

Capsaicin

Hatice ERDOST*

Geliş Tarihi: 10.11.2004

Kabul Tarihi: 24.12.2004

Özet: Capsaicin (N-vanillyl-8-methyl-alpha-nonenamide), kırmızı acı bibere acılığını veren bir maddedir. Capsaicin hiperemi oluşumunu uyarır ve capsaicine duyarlı primer sensorik fibrillerden substans P(SP) ve kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP) salınımını uyararak, hücrelerin metabolik aktivitelerini artırır. Aynı zamanda histolojik incelemeler ile capsaicin uygulamalarının doku hasarlarını azalttığı, belli kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek kanserde koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca capsaicin bir çok patolojik durumda oldukça yaygın olarak kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Capsaicin, kırmızı acı biber, SP, CGRP.

Capsaicin

Summary: Capsaicin (N-vanillyl-8-methyl-alpha-nonenamide) is a spicy component of hot chilli pepper. Capsaicin induces hyperaemia produced by substans P(SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) release from capsaicin-sensitive primary sensory fibres, which increases the metabolic activity of the cells. Histological investigations also revealed that the capsaicin treatment significantly reduces tissue damage, induces certain cancer cells to undergo apoptosis and has a putative role in cancer chemoprevention. In additional capsaicin were widely used in the treatment of a number of pathological conditions.

Key Words: Capsaicin, hot chilli pepper, SP, CGRP.

Giriş

Capsaicin kırmızı acı bibere acılığını veren alkaloid yapıda [N-vanillyl-8-methyl-alpha-nonenamide -C₁₈H₂₇NO₃] bir maddedir^{4,18,20}. Kırmızı acı biberin kullanımı Mayalılara kadar dayanmaktadır⁶. Mayalılar kırmızı acı biberin antimikrobial ve antihemolitik ajan olarak teropatik özelliklerinden yararlanmışlardır⁶.

Yapılan araştırmalarda^{17,19,49} kırmızı acı biberden çok onun etken maddesi capsaicin ile çalışılmıştır. Capsaicin vanilloik asit türevi bir maddedir^{7,28,32}. Szallasi ve Blumberg⁴⁷ ile Szallasi⁴⁸ vanilloidlerin endojen ve ekzojen olarak iki gruba ayrıldığını; kırmızı acı biberin etken maddesi olan capsaicinin ekzojen vanilloidler grubunda yer aldığını bildirmişlerdir. Vanilloidler,

belirli tipte reseptörlerle etkileşim içinde olup bu reseptörler büyük çoğunlukla periferel sinirlerde yer almaktadırlar^{21,58}. Vanilloidlerin bağlandığı reseptörler vanilloid reseptör (VR) olarak tanımlanır. Capsaicinin organizmada spesifik bir ligand olarak bağlandığı reseptör, capsaicin reseptörü ya da vanilloid reseptör-1 (VR-1) olarak isimlendirilmiştir^{27,57,62}.

VR-1'in sensorik nöronlarda nöropeptidlerin salınımında rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalar^{11,59} ile saptanmıştır. Capsaicinin VR-1 ile bağlanmasıyla Na⁺, Ca⁺² ve K⁺ iyonlarının hücre içine akışı şekillenmektedir. Bu durum nöronda depolarizasyona ve nörotransmitter maddelerin, örneğin nörokinin A (NKA), substans P (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasına neden olmaktadır.

* Doç. Dr.; U.Ü., Vet. Fak., Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa/Türkiye.

