

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ASETAMİNOFEN ZEHİRLENMESİNDE KAPSAİSİN ETKİSİ:
DENEYSEL BİR RAT MODELİ**

UZMANLIK TEZİ
DR.AHMET CAN DENİZ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. MEHMET TAHİR GÖKDEMİR

ŞANLIURFA

2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ASETAMİNOFEN ZEHİRLENMESİNDE KAPSAİSİN ETKİSİ:
DENEYSEL BİR RAT MODELİ**

UZMANLIK TEZİ
DR.AHMET CAN DENİZ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. MEHMET TAHİR GÖKDEMİR

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından 15099 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Acil tıp uzmanlık eğitimim ve tez yazımı süresince yardımını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Tahir GÖKDEMİR'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Değerli hocalarım Doç.Dr. Halil KAYA'ya, Yrd.Doç.Dr. Hasan BÜYÜKASLAN'a ve Doç.Dr.Özgür SÖĞÜT'e, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Dr.LeventALBAYRAK,Dr.Fatih GÜNGÖRMEZ, Dr.VeysselAVCI, Dr.Ramazan GİDEN, Dr.İbrahim Halil CEBE ve Dr.Yakup OFLAZ'a, acil servis hemşirelerimize,tüm acil servis personelimize ve diğer tüm kademelerindeki hastane personellerine,asistanlığa başlarken bizi karşılayan tüm samimiyetleriyle her türlü idari işimize koşturan tüm dekanlık personeline, hayatım boyunca sevgi, ilgi ve desteklerini kalbimde hissettiğim; bir ferdi olmaktan onur duyduğum aileme,birbirimize olan sevgi ve saygımızla hayatı paylaştığımız; sabrı,sempati ve ilgisi ile her konudaki zorlukların üstesinden gelebilmemi sağlayan sevgili eşim Zehra DENİZ ve canım kızım Ada DENİZ'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Ahmet Can Deniz

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
RESİMLER DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, C ₈ H ₉ NO ₂)	3
2.1.1.Parasetamolün Farmakolojik Özellikleri	4
2.1.2.Parasetamolün Farmakokinetiği, Biyotransformasyon ve Biyoaktivasyon Mekanizması	4
2.1.3.Parasetamolün Terapötik Kullanımı	8
2.1.4.Parasetamolün Toksik Etkileri	9
2.1.5.Parasetamol Zehirlenmesi	9
2.2.Kapsaisin	16
2.2.1.Tarihçe	16
2.2.2.Kapsaisin Hakkında Genel Bilgiler	17
2.2.3.Kapsaisinin Farmakolojik ve Biyolojik Özellikleri	19
2.2.4.Kapsaisinin Kullanım Alanları	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.Deney hayvanları	23
3.2.Deneysel çalışma yöntemi	24
3.3.Histopatolojik inceleme	28
3.3.1. Hematoksilen-eozin boyama metodu	29
3.4.Biyokimyasal analiz	29
3.5.İstatistiksel analiz	29

4.BULGULAR	30
4.1.Biyokimyasal Veriler	30
4.2.Histopatolojik Veriler	35
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

Resim-1: Capsicum annum	17
Resim-2: Ratlar	23
Resim-3: Tel kafes içerisinde ratlar	24
Resim-4: Ketalar 50 mg/ml, 10 ml flakon, Pfizer ve 10 mg/kg ksilazin, Basilazin %2 25 ml, Bavet	25
Resim-5: Batın ön duvarı insizyonla açılıp diyafragmadan kalbe ulaşıp, kardiyak ponksiyonla kanların alınması	25
Resim-6: Santifürüjlenmiş kanlar	26
Resim-7: Karacaciğerin %10'luk nötral formalin ile tespit edilmesi	26
Resim -8: % 0,9'luk NaCl ile titre edilmiş kapsaisin	27
Resim-9: Kapsaisinin mide gavaj yöntemiyle verilmesi	27
Resim-10: İntraperitoneal asetominofen uygulaması	28
Resim-11: Grup 1'de normal karaciğer mikroskopik görüntüsü	36
Resim-12: Grup 2 (parasetamol grubu) karaciğer mikroskopik görüntüsü	37
Resim-13: Grup 3 (parasetamol+kapsaisin grubu) karaciğer mikroskopik görüntüsü	37

Şekil-1: Parasetamolün Biyotransformasyonu ve Biyoaktivasyonu (Goldfrank's Toxicology Emergencies)	7
Şekil-2: Parasetamolün İnsanlarda Dağılımı ve Metabolizması (Bessems ve ark.2001).	8
Şekil-3: Parasetamol serum düzeyinin zamana bağlı değişimini gösteren eğrinin karaciğer hasarı ile ilişkisi (Rumack-Matthew nomogramı)	13
Şekil-4: Kapsaisin molekül yapısı	18
Şekil-5: Gruplara göre AST medyan değerleri	31
Şekil-6: Gruplara göre ALT median değerleri	32
Şekil-7: Gruplara göre ALP medyan değerleri	33
Şekil-8: Gruplara göre CRP medyan değerleri	34
Şekil-9: Ratların doku örneklerinin gruplara göre inflamasyon varlığının sayısal dağılımı	35

Tablo-1: Parasetamol Zehirlenmesinde N-Asetil Sistein (NAS) Uygulama Protokolleri	16
Tablo-2: Gruplarına göre ratların biyokimyasal verilerinin dağılımı	30
Tablo-3: Toplam 21 rat'ın (Grup1,Grup 2 ve Grup 3) karaciğer doku histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı	35
Tablo-4: Gruplara göre ratların karaciğer doku örneklerindeki inflamasyon durumunu karşılaştırılması	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
APAP	: N-Asetil-P-Aminofenol
ATP	: Adenozin Trifosfat
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GI	: Gastrointestinal
Gr	: Gram
GSH	: Glutasyon
HCl	: Hidroklorik asit
IP	: İntraperitoneal
IV	: İntravenöz
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
Kg	: Kilogram
L	: Litre
LD50	: Bir defa tek doz verildiğinde hayvanların %50'sini öldüren doz
Mg	: Miligram
ml	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
NAS	: N-Asetil Sistein
NSAİİ	: Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar
NAPQI	: N-Asetil-P- Benzoquinone İmine X
NAPSQI	: N-Acetyl-P-Benzosemiquinone İmine
PAR	: Parasetamol
PAR-CG	: Parasetamolün Sisteinilglisin Konjugatı
PAR-Cys	: Parasetamolün Sistein Konjugatı

- PAR-GLUC** : Parasetamolün Glukuronid Konjugatı
PAR-NAC : Parasetamolün Merkaptürik Asit Formu
PAR-SG : Parasetamolün Glutasyon Konjugatı
PAR-SULP : Parasetamolün Sülfat Konjugatı
PGES : Prostaglandin Endoperoksit Sentetaz
UDPGT : Üridin Difosfoglukuronil Transferaz

ÖZET

Asetaminofen Zehirlenmesinde Kapsaisin Etkisi: Deneysel Bir Rat Modeli

Dr. Ahmet Can DENİZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bitkiler yüzyıllardır insanlar arasında hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Kapsaisin içeren kırmızı biber bu bitkilerden biridir. Kapsaisinin analjezik, anti-tümör, antioksidan, antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkileri göstermiştir. Bu çalışmada, anti-enflamatuar ve Karaciğer KC üzerindeki pek çok olumlu etkileri olan kapsaisinin asetaminofen zehirlenmesinde tedavi edici etkisinin araştırılmasını amaçlanmıştır.

Materyal metod: Ağırlıkları 280-300 gr arasında değişen 21 dişi Wistar-Albino cinsi rat, çalışmaya alındı. Her biri 7 Rattan oluşan 3 gruba ayrıldı: Grup 1, kontrol, zehirlenme olmayan, tedavi olmayan; grup 2, parasetamol zehirlenmesi; Grup 3, parasetamol zehirlenmesi ve kapsaisin ile tedavi edilen grup. Tüm ratların, intramusküler enjeksiyonla 90 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml, 10 ml flakon, Pfizer) ve 10 mg/kg ksilazin (Basilazin %2 25 ml, Bavet) ile anesteziyi sağlandı. Biyokimyasal ve patolojik inceleme için kan ve karaciğer örnekleri alındı. Çalışma protokolü harran üniversitesi yerel etik kurulu tarafından denetlenen Dollvet A.Ş. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DOLLVET-HADYEK) tarafından onaylandı. Analizler ANOVA, Mannwitney U ve Ki-kare (χ^2) testleri kullanılarak yapılmıştır. $P < 0,05$ 'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grup 1 (kontrol grubu) ve grup 3 (parasetamolzehirlenmesi+kapsaisin verilen)'te patolojik inceleme ile herhangi bir enflamasyon tespit edilmedi. Ancak grup 2 (parasetamol zehirlenmesi)'de anlamlı oranda karaciğer inflamasyonu tespit edildi ($p=0,007$). Zehirlenme grubuna göre, kapsaisin grubunda biyokimyasal parametrelerin azaltılması gözlemlendi.

Ama biyokimyasal incelemede ALT, ALT, ALP ve CRP medyan değerleri için 3 grup arasında anlamlı farklılık kaydedilmemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak karaciğer örneklerinin histopatolojik incelenmesine göre, kapsaisin Rat modelinde koruyucu enflamasyon etkisi vardır. Parasetamol zehirlenmesinde kapsaisin yararlı etkilerini değerlendirmek için daha ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: Kapsaisin, Parasetamol Zehirlenmesi, Rat

ABSTRACT

Effect of Capsaicin in Acetaminophen Poisoning: An Experimental Rat Model

Ahmet Can DENİZ, MD
Specialty Thesis, Department of Emergency Medicine

Objective: Plants have been used as a medicine in the treatment of diseases among people for centuries. The hot pepper which contains capsaicin is one of these plants. It has been shown that capsaicin has analgesic, antitumoral, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. The aim of this *in vivo* study was to investigate the positive effects of capsaicin on acetaminophen poisoning using a rat model.

Material and Methods: 21 female weight ranging from 280-300 g Wistar-Albino rats were included to study. Wistar rats were randomized into 3 groups of 7 each: group 1, control, no treatment and no poisoning; group 2, paracetamol poisoning; group 3, paracetamol poisoning and treated with capsaicin. All the rats were anesthetized with intramuscular injection of 90 mg / kg ketamine (ketamine 50 mg / mL, 10 mL vials, Pfizer) and 10 mg / kg xylazine (Basilaz 2% 25 mL, bavette). Blood samples and liver tissue were taken for biochemical and pathological examination. The study protocol was approved by the Animal Experiments Ethics Board (Dollvet-HADYEK) supervised by Harran University Animal Experiments Local Ethics Committee. All statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS) software program. The results were expressed as median ± IR. Analysis was performed using the ANOVA, Mann-Whitney U and chi-square tests. P values less than 0,05 were considered statistically significant.

Results: Any inflammation was not observed by pathological examination in the group 1 (control group) and group 3 (poisoning and treated with capsaicin). However inflammation was significantly observed in the group 2 (paracetamol group) ($p=0,007$). Compared to the group of poisoning, reduction of biochemical parameters were observed in the capsaicin group. But no

significant difference has been noted between the 3 groups for ALT, ALT, ALP or CRP median value levels in biochemical examination.

Conclusion: In conclusion, according to the histopathological examination of the liver samples, capsaicin has a preventive inflammation effect in this model. Further studies are necessary for evaluating the benefits and effects of capsaicin on paracetamol poisoning.

Keywords: Capsaicin, Paracetamol Poisoning, Rats

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıbbi açıdan önemli olan bitkiler, yüzyıllardan beri halk arasında hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Bu bitkilerden biri, botanikte *Capsicum annuum* olarak adlandırılan kırmızı acı biberdir (52). Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla kapsaisin analjezik, antitümoral, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immünmodülatör gibi etkileri olduğu gösterilmiştir (54). Yine yapılan bir çalışmada kapsaisin karaciğer yıldızsı hücre oluşumunu ve karaciğer fibrozisini inhibe ettiği gösterilmiştir (55). Yapılan çalışmalarda kapsaisin serumda kolesterol düzeyini de etkilediği ile bildirilirken (59); çeşitli çalışmalar kapsaisin kan serum kolesterolü ve trigliserid değerlerini azaltmak yoluyla, ateroskleroz gelişme riskini azalttığını göstermektedir (60). Fenasetinin bir metaboliti olan asetaminofen tüm dünyada 1950'den beri kullanılmaktadır. Asetaminofen kullanım sıklığının artmasıyla aşırı doz alımlarda karaciğer (KC) toksisitesi ve ölüm oranlarında artış görülmektedir (63). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehir Kontrol Merkezi'nin raporuna göre her yıl 100.000'nin üzerinde asetaminofen zehirlenmesi meydana gelmektedir (63, 64). Asetaminofen oral alındıktan sonra KC' de sitokrom p450 enzim sistem tarafından toksik metaboliti olan N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAPQI) metabolize olur. Bu metabolit asetaminofen'in normal doz kullanımlarında endojen glutatyon ile detoksifiye edilir. Yüksek doz alımlarda glutatyon depoları tükenir ve NAPQI detoksifiye edilemediğinden KC toksisitesi oluşur (63-65).

İntravenöz (İV) NAS tedavisinin uygulanması kolay ve hasta uyumu iyidir. Ancak literatürde nadiren de olsa bazı yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkilerin çoğu ürtiker, yüzde kızarıklık, kaşıntı gibi minör reaksiyonlardan oluşmasına rağmen, hipotansiyon ve anjiödem gibi ciddi reaksiyonlar ve ölüm de görülebilmektedir (56-66). Oral NAS tedavisinin, etkin kan konsantrasyonuna geç ulaşması, sık aralıklarla yüksek doz uygulama nedeniyle hasta uyum sorunları, bilinç kapalı hastada aspirasyon oluşturabilmesi ve en önemlisi; ciddi bulantı kusma gibi kısıtlayıcı yönleri de vardır (67). Yan etkilerin geniş spektrumda olması ve ölüme yol açabilmesi klinisyenlerin İV NAS tedavisinden kaçınmalarına yol açmaktadır. Bu durum araştırmacıları parasetamol zehirlenmesi tedavisinde alternatif arayışlarına yöneltmektedir.

