation in mouse epidermal microsomes by epicatechin derivatives from green tea. *Cancer Lett*: 1994;79:61-66.
16. Katiyar SK, Yoshida Y, Matsui MS, Cooper KD, Mukhtar H: Inhibition of UV-induced oxidative stress in human skin by polyphenols green tea (abstract). *Photochem Photobiol* 1999;69-54S.

17. Zhao JF, Zhang YJ, Jin XH, et al: Green tea protects against psoralen plus ultraviolet-A induced photochemical damage to skin. *J Invest Dermatol* 1999;113:1070-1075.
18. Katiyar SK, Rupp CO, Korman NJ, Agarwal R, Mukhtar H: Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and other skin tumor promoter-caused induction of epidermal interleukin-1 mRNA and protein expression in SENCAR mice by green tea polyphenols. *J Invest Dermatol* 1995;105:394-398.
19. Agarwal R, Katiyar SK, Khan SG, Mukhtar H: Protection against ultraviolet-B radiation-induced effects in the skin of SKH-1 hairless mice by a polyphenolic fraction isolated from green tea. *Photochem Photobiol* 1993;58: 695-700.
20. Challa A, Katiyar SK, Cooper KD, Mukhtar H: Inhibition of UV radiation-caused induction of oxidative stress and immunosuppression in C3H/HeN by polyphenols from green tea (abstract). *J Invest Dermatol* 1998;110:695.
21. Katiyar SK, Bergama BM, Vyalil PK, Elmets CA: Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. *J Photocchem Photobiol* 2001;65(2-3):109-114.
22. Hursting SD, Slaga TJ, Fischer SM, DiGiovanni J, Phang JM: Mechanism-based cancer prevention approaches: target, examples and the use of transgenic mice. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:215-225.
23. Ames BN: Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 1983;221:1256-1264.
24. Wang ZY, Huang MT, Ho CT, et al: Inhibitory effect on green tea on the growth of established skin papillomas in mice. *Cancer Res* 1992;52:6657-6665.
25. Wang ZY, Khan WA, Bickers DR, Mukhtar H: Protection against polycyclic aromatic hydrocarbon-induced skin tumor initiation in mice by green tea polyphenols. *Carcinogenesis* 1989;10:411-415.
26. Wang ZY, Das M, Bickers DR, Mukhtar H: Interaction of epicatechins derived from green tea with rat hepatic cytochrome P-450. *Drug Metab Dispos* 1988;16:98-103.
27. Khan SG, Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H: Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention. *Adv Cancer Res* 1992;52:4050-452.