dır^{26,35,39,52}. Theriault ve ark.⁵² kronik capsaisin uyguladıkları sıçanlarda medulla spinalisteki dorsal kornuda primer sensorik nöronlarda substans P'nin spesifik ve etkileyici bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir. O'Neill³⁹ capsaisin uygulamasının devam etmesi halinde nöronların bir bölümünde önce uyarımla başlayan sonra "Capsaicin duyarsızlığı" olarak kabul edilen etkilerinin ortaya çıktığını bildirmiştir. Deneysel olarak oluşturulan pankreatitiste uygulanan capsaisin primer sensorik nöronlardan SP salınımının VR-1 ile birlikte yönlendirildiği gösterilmiştir³⁵. Sıçanlarda periferik sinir sonlarında yapılan diğer bir çalışmada²⁶, bölgesel capsaisin uygulamasından sonra deri altında bulunan periferik sinir sonlarından CGRP salınımının şekillendiği gösterilmiş ve sonuç olarak capsaisin belirgin bir şekilde doza bağlı olarak CGRP salınımını uyardığı bildirilmiştir. Hamsterlerin sidik keseleri izole edilerek sensorik sinirlerden elektriksel bir uyarım geçirildiğinde ya da capsaisin uygulamasından sonra, NKA ve CGRP salınımının gerçekleştiği saptanmıştır. 10 microM capsaisin'in NKA ve CGRP salgılanmasını artırdığı ve capsaisin ikinci uygulamasından sonra bir etki görülmediği, sensorik sinirlerde tam bir duyarsızlık gözlemlendiği belirtilmiştir¹⁶. Diğer bir çalışmada³⁶ sığırlarda çeşitli yaş gruplarında (50-300mg/kg) deri altı capsaisin uygulaması yapılarak solunum sistemindeki sensorik nöronlarda SP ve CGRP lokalizasyonu immunositokimyasal yonden incelenmiştir. SP ve CGRP immun reaktif sinir telleri gençlerde erişkinlerden daha çok olmak üzere burun, larinks ve primer bronşlarda daha çok görülmüştür. İmmun reaksiyon epitel hücrelerine oldukça yakın bölgelerde ve epitel altındaki bağ dokuda, kan damarları çevresinde, respiratorik sistemdeki bezlerin çevresinde görülürken, düz kas hücreleri arasında da oldukça az saptanmıştır. Yeni doğanların solunum sisteminde ise, capsaisin uygulamasından sonra SP ve CGRP immun reaktif sinir tellerinin dikkat çekici bir düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Çalışmada³⁶ çift immunofluoresan işaretleme ile hem SP hem de CGRP lokalizasyonunun aynı sensorik nöronlar üzerinde yer aldığı gösterilerek SP ve CGRP immun reaktif sinir tellerinin sığırlarda solunum sistemi innervasyonunda etkin bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

Capsaicin'in ağrı duyusuyla doğrudan ilişkisi olduğunu açıklığa kavuşturan çalışmalar^{5,54} yapılmıştır. Capsaicin primer sensorik

nöronlar aracılığı ile etkili olan ağrı kesici maddeler grubunda yer almaktadır. Bu nöronların duyarlılığı ortadan kaldırılarak posthepatik nöropati, diabetik ve diğer nöropatik ağrılarda kullanılabilirliğinin sağlandığı bildirilmiştir^{5,15,63}.

VR-1 immun reaktivitesinin aktif yangılı barsak hastalıklarında kolona ait sinir tellerinde büyük oranda arttığına işaret edilmektedir. Böylece VR-1 reseptörüne bağlanabilen ilaçlar aracılığı ile ağrı ve barsak hareket bozukluklarına karşı yeni teoriler geliştirilebileceği üzerine dikkat çekilmektedir⁶¹. Ayrıca capsaicin'in sindirim sisteminde anti-mikrobia⁵⁰ ve anti-kanserojen etkileri bildirilmektedir^{45,49}. Salmonella enteritis ile enfekte kanatlılarda diyet ile verilen capsaicin'in iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir⁵⁰. Deney grubuna 14 - 19 gün süresince diyetle birlikte 18 ppm capsaicin verilerek hayvanlardan alınan organ örnekleri 24 saat kültür ortamında değerlendirilmiştir. Salmonella enteritis ile enfekte organ kültürlerinin pozitifliğinin capsaicin verilen deney grubunda kontrole oranla istatistikî önem ($P < 0.05$) gösterecek düzeyde azaldığı görülmüştür. Histolojik incelemelerde capsaicin verilen grupta heterofil granülosit, mononükleer hücre infiltrasyonu ve epiteliyal hücre proliferasyonu daha az bulunmuştur. Morfometrik analizler sonucunda lamina propria ve epiteliyal hücre kalınlığının $P < 0.05$ düzeyinde arttığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada capsaicin'in antiinflamatuvar özelliği de gösterilmiştir²⁴.

Safra taşları oluşumunun önlenmesindeki olası etkisinin incelenmesi amacıyla hamster ve mouse için hazırlanan diyetlere değişik dozlarda capsaicin ilavesi yapılmıştır. Araştırmada safra/kolesterol konsantrasyonu ile kolesterol/fosfolipid oranı belli dönemlerde değerlendirilerek, bu oranlarda belirgin şekilde azalma olduğunu saptamışlardır. Bu durumda capsaicin safra taşı oluşumunu önleyebilecek potansiyel bir ajan olarak bildirilmiştir²².