Günümüzde kullanılan modern ilaçların yaklaşık % 25'i bitkisel kaynaklıdır. 250.000 bitkiden yalnızca % 10'u kimyasal olarak araştırılmıştır. Bundan dolayı bitkisel ajanların önemi oldukça artmıştır. Bilindiği gibi tıbbi bitkilerin canlı sistemler üzerinde sedatif, analjezik,

antipiretik, kardiyoprotektif, antibakteriyel ve antiviral gibi birçok etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (80). Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin çok olması bitkilere olan ilgiyi artırmıştır. Bu tür bitkilerin ilaç olarak kullanılması ilaçlara göre daha az toksik etkiye sahip olmasından dolayı tercih edilmektedir. Kapsaisin'de bu bitkisel ilaçlardan birisidir. Kapsaisin son yıllarda değişik amaçlarla tıpta kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kapsaisin etki mekanizması, kullanım alanları ve olası komplikasyonları hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Konu ile ilgili az sayıda çalışma vardır.

Biz de bu çalışmada, antiinflamatuvar ve KC zerindeki pek çok olumlu etkileri olan kapsaisin asetominofen zehirlenmesinde tedavi edici etkisinin araştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, C₈H₉NO₂)

Günümüzde analjezik ve antipiretik amaçlı en sık kullanılan ilaçlardan biri olan parasetamol (asetaminofen; para-asetil-amino-fenol) ilk kez 1878 yılında sentezlenmiş (21) ve 1893 yılında tıbbi kullanıma girmiştir (22). Parasetamol (asetaminofen) kömür katranı analjeziği diye adlandırılan fenasetinin aktif metabolitidir. Asetaminofen, APAP (N-asetil-p-aminofenol) isimleriyle de bilinir. Beyaz kristalize yapıda ve molekül ağırlığı 151.17 gram (gr)dır. Bir grup ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip ilacın da etken maddesidir. Analjezik ve antipiretik etken olarak aspirine etkili bir alternatiftir, aspirinden farklı olarak antienflamatuar etkisi zayıftır. Parasetamol iyi tolere edildiği için, aspirinin yan etkilerinden çoğunu taşımaz ve reçetesiz alınabilir. Parasetamol akut doz aşımında, hepatik ve/veya renal hasar sonucu ölüme yol açabilmektedir. Evlerde yaygın kullanımı ve reçetesiz kolaylıkla alınabilmesi gibi sebeplerle, parasetamol içeren ilaçlarla intihar veya kaza sonucu ölümler sıklıkla görülmektedir (1-2).

Hawton ve arkadaşlarının'nın 80 olguda yaptığı çalışmada, intihar olgularında sıklıkla neden parasetamolün tercih edildiği konusunda şu sonuçlar elde edilmiştir; olgulardan %50'si bu ilaca ulaşımın kolay olduğu, %29'u tehlikeli olduğunu, %4'ü ise ucuz olduğunu belirtmişlerdir (3).

Parasetamol içeren ilaçların temeli asetanilit'in kullanımı ile atılmıştır. Tıp dünyasına, 1886'da antipiretik etkisini tesadüfen keşfeden Cahn ve Hepp tarafından antifebrin adıyla kazandırılmış ama fazlasıyla toksik olduğu gözlenmiştir. Daha az toksik bileşenler arayışıyla, vücudun bu bileşene, asetanilit oksidize ettiği düşüncesiyle para-aminofenol denenmiştir. Bunun sonucunda toksisitenin azalmadığı gözlenmiştir. Daha sonra para-aminofenol'ün kimyasal türevleri denenmiştir. Bunlardan biri olan fenasetin (asetofenetidin) uygun görülerek 1887'de terapi alanına sunulmuştur. Fenasetin nefropatiyle ilişkilenirilene kadar analjezik karışımlarda yoğun biçimde kullanılmıştır. 1893'te Von Mering, parasetamolün fenasetin içinde bulunmaması gerektiğini belirten bir bildiri yayınladı. Bunun üzerine fenasetin parasetamolden ayrıldı. Popülaritesi 1949'da hem Asetanilit'in hem de Fenasetin'in temel aktif metaboliti olduğunun anlaşılması ile artmıştır (4,5).

2.1.1.Parasetamolün Farmakolojik Özellikleri

Parasetamol, zayıf antienflamatuar özelliğindedir. Bunun nedeni olarak, vücutta antienflamatuar etki gösteren bileşiklere, dönüşümü sağlayan, araşidonik asitin prostaglandin H₂'e (stabil olmayan bir molekül) dönüşümünden sorumlu, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin okside formunun parasetamol tarafından inhibe edilmemesi gösterilmiştir. Klasik antienflamatuar etkili ilaçlar, örneğin nonsteroid antiinflamatuar'lar (NSAİİ), bu basamağı bloke ederek etkilerini gösterirler.

Tek veya tekrarlanan teröpatik dozların kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde etkisi yoktur. Asit baz dengesi değişmez, ilaç gastrik rahatsızlık, erozyon veya salisilatların kullanımından sonra oluşan kanamalara da yol açmaz. Asetaminofenin plateletler, kanama zamanı veya ürik asit salgısı üzerinde etkisi yoktur (4-6).

2.1.2.Parasetamolün Farmakokinetiği, Biyotransformasyon ve Biyoaktivasyon Mekanizması

Parasetamol, oral yolla alındığında gastrointestinal bölgede hızla ve tamamen emilir. Plazmadaki konsantrasyon 30-60 dakikada zirveye ulaşır ve plazmadaki yarılanma ömrü terapötik dozdan sonra 2-4 saat kadardır. Oral yolla alımında biyoyararlılığı %80 olarak bildirilmiştir. Rektal yolla alımında da, oldukça iyi fakat yavaş absorplandığı ve biyoyararlılığının %30-40 olduğu bildirilmektedir. Parasetamol, çoğu vücut sıvılarına eşit olarak dağıtılır, dağılım hacmi 0.9 L/kg (litre/kilogram) olarak bildirilmiştir. Plazma proteinlerine tutunması uzun süreli değildir (7).

Parasetamolün biyotransformasyonu, majör ve minör olmak üzere iki yol izler. Toksik dozda parasetamol alımında toksisiteye sebep olan parasetamolün minör yolağında oluşan aktif metaboliti N-asetil-p-benzokinonimine (NAPQI)'dir. Şekil 1'de parasetamol'ün majör ve minör biyotransformasyon yolları ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Glukuronidasyon ve sülfasyon konjugasyonu sonucu oluşan metabolitler ve ilacın konjuge olmayan formları, vücut için toksik olmayıp idrarla dışarı atılmaktadır. Sitokrom P450'ye bağlı oksidasyonda oluşan aktif metabolit NAPQI reaktif elektrofilik yani serbest radikal oluşumuna neden olma özelliğine sahiptir, toksiktir. Parasetamol terapötik dozda alındığında, NAPQI

glutasyon ile bağlanarak detoksifiye edilmekte ve merkaptirik asit ve sistein konjugatları olarak idrarla atılmaktadır (70,71).

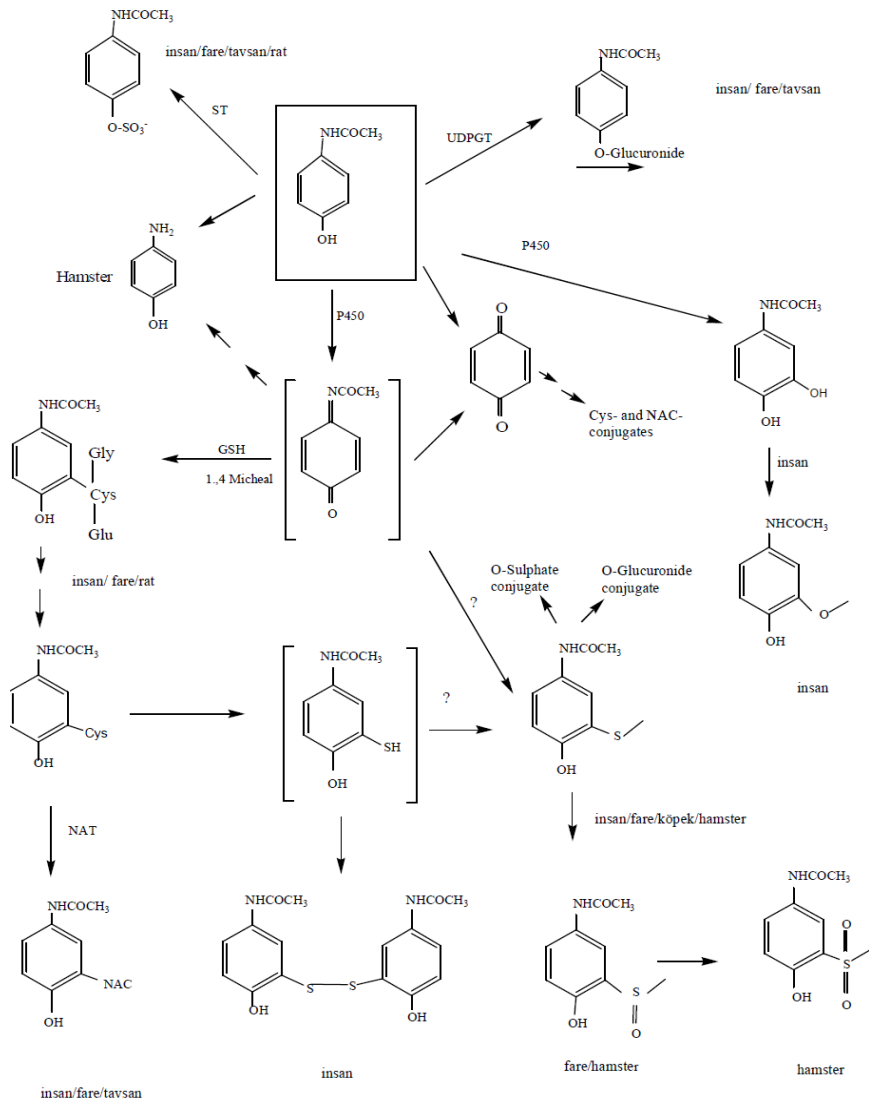
Parasetamolün biyotransformasyonu ve biyoaktivasyonu büyük ölçüde karaciğerde ve bir kısımda böbrekte üç temel mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar glukuronidasyon, sülfasyon ve mikrozomal oksidasyondur (sitokrom P450'ye bağlı oksidasyon). Buna göre karaciğere gelen parasetamolün bir kısmı majör yol ile üridin difosfoglukronil transferaz enzimi kullanılarak parasetamolün glukuronid konjugatına (PAR-GLUC), sülfotransferaz enzimi ile de sülfat konjugatına (PAR-SULP) dönüştürülür. Karaciğerde oluşan bu konjugatların bir kısmı safraya bir kısmı kan dolaşımına geçer. Minör yol ile sitokrom P450 enzimi kullanılarak karaciğerde oluşan NAPQI toksik metabolitin bir kısmı protein arilasyonu oluşturur bir kısmı ise glutasyon konjugatına (PAR-SG) dönüşerek safraya gönderilir. Oluşan glutasyon konjugatının bir kısmı ise parasetamolün sisteinilglisin konjugatına (PAR-CG) ve daha sonrada parasetamol sistein konjugatına (PAR-Cys) dönüşerek kan dolaşımına geçer. Böbreklere ulaşan parasetamol ise prostaglandin endoperoksit sentetaz enzimi (PGES) kullanılarak NAPSQI (N-asetil-p-benzosemiquinone)'e dönüştürülür oluşan bu radikal böbreklerde NAPQI'ya dönüşerek karaciğerde minör yolağa katılır. Parasetamolün insan vücudunda dağılımı ve metabolizması ayrıntılı olarak şekil 2'de gösterilmiştir (70,71.55).

Terapötik dozda parasetamol alımından sonra, ilacın %90-%100'ü ilk gün içinde glukoronik asit (glukoronat konjugatı, %47-62), sülfirik asit (sülfat konjugatı, %25-36), sistein konjugatı ve merkaptirik asit konjugatı (%5-8) olarak hepatik konjugasyondan hemen sonra idrarla geri atılır. Parasetamolün %1 kadarı da idrarla değişmeden atılır. Glutasyon kolaylıkla hidrojen iyonu verebilen bir bileşiktir. Bu özelliği ile dokuları peroksidatif zarardan korur, ayrıca içerdiği sülfür grubu ile detoksifikasyona da katılır. Amino asitlerin grup translokasyonu ve membrandan taşınmalarında da görevlidir. Peroksidatif zararı ortadan kaldırma sırasında glutasyon peroksidaz enzimi görev alır. İndirgenmesinde ise NADPH kullanan glutasyon redüktaz enzimi görev yapar.

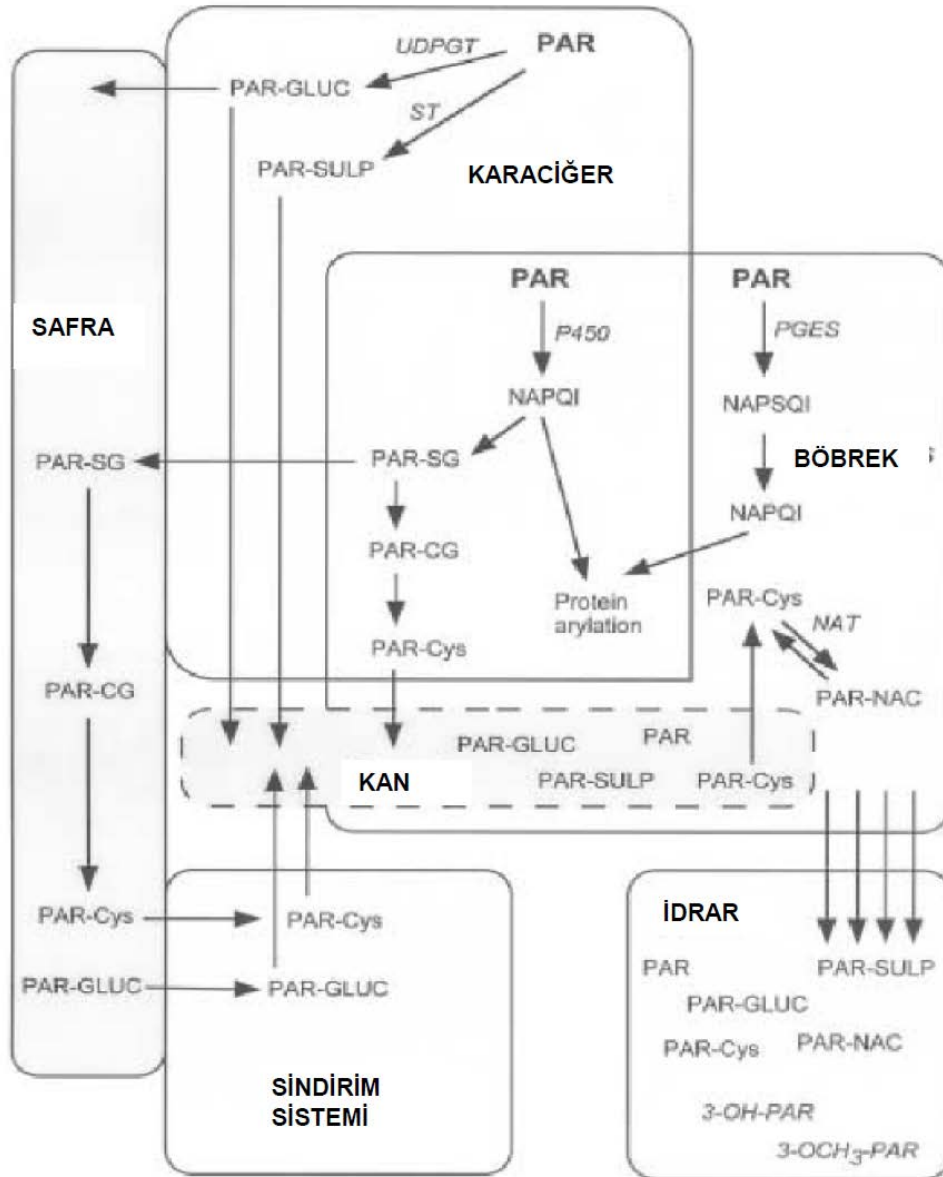
Toksik dozda parasetamol alımından sonra, parasetamol hepatik glutasyon ve sülfat depolarını tüketecek miktarda, toksik metaboliti olan NAPQI'ya dönüşür. Detoksifikasyon kapasitesi sınırlı olduğu için sitokrom P450'ye bağlı oksidasyon ve dolayısıyla minör yol ile oluşan NAPQI oluşumu artar. NAPQI, vücuttaki depo glutasyon ile zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bu arada glutasyon depoları tükenir. Arta kalan serbest haldeki NAPQI eritrositlerdeki

demire ve karaciğer hücrelerindeki makromoleküllere bağlanarak methemoglobinemi, alyuvar patalojisi vesentrilobuler karaciğer hasarına yol açmaktadır. Hepatik toksikasyon için karaciğer glutatyon depolarının %70'inden fazlasının kaybolması gerektiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, yetişkinlerde parasetamolün birincil metabolize yolu glukoronid konjugasyonu iken bebek ve çocuklarda sulfat konjugasyonu olarak gösterilmiştir. Çocuklarda ilacın glukuronidasyon kapasitesi yetişkinlerden daha düşüktür (8, 9-10).

Fare ve sıçanlarla yapılan çalışmalarda, parasetamolün oksidasyon metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin türü nedeni ile metabolizmada yer alan ve nontoksik olan 3-OH-parasetamolün (3-OH-PAR) önemli ölçülerde oluşması, sıçanın fareye oranla parasetamole bağlı hepatotoksisiteye daha düşük duyarlılık göstermesine neden olabildiği belirtilmektedir (9).



Şekil-1: Parasetamolün Biotransformasyon ve Biyoaktivasyonu (Goldfrank's Toxicology Emergencies)



Şekil-2: Parasetamolün İnsanlarda Dağılımı ve Metabolizması (Bessems ve ark.2001).

2.1.3.Parasetamolün Terapötik Kullanımı

Terapötik dozda, parasetamol genellikle iyi tolere edilir. Analjezik veya antipiretik amaçlı kullanımlarda aspirinin yerine almak için uygundur. Aspirin kullanamayan hastalarda (örneğin peptik ülseri olanlar veya aspirinin kanamayı artıracığı durumlarda) özellikle değerlidir. Parasetamolün yetişkinlerde, uygun oral dozu 325-1000 mg'dır (rektal alınırsa 650 mg). Günlük

toplam doz 4000 miligramı geçmemelidir. Çocuklar için, tek doz 40-480 miligramdır. Yaşa ve kiloya bağlı olarak 24 saatte 5 dozdan fazla verilmemelidir (4,8).

2.1.4.Parasetamolün Toksik Etkileri

Akut aşırı dozda, parasetamolün en ciddi yan etkisi, doza bağlı potansiyel olarak ölümcül hepatik nekrozdur. Renal tübüler nekroz ve hipoglisemik koma da oluşabilir. Parasetamolün aşırı dozunun hepatoselüler yaralanmaya ve ölüme yol açtığı durumlarda oluşan mekanizma, onun toksik reaktif metabolitine NAPQI'ya dönüşümünü içerir. Normal koşullarda bu ara ürün glutasyon (GSH) ile konjugasyon yaparak elimine edildikten sonra merkaptirik asite metabolize olarak idrarla atılır. Fakat aşırı dozda, vücudun antioksidan savunmasında önemli bir faktör olan hepatik GSH'ın seviyesi %70'den fazla azalır. GSH azalmasında reaktif ara ürün, kovalan bağ ile hücre makromoleküllerine bağlanır. Bunun sonucu olarak enzimatik sistemlerin fonksiyonu engellenir. Aktif metabolit, glutatyona bağlanarak atılamadığından dokulardaki sitozol proteinlerine bağlanarak hücrenel nekroz oluşturur (78).

Cilt tahrişi ve diğer alerjik reaksiyonlar nadiren görülür. Tahriş genellikle eritematöz veya ürtikerdir ama bazen daha ciddi olabilir ve ilacın yol açtığı ateş ve mukozal lezyonlar da eşlik edebilir. Bilinç bozukluğu plazma parasetamol düzeyi 1 mg/ml'nin(miligram/mililitre) üzerinde olduğunda gözlenir.

Literatürde toksisiteyi artıran etkenler olarak; glutasyon tüketimi (diyetle ön tedavi, düşük protein diyeti), hepatik sitokrom P450'nin indüklenmesi (alkol tüketimi, fenobarbital kullanımı), oksidatif strese hepatik cevabın azalması (E vitamini azalması) bildirilmiştir. Toksisiteyi azaltan etkenler ise; antioksidanlar (E vitamini), hepatik enzim inhibitörleri (simetidin), redükleyici ajanlar (askorbik asit) olarak belirtilmektedir (6, 11).

2.1.5.Parasetamol Zehirlenmesi

Parasetamol ateş düşürücü ve ağrı kesicidir. Ülkemizde ağız ya da rektum yoluyla uygulanan, tek başına ya da başka ilaçlarla birlikte olan farmasötik biçimleri vardır.

a) Toksik Etki Mekanizması: Parasetamol başlıca sülfat (%93) ve glükoronid konjugatı şeklinde atılır. Yüksek dozda ise parasetamolün, sülfat havuzunun tükenmesinden dolayı sülfat konjugatının oranı düşerken (%43), glukoronid konjugasyonu oranı daha çok artar. Ancak glukuronidasyon hızı da sınırlı olduğundan, minör biyotransformasyon yolu önem kazanır ve sonuçta sitokrom P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) sisteminin etkisi ile N-hidroksiasetaminofen ve bunun rezonans şekli olan aktif kinonimin metaboliti NAPQI oluşur. Bu aktif ara metabolit glutation mevcut olduğu sürece glutation konjugatı şeklinde detoksifikasyona uğrar. Ancak glutatın havuzu sınırlıdır ve tükendiğinde bu elektrofilik ara metabolit hücrenin nükleofilik makromolekülleri ile kovalan bağla bağlanır. Bu bağlanma parasetamolün artan serum konsantrasyonu ile açıklanır. Sonuçta hepatotoksik etki ortaya çıkar. Doz aşımından 4 saat sonra ölçülen 200 µg/ml (mikrogram/mililitre) ve üzerinde serum parasetamol miktarı hepatotoksisitenin göstergesi olabilir. Hepatik hasarın klinik belirtileri toksik dozların emiliminin 2.-4. gününde de ortaya çıkabilir. Plazmadaki hepatik enzim (aspartat amino transaminaz, alanin transaminaz, laktat dehidrogenaz v.b) ve bilirubin konsantrasyonu da artabilir. Bu değerlere bakılarak hepatotoksisitenin şiddeti gözlenebilir. Tedavi edilmeyen zehirlenmiş hastaların %10'unda karaciğer hasarı meydana gelir. Bunların %10-%20'si hepatik yetersizlikten ölür. Yapılan çalışmalarda parasetamol ve kokainin histopatolojik incelemelerinde benzer lezyonlar gözlenmiştir. Bunun sebebi her iki maddenin metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin karaciğerin bölge 3 (zone 3) adı verilen kısmında yer almasıdır. Parasetamol kullanımına bağlı hepatotoksisiteyi artırıcı risk faktörleri; alkol kullanımı, açlık ve kullanılan diğer ilaçlarla parasetamolün etkileşimidir (70,71).

Parasetamol, alkoliklerde, alkol kullanmayanlara göre daha az tolere edilebilir. Bunun sebebi ise alkolün, parasetamol metabolizmasında önemli rol oynayan hepatik sitokrom P450 enziminin, aktivitesini artırarak, parasetamolün toksik metabolitinin birikimini hızlandırması ve böylece daha çabuk toksisiteye neden olmasıdır.

Price ve ark. ratlarla yaptığı çalışmada ise açlık durumunun, hepatotoksisiteyi artırıcı faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir (12).

Kullanılan diğer ilaçlarla parasetamolün etkileşimi konusunda yapılan çalışmalarda da uzun vadeli karbamazepin, fenitoin, izoniazid ve troglitazon kullanımında sitokrom enzimlerinin indüklendiği böylece hepatotoksisitenin arttığı belirtilmektedir (13, 14, 12-15).

Tür ve cinsiyet farklılıklarına bağlı olarak hepatotoksisitenin yanında akut renal toksisite de gözlenebilir. Kronik düşük dozlarda hedef organ böbrektir. Prostaglandin endoperoksit sentaz (PGES), N-deasetilaz ve P450ler, parasetamolün yüksek dozda alımı ya da uygulanmasından sonraki renal toksisite mekanizmasında yer alırlar. Farelerde ve sıçanlarda, renal toksisite parasetamolün sitokrom P450'ye bağlı bioaktivasyonunu içerir. Karaciğerdeki bioaktivasyonun tersine, renal (CYP2E1-bazlı) bioaktivasyon ve toksisitede cinse bağlı önemli farklılıklar gözlenir.

Parasetamolün uzun süreli kullanımlarında analjezik nefropati riski artırmaktadır. Prescott 'un yaptığı çalışmada, sağlıklı kişilerde parasetamolün böbreklerden atılımı, idrar akış hızına bağlı fakat idrar pH'sından bağımsız olarak 20 mg/kg oral olarak alındığında 13 ml/dakika olarak belirtilmektedir (16). Yılda 366 tablet (0.5 g'lık) veya daha fazla kullananlarda bu riskin 2.1 kez arttığı gözlenmiş ve bir incelemede son dönem böbrek hastalığı olgularının %8-10'nununkronik parasetamol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17,18). Toksik etki sonucunda mitokondriyal membran potansiyeli kaybolur ve adenozin trifosfat (ATP) üretimi durur. Tüm bunların sonucunda hücre nekrozu oluşur (23). Okside hasarın in vivo göstergesi olarak en çok kullanılan belirteç malondialdehidtir (MDA). MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir. MDA'nın hücre membranlarının geçirgenliğini arttırdığı, membranda iyon alışverişini etkileyerek hücre içi iyon dengesini bozduğu, enzim aktivitelerinin bozulmasına, deoksiribonükleik asit (DNA) yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir. Oluştugu bölgeden daha uzağa difüze olarak uzak bölgelerde de doku hasarına sebep olabilir (24).

b) Toksik Doz: Parasetamol 6 yaşın üstündeki çocuk ve yetişkinde bir kezde 200 mg/kg ya da 24 saat içinde toplam 10 gram, 6 yaşın altındaki çocukta ise bir kezde 200 mg/ kg ve üstündeki dozda alındığında akut zehirlenmeye yol açar. Birkaç gün süreli kullanıldığında ise 6 yaşın altındaki çocukta 72 saatten uzun süre ile 100 mg/kg'ın üstünde, 6 yaşın üstündeki çocuk ve yetişkinde 48 saatten uzun süre ile 6 g ya da 150 mg/kg'ın üstünde alındığında zehirlenmeye neden olabilir. Alkolizm, uzun süreli açlık ve izoniazid kullanımı gibi parasetamol toksisitesine duyarlılığın arttığı durumlarda parasetamolün toksik dozu günde 4 g ya da 100 mg/kg'dır (79).

c) Klinik:

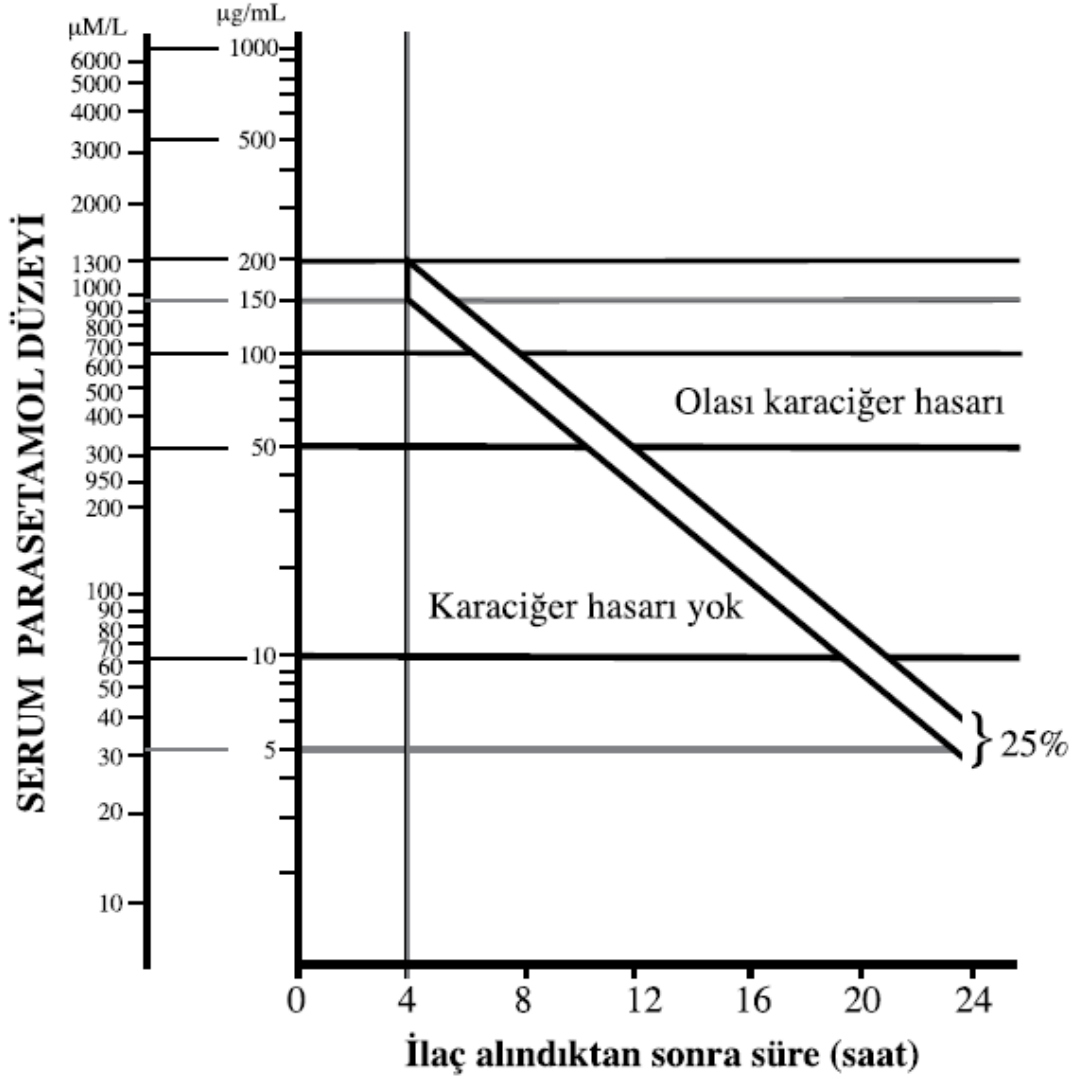
1. **Evre (ilk -24 saat):** Hastada belirti olmayabilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik olabilir. Transaminazlarda yükselme görülebilir (79,90).
2. **Evre (25-72 saat):**İştahsızlık, bulantı, kusma, karın sağ üst kadranında ağrı, transaminazlarda yükselme, bilirubin düzeyinde artma,protrombin zamanında uzama,böbrek işlevlerinde bozulma görülebilir (79,90).
3. **Evre (73-96 saat):** Fulminan karaciğer yetmezliği (sarılık, pıhtılaşma bozukluğu, hepatik ensefalopati). Çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm görülebilir (79).
4. **Evre (4 gün-3 hafta-3 ay):** Evre 3 hasar geri dönerse tam rezolüsyon. Hasar geri dönmezse karaciğer transplantasyonu gerekir (79,90).

Hepatik glutatyon depoları az olan (AIDS, alkolikler) ve sitokrom P450 sistemi indüklenmiş (alkolik olup antikonvülzan yadaantitüberküloz tedavi alanlar) hastalar hepatotoksisite açısındanartmış riske sahiptirler. Çocuk hastalar artmış hepatik sulfasyon kapasiteleri nedeni ileparasetamol aşırı alımlarını daha iyi tolere ederler. Ekstrahepatik toksik etkiler; değişmiş mental durum (koma, ajitasyon), laktik asidoz, renalyetmezlik, kardiyak toksisite veya pankreatit gibi komplikasyonlardır.

d) Tanı: Öykü ile ve yapılabiliyorsa serum parasetamol düzeyi ölçülerek konur.

1. Özgül Yöntemler: Olanak varsa alındıktan en az 4 saat sonra ölçülen serum parasetamol düzeyi ile, karaciğer hasarı riski öngörülebilir. Serum düzeyi 200 mikrogram/ml' nin üzerindeyse bu risk yüksektir. Kronik zehirlenmelerde ve parasetamol alındıktan sonra 24 saatten daha uzun süre geçmişse değerlendirme yapılamaz. APAP düzeyi ölçülür. Rumack-Matthew nomogramıyla değerlendirilir (Şekil 3). Alımdan sonraki 4. ve 24. saatler arası APAP düzeyleri değerlendirilebilir. Bu sürenin dışındaki değerler değerlendirilemez. 4. saat düzeyi 200 mikrogram/ml olarak hesaplanmışkengüvenlik marjı da göz önünde bulundurularak 150mikrogram/ml olarak değiştirilmiştir (79,90).

2. Diğer Laboratuvar İncelemeleri: Parasetamol alınmasını izleyen 24-48 saat içinde transaminaz (ALT ve AST) düzeylerinin 1000 IU/L'yi aşması karaciğer hasarını gösterir, ayrıca protombin zamanı uzar, serum bilirubin ve kreatinin düzeyleri yükselir (79).



Şekil-3: Parasetamol serum düzeyinin zamana bağlı değişimini gösteren eğrinin karaciğer hasarı ile ilişkisi (Rumack-Matthew nomogramı)

e) Tedavi:

1.Acil ve Destekleyici Tedavi:

a) GI(Gastrointestinal) dekontaminasyon: Erken oral aktif kömür verilmesi(1 mg/kg). Orogastrik lavaj veya tüm barsak irrigasyonu önerilmiyor(APAP GİS'den hızlı emilmesi nedeniyle). Çoklu ilaç alımlarında denenebilir. Parasetamol yüksek doz alınmında ilk olarak barsak dekontaminasyonu düşünülse de rutin kullanımı önerilmez.İpeka şurubu intoksikasyondan 1 saat sonra uygulandığında etkinliğin oldukça azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (68). Ayrıca oluşturacağı kusma nedeniyle oral NAS (N-Asetilsistein) verilecek hastalarda kullanımı

kontrendikedir. İntoksikasyonlu vakalarda gastrointestinal sistem (GİS) dekontaminasyonunun faydalı olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır ve kullanılması da tavsiye edilmez (69).

b) N-asetilsistein (NAS): Parasetamol zehirlenmelerinde kullanılan antidotlar; N-asetilsistein, sistamin, dimerkaprol ve metionindir (13, 7,19,20). NAS karaciğerde eksilmiş glutasyon havuzunu tamamlayarak karaciğeri korur, ağız yoluyla ya da ven içine uygulanır (Tablo 1). Toksik dozda parasetamol alan ve/veya Rumack-Matthew nomogramına göre olası hepatotoksisite riski olan hastalara NAS verilmelidir. Parasetamol alındıktan sonra ilk 8-10 saat içinde verilmeye başlanırsa etkinliği en yüksektir. Bununla birlikte, parasetamol aldıktan 24 saat ya da daha fazla süre geçtikten sonra başvuran hastalara; ölçülebilen kan parasetamol düzeyi ya da biyokimyasal testlerle kanıtlanan hepatotoksisite varsa NAS verilmelidir. Hasta ağız yoluyla NAS verildikten sonraki 1 saat içinde kusmuşsa doz yinelenmelidir. Kusmayı önlemek için ven içine metoklopramid (0,5-1 mg/kg) ya da ondansetron (0,15 mg/kg) verilir, kusma sürüyorsa NAS nazogastrik tüp yardımıyla verilir. İlk 8-10 saat içinde verilmeye başlanırsa etkinliği en yüksektir. NAS yan etkileri; en önemli zorluk çürümüş yumurta kokusu ve tadıdır. Meyve suları ile beraber alınması önerilir. Gebelikte güvenle verilebilir. Bulantı, kusma gibi durumlarda antiemetik tedavi başlanabilir ya da IV (İntravenöz) tedaviye geçilebilir. IV tedavinin en önemli kısıtlılığı anaflaktoid reaksiyon gelişme riskidir (79).

c) Destek tedavi: Sıvı resütasyonu, eşlik eden toksik ilaç alımlarının spesifik tedavisi, koagulopati gibi karaciğer komplikasyonlarının tedavisi, diğer komplikasyonları tedavisi (Akut böbrek yetmezliği, pankreatit, kardiyak toksisite vb..).

d) Standart destek tedavisi: Damar yolu açılması, EKG (Elektrokardiyografi) çekilmesi (kardiak toksisite yapabilecek beraber ilaç alımları açısından), değişmiş mental durumu olan hastalarda, hipoglisemi, hipoksive opiat alımları ekarte edilmelidir. NAS tedavisi başlanan her hasta hospitalize edilmelidir. APAP' a bağlı hepatotoksisite gelişme riski olmayan hastalar çoklu ilaç alımları açısından acil serviste en az 4-6 saat izlenmelidir. Kasıtlı alımlarda psikiyatri konsültasyonları yapılmalıdır.

İlk 4 saatte gelen hastalar; Serum APAP 4. saat düzeyi ilk 8 saate elde edilecekse sadece GI dekontaminasyon (aktif kömür) uygulanır ve APAP düzeyine göre NAS tedavisi düşünülür. Serum APAP düzeyi ilk 8 saate elde edilemeyecekse GI dekontaminasyon ve ilk doz NAS

tedavisini verilir ve serum APAP düzeyine göre NAS tedavisine devam edilir veya sonlandırılır (90).

İlk 4-24 saatte gelen hastalar; Serum APAP düzeyini gönderilir ve GI dekontaminasyon (aktifkömür) uygulanır. Serum APAP düzeyi ilk 8 saatte elde edilecekse sonucubeklenir ve nomograma göre NAS tedavisi düşünülür. Serum APAP düzeyi ilk 8 saatte elde edilemeyecekse, ilk doz NAS tedavisi başlanır ve sonuca göre NAS tedavisine devam edilir veya sonlandırılır (90).

İlk > 24 saatte gelen hastalar; GI dekontaminasyon tartışmalıdır. Serum APAP ve KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri) (AST/ALT) çalışılmalı ve NAS tedavisi hemen başlanmalıdır. Hepatotoksisite riski var olanlar; serum APAP düzeyi > 10 mikrogram/ml ve Artmış AST/ALT düzeyleri olan hastalardır. Bu hastalara NAS tedavisi devam edilmelidir. Serum APAP düzeyi < 10 mikrogram/ml olan hastaların NAS tedavisi sonlandırılmalıdır (90).

Fulminan Hepatik Yetmezlik: NAS tedavisi verilmeden mortalite % 58-80' dir. Çoğunlukla 3.-5. günlerde hepatik komplikasyonlara sekonder gelişir(Serebral ödem, Kanama, Şok, ARDS, Sepsis, Çoklu organ yetmezliği). Yaşayan hastalar 5.-7. günlerden sonra tam remisyonla iyileşirler. İyileşmeyen hastalara karaciğer transplantasyonu gelişir. Prognostik belirteçler; sıvı ve hemodinamik resütasyona yanıtvermeyen metabolik asidoz (pH <7.3), koagulopati (PT >100) ,renal yetmezlik (kreatinin > 3.3 mg/dL) ,grade III yada IV ensefalopati olmasıdır (90).

Tedavi: IV NAS tedavisi, koagulopati ve asidozun düzeltilmesi, serebral ödem monitorizasyonu ve agresif tedavisi, erken dönemde karaciğer nakil merkezine yönlendirilmesidir. NAS tedavisi 72 saatten sonra bile hasta iyileşinceye, karaciğer nakli oluncaya yada ölünceye kadar devam edilmelidir (79).

Tablo-1: Parasetamol Zehirlenmesinde N-Asetil Sistein (NAS) Uygulama Protokolleri

	Ağız yoluyla uygulama	Ven içine 20 saatlik uygulama	Ven içine 48 saatlik uygulama
Yükleme Dozu	140 mg/kg	150 mg/kg/15 dk	140 mg/kg/1 saatte
Südüürme Dozu	70 mg/kg 4 saat arayla 17 kez 72 saate toplam 1330 mgkg	50 mg/kg/4 saatte 100 mg/kg/16 saatte (20 saate toplam 300mg/kg)	70 mg/kg/1 saatte 4 saat arayla 12 kez (48 saate toplam 980 mg/kg)

Atılmanın Artırılması; Antidotu olduğundan bu yöntemler kullanılmaz. Geç gelen olgularda hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun parasetamol ve metabolitlerinin atılmasında yararı yoktur. Oligürik böbrek yetmezliği, tedaviye dirençli asidoz ya da sıvı elektrolit dengesizliği varsa hemodiyaliz yapılır.

2.2.Kapsaisin

2.2.1.Tarihçe

Eski uygarlıklardan günümüze dünya mutfağında önemli bir yer edinen kırmızıbiberler baharat grubunun en renkli ve en önemli üyelerinden biri olup, yüzyıllardır lezzet ve renk vermek amacıyla sos, çorba, makarna, pizza ve et ürünleri gibi birçok gıdaya katılmaktadır (48). Dünya kamuoyunda Hint mutfağında yoğun bir şekilde kullanılıyor olması nedeni ile kırmızı acı biberin anavatanının Hindistan olduğu gibi yanlış bir kanı vardır. Ancak Biberin anavatanı Tropik Amerika'dır (50). Hindistan'da da *chilli* olarak bilinen kırmızı acı biber, dünyada ilk kez Meksikalılar tarafından 7000 yıl önce yetiştirilmeye başlanmıştır ve *chilli* Meksika kökenli bir sözcüktür. Aztek yazıtlarında bu bitkiden söz edilmektedir (51).

Amerika'nın keşfinden önce diğer kıtalarda bilinmeyen biber, Christopher Columbus'un Amerika'yı keşfetmesiyle tanışmış ve onun tarafından Avrupa'ya getirilerek popüler olmuştur (48). Yerlilerin "aji" veya "axi" dedikleri bu kırmızı renkli meyve "red pepper kırmızıbiber" olarak adlandırılmıştır (48).