Ratlarda, kalp operasyonlarında deri altı capsaicin'in uygulanması (50 mg/kg) sonucu muhtemelen CGRP uyarılmasına bağlı olarak doku korunmasının arttığı saptanmıştır⁶⁴. Sıçanlarda kardiyomiyositlerde oluşturulmuş hasarda deri altı capsaicin uygulamasının (50mg/kg) hücre yenilenmesi ve korunmasında bir rolü olup olmadığı araştırılmış, capsaicin uygulaması ile kardiyomiyositlerde CGRP salınımına bağlı olarak doku korunmasının arttığı gözlenmiştir⁹. Kang ve ark.²⁵ değişik dozlardaki kırmızı acı

biberin etkisini cinsiyet, yaş, sigara içme gibi farklı özellikleri olan peptik ülserli hastalarda ve kontrol grubunu oluşturan kişilerde incelemiştir. 103 peptik ülserli hasta ile 87 kontrol hastası üzerinde çalışılarak acı biber kullanımının peptik ülser üzerinde koruyucu rolü olduğu hipotezini kuvvetlendirmişlerdir. Capsaicin'in mukoza koruyucu etkisinin incelendiği bir başka çalışmada⁴³ etanol ile oluşturulmuş mukozal lezyon intragastrik yolla 0.5-10 mg/kg dozda capsaicin uygulanarak, gastrik hamorajik lezyonların belirgin şekilde iyileştiği, lipid peroksidasyonu ve myeloperoksidase aktivitesini ise azalttığı bildirilmiştir. Hayashi ve ark.¹⁹ tarafından da mide mukozasında alkol ile oluşturulmuş olan lezyonların capsaicin uygulaması ile gerilediği tespit edilmiştir. Capsaicin uygulamasından 4 dakika sonra CGRP en yüksek seviyesine ulaşmış ve daha sonra tekrar eski seviyesine düşmüştür¹⁹ Gastrik ülserde capsaicin uygulamasının vanilloid reseptörler aracılığı ile koruyucu özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir¹⁹. Bir başka çalışmada da⁴⁴ mide mukozasında etanolün oluşturduğu gastrik mukozal lezyonlar üzerinde capsaicin'in koruyucu etkisi incelenerek oluşturduğu midedeki hemorajik lezyonların CGRP aracılığı ile belirgin şekilde baskılandığı bildirilmiştir. Ratlarda capsaicin'in ve kırmızı acı biberin uzun süre ile verilmesinin midede alkol, aspirin ya da stress gibi ajanlar ile oluşan lezyonların iyileşmesinde etkili olduğu belirtilerek, oluşacak hasarlara karşı da koruyucu rol oynadığı, bu durum üzerinde capsaicin'e duyarlı afferent nöronların etkin olduğu saptanmıştır⁵¹. Ratlarda mide operasyonundan 2 gün önce capsaicin uygulamasının mide motilitesini belirgin bir şekilde arttırdığı, 2 saat önce capsaicin uygulamasının ise, operasyon sonrası mide motilitesini etkilemediği görülmüştür⁶⁵. Bu konuda yapılan çalışmalar^{19,44,51} capsaicin'in ya da vanilloid reseptör agonistlerinin gelecekte mide operasyonları sonrasında mide hareketlerinin düzene sokulabilmesi için kullanılabilir bir ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Capsaicin'in yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlar sonucu ise, iritan ve yangı doğurucu özellik göstererek midede gastrite, ülser ve mukoza lezyonlarına sebebiyet verdiği de bildirilmiştir³⁷. Kırmızı acı biber sosunun özofagus içine uygulanması sonucunda özellikle üst mide ve bağırsak hareketlerinde önemli değişiklikler yarattığı saptanmıştır¹⁷.

Escott ve Brain¹⁴ sıçanlarda capsaicin'in deriye lokal uygulanmasıyla doza bağlı olarak

kan akışının hızlandığını, White ve ark.⁶⁰ ise calcitonine bağlı peptidler aracılığı ile arteriollerde dilatasyon oluşturduğunu belirtmişlerdir. Ratlarda capsaicin'e duyarlı sinirlerin farklılaşması, capsaicin'in sürekli ve düzenli enjeksiyonu ile sağlanarak, VR-1 immun pozitif reaksiyonun sinir sonlarında, müköz kollum hücrelerinde ve submukozada kan damarları çevresinde belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Bu reseptörlerin aktivitesi sonucu midede hücre bölünmesinde ve kan akışında oluşan artış ile mukozal koruyuculuğun sağlandığı bildirilmektedir³⁸. Ratlarda capsaicin uygulaması sonrası trapezius, rhomboideus ve longissimus kaslarında SP ve CGRP incelenerek bu nörotransmitterlerin kan akışının lokal düzenlenmesinde etkin rolü olduğu bildirilmiştir⁵⁶.

Capsaicin uygulaması yapılmış köpeklerde plazma insulin seviyesi kontroller ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş böylece kan glikoz seviyesinin düşmesine sebep olduğu anlaşılmıştır. Capsaicin'in köpeklerde hipoglisemiye sebep olduğu ve insulin salgılanmasını arttırdığı görülmüştür⁵³. Erişkin ratlara 3 gün süreyle 3mg/kg dozda verilen capsaicin'in vücut sıcaklığını arttırdığı, serum total kolesterol düzeyine herhangi bir etkisi görülmezken, LDL düzeyinde azalma, HDL ve trigliserid düzeyinde ise artışa neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca capsaicin'in antioksidan özelliğe sahip olduğu aynı çalışmada vurgulanmaktadır³⁰. Akut ve kronik capsaicin uygulamaları yapılan ratlarda aspirinin (acetylsalicylic acid) ve salisilik asitin kandaki düzeyleri kontrol edilmiştir. 100mg/kg capsaicin tek doz verildiğinde aspirin düzeyi değişmemiş, salisilik asit düzeyi ise % 44 azalmıştır. Capsaicin 300mg/kg tek doz uygulandığında kanda aspirine rastlanmamıştır. Salisilik asit düzeyi %59 azalmıştır. Kronik uygulamada 4 hafta boyunca günde 100 mg/kg ile 300 mg/kg capsaicin verildiğinde kanda aspirine rastlanmamıştır. Salisilik asit düzeyi % 63 ve % 76 azalmıştır. Bu sonuçlar göstermektedir ki capsaicin uygulaması oral yolla alınan ilaçların dolaşımdaki miktarlarını azaltmaktadır⁸.

Agarwall ve Bhide¹ hamsterler ile çalışarak capsaicin'in toksik dozlarının etkisiyle olası histopatolojik değişiklikleri saptamaya çalışmışlardır. Hamsterlerin % 49'unun karaciğerinde siroz, glomeruluslarda dejenerasyon görülürken, bir hamsterde de gastrik ülser saptanmış, ancak histopatolojik değişikliklerin karsinojenik olma-

dığı bildirilmiştir. Nopanitaya³⁷ düşük proteinli, capsaicin içeren diyetle beslenen sıçanların capsaicin içermeyen diyetle beslenen sıçanlara göre daha yavaş büyüdüklerini açıklamıştır. Bir başka çalışmada da³⁴ capsaicin desensitize ratlarda karkastaki yağ miktarında azalma saptanırken bu oran karın boşluğunda depo edilen beyaz yağ dokusunda % 28 oranında görülmüştür, epididimal bölgedeki yağ birikiminde ise belirgin bir farklılık bildirilmemiştir. Desensitize ratlarda capsaicin'in enerji dengesinde değişiklik yaptığı ve dolaşımında ki CGRP'leri arttırdığı belirtilmiştir³⁴. Lim K. ve ark.³³ diet ile alınan kırmızı acı biberin enerji metabolizmasına olan etkisini dinlenme ve egzersiz sürecinde incelemiştirlerdir. Kırmızı acı biberin, karbonhidratların oksidasyonunu hem dinlenme sürecinde hem de egzersiz yapılan döneme bağlı olmaksızın arttırdığını bildirilmişlerdir²².

Capsaicin'in insanlarda servikal karsinomdan köken alan Hela hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonu ve hücre büyüme üzerindeki etkileri incelendiğinde, hücre büyüme geriletildiği ve hücre içi kalsiyum seviyesini de arttırdığı saptanmıştır⁴⁹. Capsaicin A172 insan glioblastoma hücrelerinde apoptozisi süreye ve doza bağlı olarak arttırmıştır. Aynı zamanda intrasellüler Ca²⁺ seviyesini atırırken reaktif oksijen türleri ile lipid peroksidasyonunun bazal üretimini azalttığı gözlenmiştir. Dışarıdan H₂O₂ uygulamasının ise, hücreleri apoptotik etkiden belirgin bir şekilde koruduğu gösterilmiştir³¹. Bir başka çalışmada²⁷ da capsaicin uygulaması ile HT-29 insan kolon kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümü gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda da capsaicin'in kolon kanserlerinin tedavisinde oldukça yararlı olacağı belirtilmiştir. Capsaicin mutagenik^{3,29} ve tümör oluşumunu uyaran^{2,55} bir madde olarak tanımlanırken birçok kanser olgularında da apoptotik hücre ölümünü uyarak kanser tedavisine oldukça önemli katkısının olduğu bildirilmektedir^{12,27,46,49}.