Biber İspanya'ya 1493'de, İngiltere'ye 1548'de, Orta Avrupa'ya 1585'de girmiştir (50). Bu bitkinin Avrupa'dan dünyada en çok sevildiği yer olan Hindistan'a Portekizliler tarafından 17. yy.'da götürüldüğü düşünülmektedir. Osmanlı İmparatorluğu zamanında, özellikle 16. yy.'da Orta Avrupa ülkeleri ile kurulan sıkı işbirliği sonucunda biber önce İstanbul'a getirilmiş ve buradan da Anadolu'ya yayılmıştır (51).

Biber; zaman içinde dünyanın tropikal ve subtropikal iklim kuşaklarında hızla yayılıp yerleşmiştir. Ayrıca zamanla toprak, iklim, yetiştirme koşulları, seçme veya doğal hibrit gibi etkenler ile şekil, büyüklük, renk, acılık ve aroma karakteristikleri farklılaşmış biber türleri oluşmuştur (48).

2.2.2.Kapsaisin Hakkında Genel Bilgiler

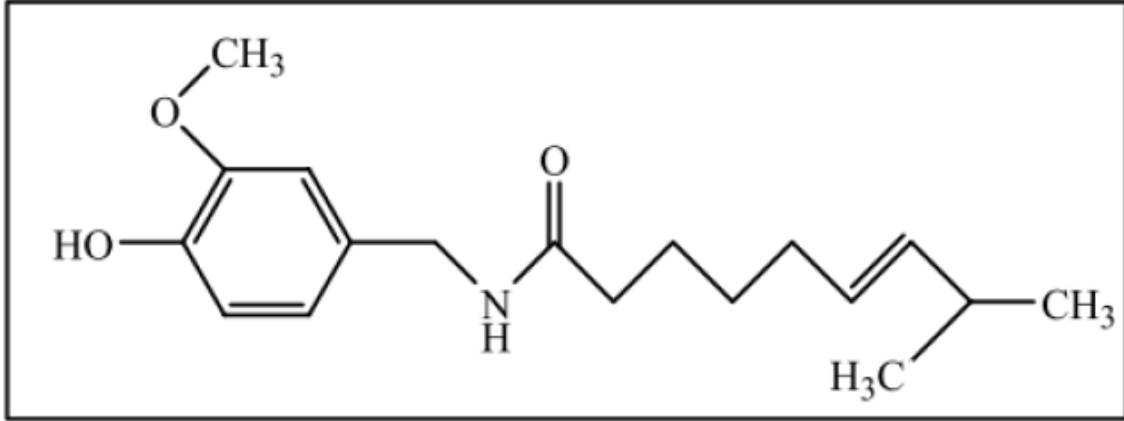
Solanaceae familyasının Capsicum cinsinden olan acı kırmızı biber (*Capsicum annuum*) anavatanı Güney Amerika olmakla birlikte Güney Asya ülkeleri, ülkemizin Güney Dogu Anadolu Bölgesi gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde 7000 yıldır yetiştirilmekte olup keskin ve acı aroması nedeniyle yemeklerde baharat ve sos olarak kullanılmaktadır (Resim 1) (25).



Resim-1: *Capsicum annuum*

Acı biberin yapısında kapsaisin, nordihidro-kapsaisin, homodihidro-kapsaisin, dihidro-kapsaisin ve homokapsaisin olarak adlandırılan kapsaisinoidler bulunur (25). Kırmızı acı biberin etken maddesi olan kapsaisin, kuvvetli acı, beyaz, kokusuz, sıcak su, etil alkol, metil alkol

ve asetonda kolayca eriyebilen bir maddedir. Kırmızı acı biberin yapısındaki kapsaisin miktarı % 0.12-17 mg arasında değişmektedir. Bekletme, dondurma ve pişirmeye rağmen kapsaisin orijinal potensini korur. Acı kırmızı biberin yapısında başlıca; acılık veren etken madde kapsaisin ve bunun yanı sıra, bazı vitaminler, kırmızı karotenoidler, yağ, mineraller ve aromatik bileşikler bulunur. Trans-8-metil-N-vanil-6-nonamid olarak adlandırılan kapsaisinin kapalı formülü $C_{18}H_{27}NO_3$ (Molekül Ağırlığı: 305.41 g) olup molekül yapısı Şekil 4'te gösterilmiştir. Meyvaların tatlı tiplerinde kapsaisin yoktur (26).



Şekil-4: Kapsaisinin molekül yapısı

Sadece Capsicum meyvelerinden elde edilen kapsaisin molekülü kristal formda ilk olarak 1816 yılında Bucholz ve 30 yıl sonra da Thresh tarafından izole edilmiştir. Kapsaisinin yapısı kısmen 1919 yılında Nelson tarafından açıklanmış ve 1930 yılında ilk defa Spath ve Darling tarafından sentezlenmiştir (25).

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve gaz kromatografisi kapsaisinoid bileşiklerinin ayrıştırılması ve miktar tayininde en çok kullanılan yöntemlerdir (27).

Kapsaisinin aşırı miktarda alınması zehirlenmeye sebep olur. Ancak öldürücü tesirinin ortaya çıkması için çok yüksek miktarda alınması gerekir (28).

Kırmızı biberler C vitaminince çok zengin olup limondan daha fazla C vitamini içerirler. Kapsaisin, kırmızı biberin tatlı tiplerinde bulunmamaktadır. Bileşiminde uçucu yağ, sabit yağ ve acı madde olarak kapsaisin alkaloidi ($C_{18}H_{24}O_8$) bulunur (29).

2.2.3.Kapsaisinın Farmakolojik ve Biyolojik Özellikleri

Kapsaisinoidler, intragastrik olarak sıçanlara verilmesini takiben kolaylıkla absorplanır. Genel dolasına ve ekstra hepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar kapsaisinoidlerin sitokrom P450 enzimleri tarafından farklı yollarla metabolize edildiğini göstermiştir. Sıçanlarda yapılan in vivo ve in situ çalışmalarda kapsaisinın mide ve ince barsaklardan hızlı bir şekilde absorplandığı gözlenmiştir (30).

Kapsaisin ve kapsaisinoid grubunun diğer üyelerinin gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, limbik sistem ve termoregülatör sistem üzerinde etkileri mevcuttur. Kapsaisin, kardiyovasküler sistemde doz ve uygulama hızına göre farklılık gösteren etkilere neden olmaktadır. Kapsaisinın 1µg dozda sıçanlara intravenöz yolla uygulanması sonucu, kan basıncında tekrarlanabilir trifazik bir etki gözlenmiştir. Kan basıncı ve kalp hızındaki düşüşü takiben, kan basıncında önce geçici, daha sonra ise kalıcı bir artış gözlenmiştir (25).

Kapsaisinın metabolik olarak lipid peroksidasyonunu artırarak yağ doku miktarını azalttığı, serum trigliseridlerinin seviyesini düşürdüğü ve in vitro ortamda iskelet kaslarında glikojen metabolizmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca serum kolesterolü ve trigliserid düzeylerini azaltmak yoluyla ateroskleroz gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (31).

Kanser fizyolojisinde oynadıkları rol, kapsaisin bileşiklerinin tıbbi amaçlı kullanımını sağlayan bir diğer özelliğidir. Ancak yapılan bazı çalışmalar kapsaisinın kanserojen etkisi olduğu, bazıları ise tümör oluşumunu engelleyici özelliğinin olduğu fikrini desteklemektedir (32). Kapsaisin, tükürük ve ter salgısını artırır. % 10 acı biber içeren ve protein değeri düşük bir diyetle beslenen sıçanlarda % 54 sıklıkta hepatom olduğu ifade edilmektedir. Bu, kapsaisinın özellikle diyet proteinin düşük olduğu yörelerde karaciğer kanseri etyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (26).

Kapsaisinın kanser hücrelerinde apoptoza neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kapsaisinın bazı prostat kanser hücrelerindeki apoptoz oranını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca doğal kapsaisinın lösemi hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği, akciğer kanser hücrelerinde ve insan hepatoma HepG2 hücrelerinde apoptoza neden olduğu bulunmuştur (25). Bu etkiden protein, lipid, DNA ve RNA gibi hücrel makromoleküller üzerindeki oksidatif strese bağlı geri dönüşümsüz hasarın neden olduğu düşünülmektedir (33). Bununla birlikte

yapılan çalışmalarda kapsaisinin ağız boşluğu, farinks, yemek borusu ve gırtlak kanseri riskini doza bağlı olarak 2-3 kat arttırdığı belirtilmiştir (34).

Ayrıca kapsaisinin sindirim sisteminde antimikrobiale etkileri bildirilmektedir (30). Salmonella enteritis ile enfekte kanatlılarda diyet ile verilen kapsaisinin iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (35). Safra taşları oluşumunun önlenmesindeki olası etkisinin incelenmesi amacıyla hamster ve fare için hazırlanan diyetlere değişik konsantrasyonlarda kapsaisin ilavesi yapılmıştır. Araştırmada safra/kolesterol konsantrasyonu ile kolesterol/fosfolipid oranı belli dönemlerde değerlendirilerek, bu oranlarda belirgin şekilde azalma olduğunu saptamışlardır. Bu durumda kapsaisin safra taşı oluşumunu önleyebilecek potansiyel bir ajan olarak bildirilmiştir (36). Biber, sinir, mide ve salgı bezlerini uyararak, onların iyi çalışmasını sağlar, idrar söktürür. Dahili olarak iştah açıcı, haricen kızartıcı ve kan toplayıcı etkileri bulunmaktadır (29).

Kapsaisinoid bileşiklerinin antioksidan özellikleri de vardır. Ancak bu etkinin kapsaisinoid bileşiklerinin acılığı ile ilişkisi yoktur (37). Kapsaisin molekülleri hücre içinde ve hücre zarı üzerinde bulunan serbest radikalleri parçalayabilir (38). Son zamanlarda yapılan araştırmalardan elde edilen veriler, kapsaisin moleküllerinin hücre ölümünü uyarıcı etkisinin, genellikle mitokondriyal elektron taşıma sistemine etkisi sonucu, oksijene duyarlı moleküller aracılığı ile gerçekleştiğini belirlemiştir (39).

Kapsaisinin proinflatuar sitokinleri baskılamak suretiyle antiinflatuar etkili olduğu da bildirilmiştir (40). Yağ dokusu hücre kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada IL-6 salınımını azalttığı, Helicobacter pylori ile enfekte gastrik epitel hücrelerinden ise IL-8 salınımını engellediği gösterilmiştir (41).

Kapsaisin, nöronlarda bulunan ve ağrı uyarılarının periferden santral sinir sistemine iletilmesinde görev yapan P maddesini tüketerek lokal ağrı uyarılarının beyine ulaşmasını engeller ve böylece cilt ve eklem dokusunun ağrıya karşı duyarlılığını azaltır (25).

İntragastik olarak uygulanan kapsaisinin, deneysel olarak oluşturulan gastrik hasara karşı koruyucu bir etkinliğinin olduğu bulunmuştur. Bu etkisinin gastrik mukus üretimini artırmasından ve mukozal mukus tüketimini azaltmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Kapsaisinin akut toksisitesi uygulama yoluna göre değişkenlik göstermektedir. Erkek farelere intragastrik entübasyon yoluyla kapsaisin uygulandığında LD50 (Lethal doz) değerleri 0.56

mg/kg (i.v.)'dan 60-75 mg/kg (etanol içinde) ile 190 mg/kg (dimetil sülfoksit içinde) arasında değişkenlik göstermiştir. Muhtemel ölüm nedeni olarak ise solunum felci öngörölmüştür (25).

2.2.4.Kapsaisinın Kullanım Alanları

Acı kırmızı biber, ılıman iklimlerde bir yıllık olarak yetişen bir kültür bitkisidir. Bu türün bir çok kültür formları, meyvesi için yetiştirilmektedir. Ülkemizde daha çok Kahramanmaraş, Kayseri, Şanlıurfa ve Bursa illerinde üretimi yapılmaktadır. Özellikle yurdumuzun güney üretim bölgelerinde yetişen kırmızı biber tipleri acıdır. Askorbik asit ve karoten içeriği yönünden zengin olan kırmızı biberlerin tüketimde kullanılması; baharat, yem maddesi ve antibiyotik hammaddesi şeklindedir. Bunun yanında yemeklerde, salatalarda, turşularda, mezelerde ve konserve içeriğinde aromatik besin maddesi olarak kullanılmaktadır (29).

Kapsaisinın topikal yolla uygulanması ciltte yanma, batma ve sıcaklık duyumsaması gibi hislere neden olabilmektedir. Kapsaisinın %0.025-0.075 oranında kullanıldığı topikal olarak uygulanan merhemler, periferal nöropati ağrıların hafifletilmesinde kullanılmaktadır (25). Ayrıca artrit, hafif ağrı olguları, kas ve eklem ağrıların semptomatik tedavisi için reçeteli ve/veya reçetesiz satılan preparatların bileşiminde yer almaktadır. Herpes zoster (zona) ve nörojenik tipteki diğer ağrıların (örneğin mastektomi sonrası ağrı gibi) tedavisinde de endikedir (42). Kapsaisin primer sensorik nöronlar aracılığı ile etkili olan ağrı kesici maddeler grubunda yer almaktadır. Bu nöronların duyarlılığı ortadan kaldırılarak posthepatik nöropati, diyabetik ve diğer nöropatik ağrılarda kullanılabilirliğinin sağlandığı bildirilmiştir (43).

Kapsaisinın vagal siniri inaktive ederek asit üretimini inhibe etmesinden dolayı ülserle karşı kullanımı araştırılmaktadır (44).

Kapsaisinın yapılan araştırmalarda obezite tedavisinde etkili olabileceği ortaya konmuştur. Epidemiyolojik veriler kapsaisin içeren besinlerin tüketilmesine bağlı olarak obezite prevalansının azaldığını göstermektedir. Kemirgen hayvanlar, %0.014 oranında kapsaisin içeren bir diyetle beslendiğinde kalori alımında bir fark gözlenmezken visseral yağ ağırlığında önemli oranda azalma bulunmuştur (45).