Özer ve ark.^{40,41} yumurtacı tavuk ve horozlarla yaptıkları çalışmalarda, yumurtadan çıkıştan itibaren diyetlerine düşük dozda kırmızı acı biber ilave ederek puberte çağına gelene kadar tavukların ve horozların genital organlarındaki gelişme farklılıklarını ortaya koymuşlardır. Kırmızı acı biberli rasyonla beslenenlerde karın içi yağlanmanın azaldığı, canlı ağırlık artışının yavaşladığı, buna karşılık ovaryumlarda follüküler

gelişmenin daha hızlı seyrederek kontrol grubuna oranla 11 gün önce ve iki kat daha fazla sayıda yumurta verdikleri görülmüştür. Erken yumurtlamaya paralel olarak kırmızı acı biberli rasyonla beslenenlerde yumurta kanalında epiteliyal ve kassel gelişmenin kontrol grubuna göre daha erken olduğu gözlenmiştir. Horozlarda ise deney grubunda testis ağırlığı, uzunluğu, genişliği ve seminifer tubullerde duvar kalınlığının arttığı saptanmıştır. Seminifer tubuluslarda üçüncü aydan itibaren spermatogenik hücre serisinde tamamlanma, sertoli hücrelerinde fonksiyonel faza geçiş, seminifer tubulus lumenlerinde spermatozoonların varlığı tespit edilmiştir. Benzer özellikler kontrol grubunda ancak bir ay sonra görülebilmektedir. Epididimal kanalda deney grubunda 3. aydan itibaren spermatozoonlar görülmüştür. Kontrol grubunda aynı özellikler bir ay sonra gözlenmiştir. Özfiliz⁴² kırmızı acı biberli rasyonla beslenmeye bağlı olarak M. Pectoralis ve M. Iliofibularis'te lipid birikiminin olumsuz yönde etkilendiğini, periodik asit schiff (PAS) reaksiyonu üzerinde ise bir etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Erdost ve ark.¹³ tarafından bir günlük yaştan itibaren diyetlerine düşük dozda kırmızı acı biber ilave edilen tavuk ve horozların beş aylık gelişme süreci içinde hipofiz bezinde FSH, LH ve prolaktin hücrelerinin morfolojik farklılıkları immunohistokimyasal yöntemler ile ışık mikroskopta, gonadotropik hücreler ise elektron mikroskopta değerlendirilmiştir. Kırmızı acı biberli diyetle beslenen tavuk ve horozların hipofizinde FSH ve LH hormonlarının sentez aktivitesinin elektron ve ışık mikroskobik bulgular ışığında ilk aylardan itibaren arttığı saptanmıştır. FSH-ir ve LH-ir hücre aktivitesinde görülen artış, bu hormonların hedef organları olan gonad gelişimini etkileyeceği düşünülmüştür. Hipofiz ön lobunda hücreler arasında dağılmış çok sayıda SP içeren fibriller bulunmakta ve endokrin hücreler ile sinaptik ilişki içersindedirler^{10,23}. Hipofiz ön lob hormonlarının nöral kontrolünün bu fibriller aracılığı ile gerçekleştiği düşünüldüğünde capsaicin'in bu fibriller ve sistemler üzerindeki olası etkisinin de oldukça fazla olabileceği ortadadır.

Sonuç olarak capsaicin; veriliş yolu, uygulanan doz miktarı, uygulama süresi, tür farklılıkları, farklı organ ve sistemlerde oluşturduğu etkiler nedeni ile yapılan ve yapılacak olan çalışmalar güncelliğini koruyacaktır.