Biber boya endüstrisinde de kullanılmaktadır. Kırmızı biberde, polyen alkol grubundan önemli renk maddeleri bulunduğundan çeşitli gıda maddelerinin boyanmasında, yumurta sarısını koyulaştırıcı etkisinden dolayı ise tavuk yemlerinde kullanılmaktadır (46).

Kapsaisinoid bileşikleri bazı özgün özelliklerinden dolayı farmakolojik amaçlı uygulamaların yanı sıra besin katkı maddesi üretiminde ve böcek ilacı endüstrisinde kullanılmaktadır (39). Kapsaisinin tahriş edici özelliğinden yararlanılarak hazırlanan bazı spreyley, çeşitli ülkelerde sokak ve park hayvanlarını insanlardan uzaklaştırmakta kullanılmaktadır (28).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney hayvanları

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi deney hayvan laboratuvarından elde edilen, ağırlıkları 280-300 gr arasında değişen 21 dişi Wistar-Albino cinsi rat, çalışmaya alındı (Resim 2)(Resim 3). Ratlara, tel kafeslerde 12 saat karanlık-12 saat aydınlık sikluslar halinde musluk suyu ve standart yem ile bakıldı. Ortam sıcaklığı 24-26 °C ve nem oranı %50-60 olacak şekilde tutuldu. Çalışma protokolü ve deneysel yöntem Dollvet A.Ş. Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (DOLLVET-HADYЕК) tarafından onaylanmış olup çalışma süresince etik kurallara uyulmuştur (2014/ Karar:76).



Resim-2: Ratlar



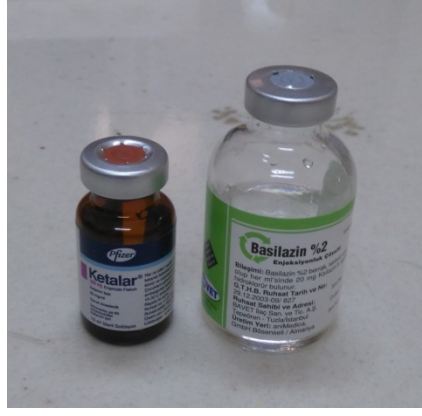
Resim-3:Tel kafes içerisinde ratlar

3.2.Deneysel çalışma yöntemi

Ratlar, eşit sayıda (n=7) ve rastgele olarak üç gruba ayrıldı; grup1 (kontrol), grup 2 (parasetamol)ve grup 3 (kapsaisin ve parasetamol) olacak şekilde düzenlendi. Tüm ratlara intramusküler enjeksiyonla 90 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml, 10 ml flakon, Pfizer) ve 10 mg/kg ksilazin (Basilazin %2 25 ml, Bavet) uygulanarak genel anestezileri sağlandı (Resim 4).

Her grup için 7 dişi Wistar-Albino cinsi rat, çalışmaya alındı. Deney aşaması tamamlanan ratların anestezisi altında batın ön duvarı insizyonla açılıp diyafragmadan kalbe ulaşıldı, ponksiyonla kanları alınarak santrifüj edilmek üzere biyokimya tüpüne aktarıldı (Resim 5). Kan örnekleri santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar ependorf tüplerine konuldu (Resim 6). Daha sonra patolojik inceleme için karaciğer dokuları alınarak % 0.9'luk soğuk serum fizyolojik ile yıkandı. Alınan karaciğer dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi (Resim 7). İşlemler bittikten sonra ratlar sakrifiye edildi.

Kontrol grubu (Grup 1): 7 dişi Wistar-Albino cinsi rat, çalışmaya alındı. Her bir rata % 0,9'luk serum fizyolojik 2.5 cc intraperitoneal (ip) tek doz verildi. Kapsaisin veya parasetamol verilmedi.



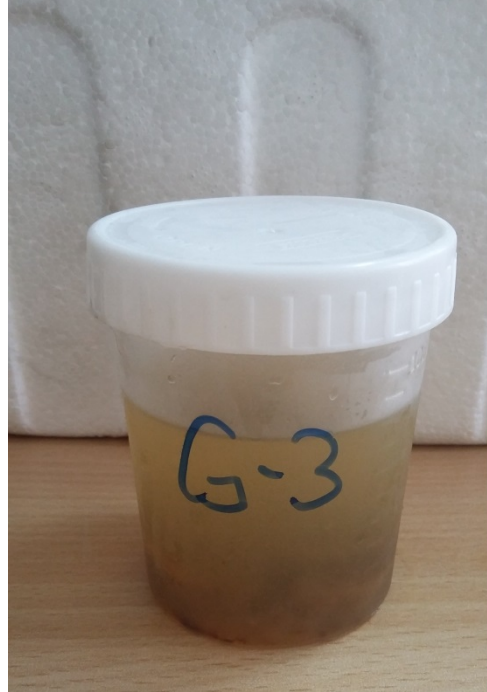
Resim-4: Ketalar 50 mg/ml, 10 ml flakon, Pfizer ve 10 mg/kg ksilazin, Basilazin %2 25 ml, Bavet



Resim-5: Batın ön duvarı insizyonla açılıp diyafragmadan kalbe ulaşılp, kardiyak ponksiyonla kanların alınması



Resim-6: Santifürülenmiş kanlar



Resim7: Karacaciğerin %10'luk nötral formalin ile tespit edilmesi



Resim -8: % 0,9'luk NaCl ile titre edilmiş kapsaisin



Resim-9: Kapsaisinin mide gavaj yöntemiyle verilmesi

Asetaminofen Grubu (Grup 2): 7 dişi Wistar-Albino cinsi rat, çalışmaya alındı. Çalışmada parol flakon (Parol 10 mg/ml infüzyon içeren flakon, Atabay) kullanıldı. Asetaminofen, 835 mg/kg dozu ratlar için hesaplandı. Hesaplanan doz (250 mg asetaminofen) her bir rata intraperitoneal (ip) olarak verildi (Resim 10).



Resim-10: İnteraperitoneal asetaminofen uygulaması

Kapsaisin ve Asetaminofen grubu (Grup 3): 7 dişi Wistar-Albino cinsi rat, çalışmaya alındı. Çalışmada parol flakon (Parol 10 mg/ml infüzyon içeren flakon,Atabay) kullanıldı. Asetaminofen 835 mg/kg dozu ratlar için hesaplandı. Hesaplanan doz (250 mg asetaminofen) her bir rata intraperitoneal (ip) olarak verildi. Asetaminofen verilmesinden 30 dk sonra kapsaisin verildi. Kapsaisin 10 mg/kg dozu ratlar için hesaplandı. Kapsaisin 250 mg lık flakon 3cc % 0,9'luk NaCl ile titre edildi. Çözünmesi sağlandıktan sonra 1cc si enjektöre alındı. Alınan 1cc lik kısım tekrar 9cc daha % 0,9'luk NaCl ile titre edildi. Gavaj yöntemi için enjektörün ucuna gavaj aparatı takıldı. Hesaplanan doz (her bir rat için 0.2 ml=2 diziem=3mg) ratlara gavaj yöntemiyle verildi.

3.3.Histopatolojik inceleme

Çıkartılan dokular 72 saat %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu içindetespit edildi. Mikrotomda dokulardan kesit alınabilmesi için dokular bloklandı. Parafin bloklardan mikrotom ile rahat kesit alabilmek için bloklar bir süre buzdolabında soğumaya bırakıldı. Daha sonra bloklar mikrotoma (Thermo Elektron Corporation, Shandon Finesse E+, England) yerleştirildi. Işık mikroskopik incelemelerde en iyi görüntüyü sağlamak amacıyla kesit kalınlıkları 4µm olarak ayarlandı. Kesilen dokular 55°C'ye ayarlanmış benmariye alındı. Doku

etrafındaki parafin, sıcak suda açıldıktan sonra lamlara alındı. Daha sonra lamlar cam şalelere yerleştirildi ve 60°C etüvde bir gece tutularak boyama işlemine hazır hale getirildi.

Histopatolojik olarak deneyde kullanılan ratların karaciğerleri incelendi ve gruplar aralarında karaciğer enflamasyonu bakımından karşılaştırma yapıldı. Karaciğer enflamasyonu olması; (+) karaciğer enflamasyonu olmaması; (-) olarak kodlandı.

3.3.1. Hematoksilen-eozin boyama metodu

Kesitlerin boyanmasında en sık kullanılan metotlardan birisi olan Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama metodu kullanıldı. Boyanıp hazırlanan preparatlar Olympus CX41 mikroskopunda x100'lük büyütme altında incelendi ve elde edilen görüntüler Olympus DP20 dijital fotoğraf makinesi ile resimleri çekildi.

3.4. Biyokimyasal analiz

Biyokimyasal analizler (Glukoz, Üre, Kreatin, AST, ALT, ALP, CRP) Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya laboratuvarında Abbott Architect C 8000 – Abbott sistemi kullanılarak yapıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Windows SPSS (SPSS 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Grupların dağılımı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edildi. Elde edilen değerler median±interquartile range (Ort±IR), minimum, maksimum değerler olarak ifade edildi. Gruplar arası (Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3) farkları analiz etmek için ise Mann witney U testi kullanılmıştır. Katagorik değişken olan histopatolojik değişiklikler ise Ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi. χ^2 ve ANOVA testleri için $p < 0.05$ 'den, Mann witney U testi için ise $P < 0.01$ 'den düşük değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Biyokimyasal Veriler

Tablo-2: Gruplarına göre ratların biyokimyasal verilerinin dağılımı

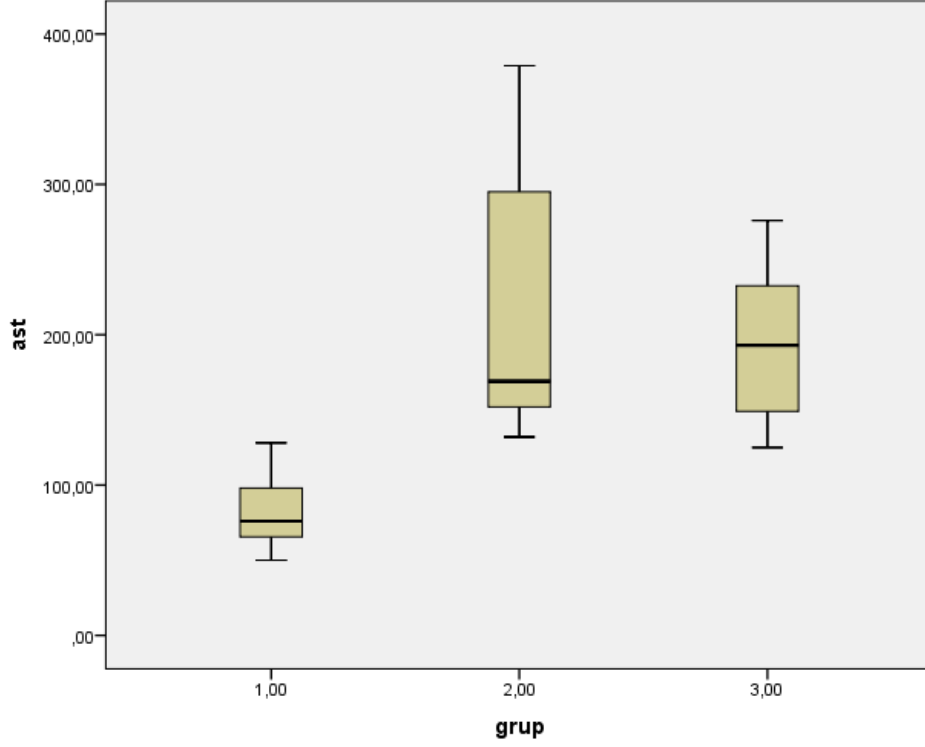
Biyokimyasal Parametreler	Grup1 Median±IR (min-max)	Grup2 Median±IR (min-max)	Grup3 Median±IR (min-max)	*p
AST	76±49 (50-128)	224±191 (132-379)	193±139 (125-276)	0,003
ALT	63±24 (54-80)	55±12 (48-71)	45±10 (34-76)	0,30
ALP	76±50 (59-170)	78±13 (69-98)	57±22 (53-95)	0,139
CRP	3,57±0,71 (3-3,8)	3,54±0,25 (3,36-3,75)	3,08±0,25 (3,03-3,61)	0,057
Glukoz	152±58 (122-204)	198±27 (151-230)	210±400 (178-243)	0.008
Üre	55,1±11 (30-135)	79,5±12 (35-233)	63,5± 10 (36-93)	0,210
Kreatin	0,54±0,12 (0,40-0,60)	0,64±0,13 (0,57-2,54)	0,63±0,13 (0,59-0,86)	0,270

CRP: C-reaktif protein **ALT:** alanin aminotransferaz **AST:** aspartat aminotransferaz **ALP:**

Alkale fosfataz **IR:** İnterquartile Range ***:0,05'**den küçük anlamlı değerler

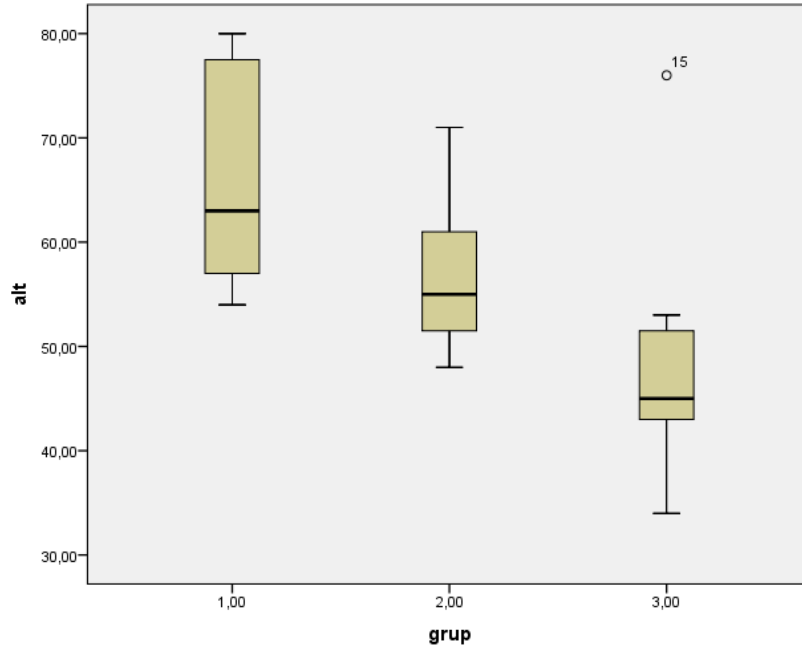
Tablo 2 de grupların median değeri, İnterquartile Range (IR) değeri ve minimum - maximum değerleri görülmektedir. AST için medyan ve minimum-maximum değerleri (Tablo 2), kontrol grubunda (Grup 1); 76 (50-128), parasetamol grubunda (Grup 2); 224 (132-379) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3);193 (125-276) olarak tespit edilmiştir (Şekil 5). İstatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,003). Yapılan grup içi karşılaştırmada; parasetamol zehirlenmesi oluşturulan grupta (Grup 2) AST'nin median değeri zehirlenme oluşturulmayan kontrol grubuna göre (Grup 1) beklendiği üzere anlamlı derecede yüksek olarak ölçülmüştür (p=0,002). Yine parasetamol zehirlenmesi oluşturulup kapsaisin verilen ratlarda

(Grup 3) AST medyan değeri grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek olarak ölçülmüştür ($p=0,004$). AST median değeri parasetamol zehirlenmesi oluşturulan grup 2 ve grup 3'te artış göstermiştir. Ancak kapsaisin verilen grupta AST median değeri daha düşük olarak ölçülmüştür. Fakat gruplar içi (Grup 2 ve 3) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,749$).



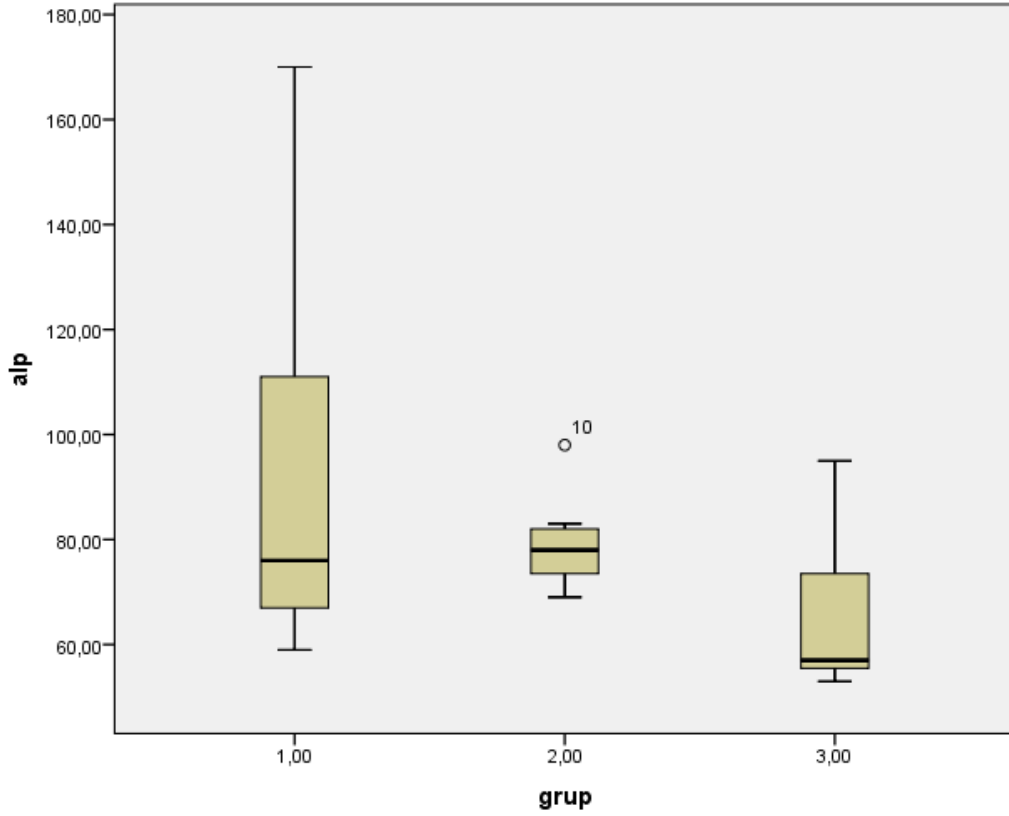
Şekil-5: Gruplara göre AST medyan değerleri

ALT için medyan ve minimum-maximum değerleri (Tablo 2), kontrol grubunda (Grup 1); 63(54-80), parasetamol grubunda (Grup 2); 55(48-71) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3) ;45(34-76) olarak tespit edilmiştir (Şekil 6). Kapsaisin verilen ratlarda ALT düzeyi düşmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,30$).



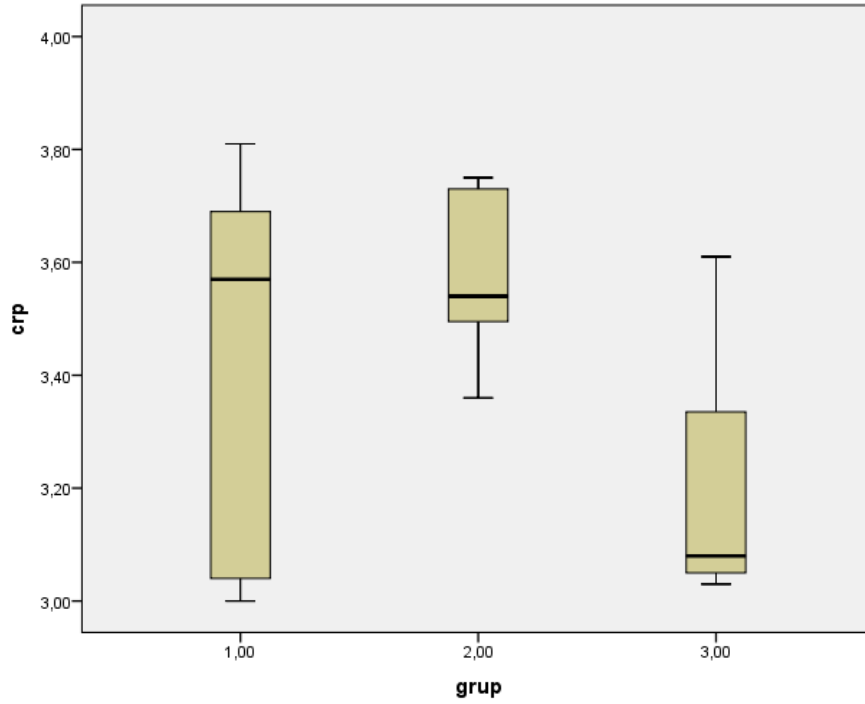
Şekil-6: Gruplara göre ALT median değerleri

ALP'nin medyan ve minimum-maximum değerleri(Tablo 2), kontrol grubunda (Grup 1); 76(54-80), parasetamol grubunda (Grup 2); 78(48-71) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3) ;57(53-95) olarak tespit edilmiştir (Şekil 7). Zehirlenme oluşturulup kapsaisin verilen ratlarda (Grup 3) ALPdüzeyi, zehirlenme oluşturulup kapsaisin verilmeyen gruba (Grup 2) göre ALP düzeyinde düşüş kaydedilmiştir. Fakat bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,139$).



Şekil-7: Gruplara göre ALP medyan değerleri

CRP'nin medyan ve minimum-maximum değerleri (Tablo 2) ise kontrol grubunda (Grup 1); 3,57 (3-3,08), parasetamol grubunda (Grup 2); 3,54 (3,36-3,75) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3); 3,08(3,03-3,61) olarak tespit edilmiştir (Şekil 8). Zehirlenme oluşturulup kapsaisin verilen ratlarda (Grup 3) CRP düzeyi, zehirlenme oluşturulup kapsaisin verilmeyen gruba(Grup 2) göre CRP düzeyinde düşüş kaydedilmiştir. Buna rağmen yine de aradaki farkın anlamlı olmadığı kaydedilmiştir ($p=0,057$).



Şekil-8: Gruplara göre CRP medyan değerleri

Glukoz için medyan ve minimum-maximum değerler; kontrol grubunda (Grup 1); 152(122-204), parasetamol grubunda (Grup 2); 198(151-230) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3); 210(178-243) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Hiçbir ilaç verilmeyen kontrol grubunda (Grup 1) anlamlı oranda glukoz daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,008$).

Üre için medyan ve minimum-maximum değerleri; kontrol grubunda (Grup 1); 55,1(30-135), parasetamol grubunda (Grup 2); 79,5 (35-233) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3) 63,5(36-93) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Kapsaisin verilen ratlarda üre düzeyi düşmesine rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,210$).

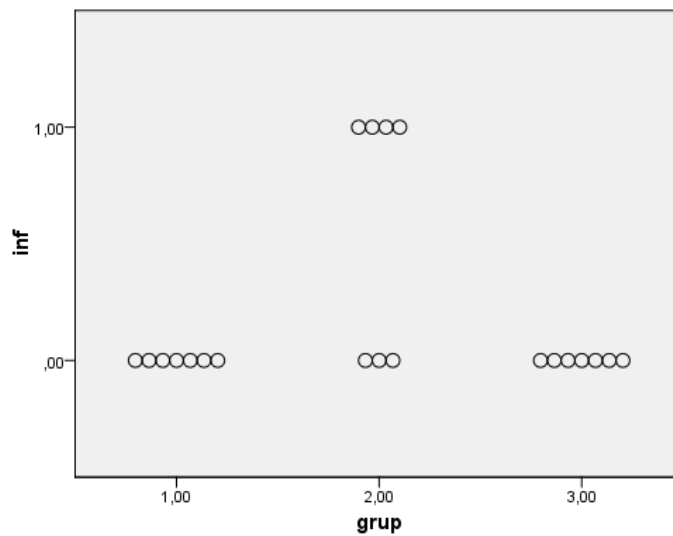
Kreatin için medyan ve minimum-maximum değerleri ise kontrol grubunda (Grup 1); 55,1 (0,40-0,60), parasetamol grubunda (Grup 2); 0,64 (0,57-2,54) ve parasetamol+kapsaisin grubunda (Grup 3) 0,63 (0,59-0,86) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Yine kreatin için de aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,270$).

4.2.Histopatolojik Veriler

Tablo-3: Toplam 21 rat'ın (Grup1,Grup 2 ve Grup 3) karaciğer doku histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı

RAT NO	Grup 1 İnflamasyon (var:+,yok:-)	Grup 2 İnflamasyon (var:+,yok:-)	Grup 3 İnflamasyon (var:+,yok:-)
1	-	+	-
2	-	+	-
3	-	+	-
4	-	-	-
5	-	+	-
6	-	-	-
7	-	-	-

Deneyde kullanılan ratların karaciğer doku örnekleri incelendi ve gruplar aralarında karaciğer enflamasyonu bakımından karşılaştırma yapıldı. Karaciğer enflamasyonu olması; (+) karaciğer enflamasyonu olmaması; (-) olarak kodlandı (Tablo 3). Buna göre sadece parasetamol verilen grup 2' de ratların 7 'sinin 4' ünde (% 57) inflamasyon saptanmıştır (Şekil 9).



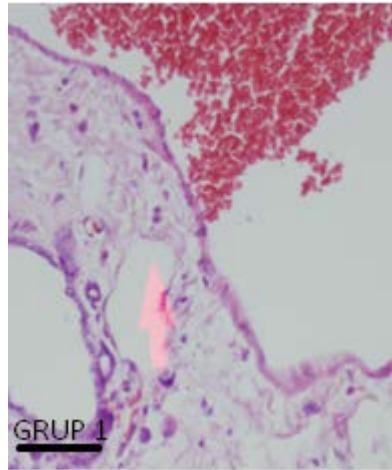
Şekil-9: Ratların doku örneklerinin gruplara göre inflamasyon varlığının sayısal dağılımı

Tablo-4: Gruplara göre ratların karaciğer doku örneklerindeki inflamasyon durumunun karşılaştırılması

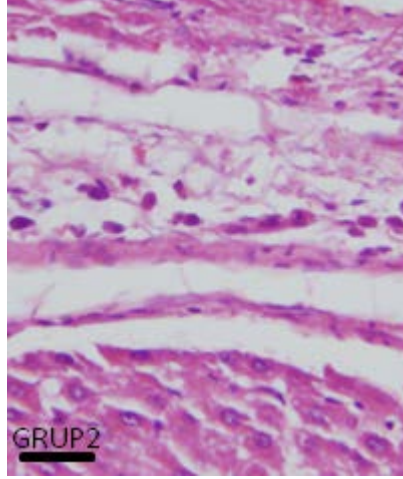
İlaç/Mikroskopi	Grup1	Grup2	Grup3	*p
Parasetamol	verilmedi	Verildi	verildi	0,007
Kapsaisin	verilmedi	Verilmedi	verildi	
İnflamasyon	yok	Var	yok	
(N ^α /7 ^β)	0 /7	4/7	0/7	

*Ki-kare (χ^2) testi sonucuna göre $p < 0.05$ anlamlı, α :inflamasyon tespit edilen rat sayısı, β :her bir gruptaki rat sayısı

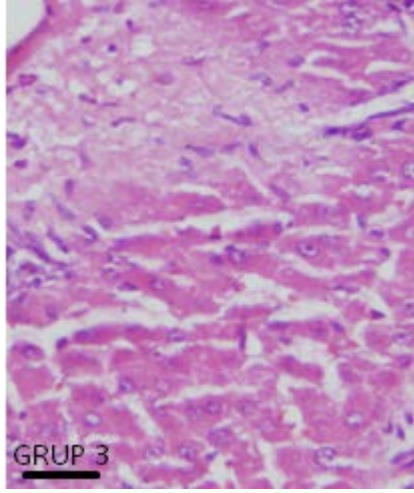
Tablo 4'te görüldüğü gibi parasetamol verilerek grup 2 ve grup 3'te 24 saat sonra zehirlenme oluşturulmuştur. Gruplar arasında karaciğer enflamasyonu bakımından yapılan karşılaştırmada; grup 1'de (kapsaisin ve parasetamol verilmeyen) karaciğer parankimi patolojik incelemede normal olarak saptanmıştır (Resim 11). Buna karşın grup 2'de (parasetamol verilen) karaciğer parankim incelenmesinde inflamasyon saptanırken (Resim 12) grup 3'te (parasetamol ve kapsaisin verilen) karaciğer parankimi patolojik incelemede herhangi bir inflamasyon saptanmamıştır (Resim 13). Kapsaisin verilmeyen grupta, zehirlenme oluşturulup kapsaisin verilen gruba göre anlamlı oranda inflamasyon tespit edilmiştir ($p=0,007$).