Kaynaklar

1. AGARWALL RC, BHADE SV. Histopathological Studies on Toxicity of Chilli (capsaicin) in Syrian Golden Hamsters. *Indian J Exp Biol* 1988; 26: 377-382.
2. AGRAWAL RC, WIESSLER M, HECKER E, BHADE SV. Tumour-Promoting Effect of Chilli Extract in BALB/c Mice. *Int J Cancer* 1986; 38: 689-95.
3. AZIZAN A, BLEVINS RD. Mutagenicity and Antimutagenicity Testing of Six Chemicals Associated with the Pungent Properties of Specific Spices as Revealed by the Ames Salmonella/Microsomal Assay. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 28:248-58
4. BLACKWELL HW. Poisonous and Medicinal Plants, Prentice Hall Inc., USA, 1990.
5. CATERINA MJ, JULIUS D. The Vanilloid Receptor: A Molecular Gateway to the Pain Pathway. *Annual Review of Neuroscience* 2001; 24: 487-517.
6. CICHEWICZ RH, THORPE PA. The Antimicrobial properties of Chile Peppers (*Capsicum* species) and Their Uses in Mayan Medicine. *J Ethnopharmacol* 1996; 52: 61-70.
7. CORDELL GA, ARAUJO OE. Capsaicin: Identification, Nomenclature, and Pharmacotherapy. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993; 27: 330-336.
8. CRUZ L, CASTANEDA-HERNANDEZ G, NAVARRETE A. Ingestion of Chilli Pepper (*Capsicum annuum*) Reduces Salicylate Bioavailability After Oral Aspirin Administration in the Rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 441-6.
9. DAI W, ZHOU FW, SONG QJ, LI YJ, DENG HW, XIONG XM. Protective Effects of Calcitonin Gene-Related Peptide on Guinea-Pig Cardiac Anaphylaxis. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 2000; 361: 161-165.
10. DEPALATIS LR, KHORRAM O, MCCANN SM. Age, Sex and Gonadal Steroid-Related Changes in Immunoreactive Substance P in the Rat Anterior Pituitary Gland. *Endocrinology* 1985;117:1368-73.
11. DI MARZO V. Cannabinoid-vanilloid Receptor Interactions in Pain Signaling. *Journal of Neurochemistry* 2003; 85: 2-4.
12. DORAI T, AGGARWAL BB. Role of Chemopreventive Agents in Cancer Therapy. *Cancer Lett* 2004; 215:129-40.
13. ERDOST H, YAKIŞIK M, ÖZFİLİZ N, ZİK B, ÇAVUŞOĞLU İ, KAHVECİ Z, NOYAN S. Acı Kırmızı Biberli Rasyonla Beslenen Tavuk ve Ho-
rozlarda Hipofiz ve Epifiz Bezlerinin Yapısal Özellikleri U. Ü. Araş. Fonu, Proje No: 2000/12, Bursa.
14. ESCOTT KJ, BRAIN S D. Effect of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonist (CGRP8-37) on Skin Vasodilation and Oedema Induced by Stimulation of Rat Saphenous Nerve. *Br. J. Pharmacol* 1993;110: 772-6.
15. FUSCO BM, GIACOVAZZO M. Peppers and Pain. *The Promise of Capsaicin. Drugs*1997; 53: 909-914.
16. GIULIANI S, SANTICIOLI P, LIPPI A, LECCI A, TRAMONTANA M, MAGGI CA. The Role of Sensory Neuropeptides in Motor Innervation of the Hamster Isolated Urinary Bladder. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 2001; 364: 242-248.
17. GONZALES R, DUNKEL R, KOLETZKO B, SCHUSDZIARRA V, ALLESCHER HD. Effect of Capsaicin-Containing Red Pepper Sauce Suspension on Upper Gastrointestinal Mortality in Healthy Volunteers. *Digestive Diseases and Sciences*, 1998; 43: 1165-1171.
18. GOVINDARAJAN VS. Capsicum-Production, Technology, Chemistry, and Quality-Part II. Processed Products, Standards, World Production And Trade. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1986; 23: 207-288.
19. HAYASHI H, OHNO T, NISHIYOMA K, BOKU K, KATORI M, MAJIMA M. Transient Prevention of Ethanol-Induced Gastric Lesion By Capsaicin Due to Release of Endogenous Calcitonin Gene-Related Peptide in Rats. *Jpn J of Pharm* 2001; 86: 351-354.
20. HOLZER P. Capsaicin: Cellular Targets, Mechanisms of Action, and Selectivity for Thin Sensory Neurons. *Pharmacol Rev* 1991; 43:143-201.
21. HUDSON LJ, BEVAN S, WOTHERSPOON G, GENTRY C, FOX A, WINTER J. VR1 Protein Expression Increases In Undamaged DRG Neurons After Partial Nerve Injury. *European Journal of Neuroscience* 2001; 13: 2105-2114.
22. HUSSAIN MC, CHANDRASEKHARA N. Influence of Curcumin and Capsaicin on Cholesterol Gallstone Induction in Hamsters and Mice. *Nutrition research* 1993;13: 349-357.
23. JU G, LIU SJ, ZHANG X. Peptidergic Innervation of the Pars Distalis of the Adenohypophysis. *Neuroendocrinology* 1991; 53: 41-4.
24. JOE B, LOKESHY BR. Effect of Curcumin and Capsaicin on Arachidonicacid Metabolism and Lysosomal Enzyme Secretion by Rat Peritoneal Macrophages. *Lipids* 1997; 32: 1170-1180.

25. KANG J.Y, YEOH K.G, CHIA H.P, LEE H.P, CHIA Y.W, GUON R. Chili-Protective Factor Against Peptic Ulcer? *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40: 576-579.
26. KILO S, HARDING-ROSE C, HARGREAVES KM, FLORES CM. Peripheral CGRP Release As a Marker for Neurogenic Inflammation: A Model System For The Study Of Neuropeptide Secretion In Rat Paw Skin. *Pain* 1997; 73: 201-207.
27. KIM CS, PARK WH, PARK JY, KANG JH, KIM MO, KAWADA T, YOO H, HAN IS, YU R. Capsaicin, a Spicy Component of Hot Pepper, Induces Apoptosis by Activation of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *J Med Food* 2004;7:267-73.
28. KOREL F, BAGDATLIOGLU N, BALABAN MO, HISIL Y.J. Ground Red Peppers: Capsaicinoids Content, Scoville Scores, and Discrimination by an Electronic Nose. *Agriculture Food and Chemicals* 2002; 50: 3257-3261.
29. LAWSON T, GANNETT P. The Mutagenicity of Capsaicin and Dihydrocapsaicin in V79 Cells. *Cancer Lett* 1989;48:109-13.
30. LEE CY, KIM M, YOON SW, LEE CH. Short-Term Control of Capsaicin on Blood and Oxidative Stress of Rats in Vivo. *Phytother Res* 2003;17:454-8.
31. LEE YS, NAM DH, KIM J. Induction of Apoptosis by Capsaicin in A172 Human Glioblastoma Cells. *Cancer Letters* 2000; 161:121-130.
32. LEMBECK F. Columbus, Capsicum and Capsaicin: Past, Present and Future. *Acta Physiology of Hungary* 1987; 69: 265-273.
33. LIM K, YOSHIOKA M, KIKUZATO S, KIYONAGA A, TANAKA H, SHINDO M, SUZUKI M. Dietary Red Pepper Ingestion Increases Carbohydrate Oxidation at Rest and During Exercise In Runners. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:355-61.
34. MELNYK A, HIMMS-HAGEN J. Resistance to Aging Associated Obesity in Capsaicin-Desensitized Rats One Year After Treatment. *Obes. Res* 1995; 3: 337-44.
35. NATHAN JD, PATEL, AA, MC VEY, DC, THOMAS JE, PRPIC V, VIGNA SR, LIDDLE RA. Capsaicin Vanilloid Receptor-1 Mediates Substance P Release in Experimental Pancreatitis, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2001; 281: 1322-1328.
36. NISHI Y, KITAMURA N, OTANI M, HONDO E, TAGUCHI K, YAMADA J. Distribution of Capsaicin-Sensitive Substance P- and Calcitonin Gene-Related Peptide-Immunoreactive Nerves in Bovine Respiratory Tract. *Anatomische Anzeiger* 2000;182: 319-326.
37. NOPANITAYA W. Long Term Effects of Capsaicin of Fat Absorption and the Growth of the Rat, *Growth* 1973; 37: 269-279.
38. NOZAWA Y, NISHIHARA K, YAMAMOTO A, NAKANO M, AJIOKA H, MATSUURA N. Distribution and Characterization of Vanilloid Receptors in the Rat Stomach. *Neuroscience Letters* 2001; 309: 33-36.
39. O'NEILL TP. Mechanism of Capsaicin Action: Recent Learnings. *Respiratory Medicine* 1991; 85: 35-41.
40. ÖZER A, ERDOST H, ZIK B. Tavuklarda Acı Kırmızı Biberli Rasyonla Beslemenin Reprodüktif Sistem Organları Üzerine Etkisinin Histolojik Yönden İncelenmesi. UÜ Araştırma Fonu Proje No: 96/8, 1999.
41. ÖZER A, ERDOST H, ZIK B, ÖZFİLİZ N. Horozlarda Acı Kırmızı Biberli Rasyonla Beslemenin Reprodüktif Sistem Organları Üzerine Etkisinin Histolojik Yönden İncelenmesi. UÜ Araştırma Fonu Proje No: 98/21, 2001.
42. ÖZFİLİZ N. Isobrown Irkı Tavuklarda Kırmızı Acı Biberli Rasyonla Beslemenin M. İliofibularis ve M. Pektoralisin Yapısal Özelliklerine Etkilerinin İncelenmesi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2002; 21:33-38.
43. PARK JS, CHOI MA, KIM BS, HAN IS, KURATA T, YU R. Capsaicin Protects Against Ethanol-Induced Oxidative Injury in the Gastric Mucosa of Rats. *Life Sciences* 2000; 25: 3087-3093.
44. SAEKI T, OHNO T, BOKU K, SAIGENJI K, KATORIM, MAJIMA M. Mechanism of Prevention by Capsaicin of Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury--A Study in the Rat Using Intravital Microscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:135-44.
45. SURH YJ, LEE SS. Capsaicin in Hot Chili Pepper: Carcinogen, Co-carcinogen or Anticarcinogen? *Fd. Chem. Toxic.* 1996; 34, 3, 313-316.
46. SURH Y. Molecular Mechanisms of Chemopreventive Effects of Selected Dietary And Medicinal Phenolic Substances. *Mutat Res* 1999; 428: 305-27.
47. SZALLASI A, BLUMBERG PM. Resiniferatoxin and Its Analogs Provide Novel Insights into the Pharmacology of the Vanilloid (Capsaicin) Receptor. *Life Sciences* 1990; 47:1399-1408.
48. SZALLASI A. Vanilloid Receptor Ligands: Hopes and Realities for the Future. *Drugs and Aging* 2001; 18: 561-573.
49. TAKAHATA K, CHEN X, MONOBE K, TADA M. Growth Inhibition of Capsaicin on HeLa Cells

- is not Mediated by Intracellular Calcium Mobilization, *Life Sci.*, 1999; 64: 167-171.
50. TELLEZ GI, JAEGER L, DEAN CE, CORRIER DE, DELOACH JR, WILLIAMS JD, HARGIS BM. Effect of Prolonged Administration of Dietary Capsaicin on Salmonella Enteritidis Infection in Leghorn Chicks. *Avian Dis* 1993; 37:143-8.
 51. TENG CH, KANG JY, WEE A, LEE KO. Protective Action of capsaicin and Chilli on Haemorrhagic Shock-induced Gastric Mucosal Injury in the Rat. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13: 1007-14.
 52. THERIAULT E, OTSUKA M, JESSEL T. Capsaicin-Evoked Release of Substance P From Primary Sensory Neurons. *Brain Res* 1979; 170: 209-213.
 53. TOLAN I, RAGOOBIRSINGH D, MORRISON EY. The Effect of Capsaicin on Blood Glucose, Plasma Insulin Levels and Insulin Binding in Dog Models. *Phytotherapy Research* 2001; 15: 391-394.
 54. TOMINAGA M, JULIUS D. Capsaicin Receptor in the Pain Pathway. *The Japanese Journal of Pharmacology* 2000; 83: 20-24.
 55. TOTH B, ROGAN E, WALKER B. Tumorigenicity and Mutagenicity Studies with Capsaicin of Hot Peppers. *Anticancer Res* 1984; 4:117-9.
 56. TSUKAGOSHI M, FUNAKOSHI K, GORIS RC, KISHIDA R. Differential Distribution of Nerve Fibers Immunoreactive for Substance P and Calcitonin Gene-related peptide in the Superficial and Deep Muscle Layers of the Dorsum of the Rat. *Brain Res Bull* 2002; 58: 439-46.
 57. UNO T, KOIKE S, BAMBHA H, HIROTA R, HISA Y. Capsaicin Receptor Expression in Rat Laryngeal Innervation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:356-8.
 58. VERONESI B, DE HAAR C, ROY J, OORTGIESEN M. Particulate Matter Inflammation and Receptor Sensitivity are Target Cell Specific. *Inhalation Toxicology* 2002; 14: 159-183.
 59. VYKLIČKY L, LYFENKO A, KUFFLER DP, VLACHOVA V V. Vanilloid Receptor TRPV1 is not Activated by Vanilloids Applied Intracellularly. *Neuroreport* 2003; 14: 1061-1065.
 60. WHITE CB, ROBERTS AM, JASHUA IG. Arteriolar Dilation Mediated by Capsaicin and Calcitonin Gene-Related Peptide in Rats. *The American Physiological Society* 1993; 265: 1411-15.
 61. YIANGOU Y, FACER P, DYER NHC, CHAN CLH, KNOWLES C, WILLIAMS NS, ANAND P. Vanilloid Receptor 1 Immunoreactivity in Inflamed Human Bowel. *Lancet* 2001; 357: 1938-42.
 62. YIANGOU Y, FACER P, FORD A, BRADY C, WISEMAN O, FOWLER CJ, ANAND P. Capsaicin Receptor VR1 and ATP-gated Ion Channel P2X3 in Human Urinary Bladder. *British Journal of Urology International* 2001; 87: 774-779.
 63. YOSHIMURA M, YONEHARA N, ITO T, KAWAI Y, TAMURA T. Effects of Topically Applied Capsaicin Cream on Neurogenic Inflammation and Thermal Sensitivity in Rats. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 116-21.
 64. ZHOU FW, LI YJ, DENG HW Early and Delayed Protection by Capsaicin Against Reperfusion Injury in Rat hearts. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1999; 20: 912-916.
 65. ZITTEL TT, MEILE T, JEHLE EC, BECKER HD. Intraperitoneal Capsaicin Treatment Reduces Postoperative Gastric Ileus in Awake Rats. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2001; 386: 204-212.