Resim-11: Grup 1'de normal karaciğer mikroskopik görüntüsü



Resim-12: Grup 2 (parasetamol grubu) karaciğer mikroskopik görüntüsü



Resim-13:Grup 3 (parasetamol+kapsaisin grubu) karaciğer mikroskopik görüntüsü

5.TARTIŞMA

Asetaminofen (parasetamol, N-asetil-p- aminofenol; APAP) çok yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaçtır (73,74). Yapılan çalışmalar akut karaciğer yetmezliğinin %58'nin ilaçlardan kaynaklandığını, ilaçlar arasında da asetaminofenin %46 ile ciddi bir yer kapladığını göstermiştir (75). Asetaminofenin terapötik dozları güvenli kabul edilmekle birlikte, ilacın yüksek dozlarda alınmasıyla ölümcül olabilen sentrilobüler hepatik nekroz görülebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere'de akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan vakaların yaklaşık %20'sini parasetamol zehirlenmesi oluşturmaktadır (84,85). Parasal yönü açısından ABD'de asetaminofen zehirlenmesinin doğrudan yıllık maliyeti 87 milyon dolar olarak hesaplanmıştır (72). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehir Kontrol Merkezi'nin raporuna göre her yıl 100.000'nin üzerinde parasetamol zehirlenmesi meydana gelmektedir (77). Yine 2006 yılında Amerikan zehir kontrol merkezi verilerine göre parasetamole bağlı 14000 zehirlenme vakası bildirilmiştir ve bu zehirlenme vakalarından 100'ü ölümlle sonuçlanmıştır (76). Ülkemizde parasetamol zehirlenmesi oranları ve ölümleri bakımından ABD'den farklı değildir. Dal ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada (İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi) zehirlenmelere en çok neden olan ilaç %33 ile parasetamol olarak belirlenmiştir (91).

Günümüzde üretilen modern ilaçların yaklaşık % 25'i bitkisel kaynaklıdır. 250.000 bitkiden yalnızca % 10'u kimyasal olarak araştırılmıştır. Bundan dolayı bitkisel ajanların önemi oldukça artmıştır. Bilindiği gibi tıbbi bitkilerin canlı sistemler üzerinde sedatif, analjezik, antipiretik, kardiyoprotektif, antibakteriyel ve antiviral gibi birçok etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (80). Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin çok olması bitkilere olan ilgiyi artırmıştır. Bu tür bitkilerin ilaç olarak kullanılması ilaçlara göre daha az toksik etkiye sahip olmasından dolayı tercih edilmektedir.

N-asetilsistein (NAS) parasetamol toksisitesiyle hastaneye başvuran hastaların tedavisinde kullanılan bir antidottur ve aynı etkiyi deney hayvanlarında da göstermektedir (81). Parasetamol ile oluşturulan toksisitede hasarların önlenmesinde NAS dışında farklı antioksidan ajanlarda kullanılmakta olup, bunlar melatonin, vitamin E ve Bauhinia racemosa, Vernonia amygdalina, Wedelia paludosa, Rauwolfia serpentina, Tamarindus indica, Kohautia grandiflora gibi çok çeşitli bitkilerde gösterilebilir. Böbrek dokusunda parasetamole bağlı toksisiteyi önlemede ise vitamin C, Zencefil gibi farklı ajanlar da kullanılmaktadır (82-83).

Kapsaisin, son yıllarda geniş çapta birçok konudaraştırmalara konu olmuştur (26,27,31,32,47). Biz de bu çalışmada kapsaisinin, parasetamol zehirlenmesine beğli gelişen karaciğer hasarı üzerine önleyici bir etkisi olup olmadığını araştırdık.

Eski uygarlıklardan günümüze dünya mutfağında önemli bir yer edinen kırmızı biberler baharat grubunun en renkli ve en önemli üyelerinden biri olup, yüzyıllardır lezzet ve renk vermek amacıyla sos, çorba, makarna, pizza ve et ürünleri gibi birçok gıdaya katılmaktadır (48).

İnsanoğlunun kırmızı acı biber ile teması yaklaşık 7000 yıl önce Meksika'da yetiştirilmesi ile başlar. Türkiye de dahil olmak üzere dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri tarafından tüketilir ve yüzyıllardır tıbbi amaçlarla özellikle de ağrıyı ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır (49).

Kapsaisinin metabolik olarak lipid peroksidasyonunu arttırarak yağ doku miktarını azalttığı, serum trigliseridlerinin seviyesini düşürdüğü ve in vitro ortamda iskelet kaslarında glikojen metabolizmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca serum kolesterolü ve trigliserid düzeylerini azaltmak yoluyla ateroskleroz gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (31). Kapsaisinin proinflamatuvar sitokinleri baskılamak suretiyle antiinflamatuvar etkili olduğu da bildirilmiştir (40).

Yağ dokusu hücre kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada IL-6 salınımını azalttığı, Helicobacter pylori ile enfekte gastrik epitel hücrelerinden ise IL-8 salınımını engellediği gösterilmiştir (41).Yine yapılan bir çalışmada kapsaisinin karaciğer yıldızsı hücre oluşumunu ve karaciğer fibrozisini inhibe ettiği gösterilmiştir (47). Literatüre baktığımızda bu güne kadar parasetamol toksitesinde oluşan karaciğer hasarında kapsaisin'nin koruyucu etkilerini araştıran çalışılmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmaya alınan ratlardan alınan kan örnekleri karaciğer enzim incelemesi için çalışılmıştır. Buna göre grup 1(kapsaisin ve parasetamol verilmeyen) karaciğer enzimlerinin yükselmediği normal seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Grup 2'de (parasetamol verilen) belirgin grup 3'te (parasetamol ve kapsaisin verilen) hafif karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır.Özgür Aktaş ve arkadaşlarının Wistar albino ratlarda yaptıkları çalışmada,asetaminofen ile toksik hepatit oluşturulan ratlardaL-karnitin,ALT ve AST düzeylerinin tedavi edilen grupta,tedavi edilmeyen gruba göre önemli düzeyde düşük saptamışlardır (86). Bir başka çalışmada, Attalla Farag El-Kott, MashaelMohammed Bin-Meferij'nin 2015 yılında yayınlanan asetaminofen zehirlenmesinde lappa ekstratının tedavi edici etkisini araştırdıkları rat modeli kullanılan

çalışmada; yapılan biyokimyasal testlerde asetaminofen sonrası lappa ekstratı verilen grupta AST ve ALT değerlerinde belirgin azalma saptanmıştır (87). Yine Rizwana Afroz ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan sundarban balının asetaminofen zehirlenmesinde tedavi edici etkisinin araştırıldığı rat modelinde; yapılan biyokimyasal testlerde asetaminofen sonrası sundarban balı verilen grupta AST ve ALT değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır (88). Deneysel toksik hepatit modeli oluşturmak için asetaminofen sıklıkla kullanılmaktadır. 250-1000 mg/kg asetaminofen dozunda hepatotoksisite ortaya çıkmaktadır (86). Çalışmamızda asetaminofen dozu 835 mg/kg olarak belirlenmiş, biyokimyasal ve histopatolojik olarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal analizler sonucunda AST median değeri parasetamol verilen gruba (Grup 2) göre kapsaisin + parasetamol verilen grupta (Grup 3) daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bununla beraber ALT, ALP, CRP median değerleride parasetamol verilen gruba (Grup 2) göre kapsaisin + parasetamol verilen grupta (Grup 3) daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Gruplar arasında karaciğer inflamasyonu bakımından yapılan karşılaştırmada; 1. grupta (kapsaisin ve parasetamol verilmeyen) karaciğer parankimi patolojik incelemede normal olarak saptanmıştır. Buna karşın grup 2'de (parasetamol verilen) karaciğer parankim incelenmesinde inflamasyon saptanırken grup 3'te (parasetamol ve kapsaisin verilen) karaciğer parankimi patolojik incelemede herhangi bir inflamasyon saptanmamıştır.

Özgür Aktaş ve arkadaşlarının asetaminofen ile toksik hepatit oluşturulan ratlarda L-karnitin'in etkisinin araştırdıkları çalışmada; zehirlenme oluşturulan grupta belirgin sinüzoidal dilatasyon, nekrotik hücre, parankimal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmış, L-karnitin verilen grupta ise azalmış sinüzoidal dilatasyon, nekrotik hücre, parankimal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmıştır (86). Attalla Farag El-Kott, Mashael Mohammed Bin-Meferij'nin 2015 yılında yayınlanan asetaminofen zehirlenmesinde lappa ekstratının tedavi edici etkisini araştırdıkları rat modeli kullanılan çalışmada; zehirlenme oluşturulan grupta belirgin hepatik hücre nekrozu, lenfositik hücre infiltrasyonu saptanmış, lappa ekstratı verilen grupta ise azalmış hepatik hücre nekrozu, lenfositik hücre infiltrasyonu saptanmıştır (87). Hsien Tsung ve arkadaşlarının 2015 eylül ayında yaptığı epigallocatechin-3-gallate'nin asetaminofen zehirlenmesinde koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada asetaminofen verilen grupta hepatik nekroz, perivenüler inflamasyon saptanmış, epigallocatechin-3-gallate verilen grupta ise azalmış hepatik nekroz, perivenüler inflamasyon saptanmıştır (89). Çalışmamızda zehirlenme oluşturulan

ratlarda, kapsaisin verilen grupta verilmeyen gruba göre karaciğerde önemli oranda inflamasyonun gelişmediği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlarımıza göre kapsaisinın parasetamol zehirlenmesine bağlı gelişen karaciğer hasarını önleyici etkisi olduğu sonucuna varılabilir. Fakat yine de daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak parasetamol zehirlenmesi oluşturulup kapsaisin verilen ratlarda, parasetamol zehirlenmesi oluşturulup kapsaisin verilmeyen ratlara göre; AST, ALT, ALP ve CRP median değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmazsa da daha düşük ölçülmüştür. Ratların karaciğer histopatolojik incelemesinde kapsaisinin, inflamasyonu önleyici etkisi olduğu tespit edilmiştir; parasetamol zehirlenmesi oluşturulan ratlarda inflamasyon saptanırken, parasetamol zehirlenmesi oluşturulan ve kapsaisin verilen ratlarda herhangi bir inflamasyon saptanmamıştır. Kapsaisinin toksik etkiyi önleyici özelliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Federal Aviation Administration. Erişim: (<http://jag.cami.jccbi.gov/toxicology/DrugDetail.asp?did=2>). Erişim tarihi: 17.01.2009
2. Acetaminophen. (<http://chemicaland21.com/lifescience/phar/ACETAMINOPHEN.htm>). Erişim tarihi: 24.12.2008
3. Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, Weitzel H. Why patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers. *BMJ*. (Electronic Journal), 1995; 310: 164.
4. Paracetamol Erişim: (<http://www.worldofmolecules.com/drugs/tylenol.htm>). Erişim tarihi: 01.05.2009
5. Bosch ME, Sanchez AJR, Rojas FS, Ojeda CB. Determination of Paracetamol: Historical Evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006; 42:291-321.
6. Hendrickson R, Bizovi KE. Chapter 34: Acetaminophen. LR Goldfrank, N Flomenbaum, Howland MA, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicology Emergencies*. 8th. Ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2006: 523-43.
7. Paracetamol. Erişim: (http://www.who.int/ipcs/poisons/pim_paracetamol.pdf). Erişim tarihi: 04.04.2009
8. Sirtori C, Kuhlmann J, Tillement JP, Vrhovac B. *Clinical Pharmacology*. Italy: Companies; 2000; 383: 862-71.
9. Bessems JGM, Vermeulen PE. Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches. *Critical Reviews in Toxicology*. 2001; 31: 55-138.
10. Raymon LP, *Handbook of Drug Interactions A Clinical and Forensic Guide*, 1st Ed., New Jersey: Humana Press, 2004; 358-360, 414-416.
11. Filandrinos D. Acetaminophen Poisoning. Erişim: (<http://www.courses.ahc.umn.edu/pharmacy/6124/handouts/Acetaminophen.pdf>) 2004. Erişim tarihi: 12.11.2008.
12. Price VF, Miller MG, Jollow DJ. Mechanisms of Fasting-Induced Potentiation of Acetaminofen Hepatotoxicity in the Rat. *Biochem. Pharmacol*, 1987; 36: 427-33.

13. Cengiz G. Parasetamolün Toksikolojik Analizi, Plazma ve Doku Lipid Peroksidasyonuna Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Ankara,1997;
14. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe-TaşKitapçılık Ltd. Şti., 11. Baskı, Ankara, 2005; 849-850.
15. Mahadevan SBK, McKernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch. Dis. Child.* , 2006; 91: 598- 603.
16. Prescott LF. Kinetics and metabolism of Paracetamol and Phenacetin. *Br. J. Clin. Pharmac.* , 1980; 10: 291-8.
17. Acetaminophen.Erişim:(<http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.1.1.1+Acetaminophen>)
18. Blakely P, McDonald BR. Acute Renal Failure due to Acetaminophen Ingestion: A Case Report and Review of the Literature. *J American Society of Nephrology*, 1995; 6: 48-53.
19. Dökmeci İ. Toksikoloji, Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001.
20. Acetaminophen Overview. Erişim: (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3882S1_03_Senior.pdf), 2002. Erişim tarihi: 24.04. 2009.
21. Morse, H.N., Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Ber. Deutscher. Chem. Ges.* 1978; 11: 232-3.
22. Von, Mering, J., 1893. Beitrage zur Kenntniss der Antipyretica. *Ter Monatsch.* 7, 577-87.
23. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):369-405.
24. Halliwell B. Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine Oxford University Press Inc, Newyork. 2007; 55-79.
25. Sener E. Sahin S. Kapsaisin: farmokokinetik, toksikolojik ve farmakolojik özellikleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2010; 29: 149-63.
26. Güleşçi N. Kapsaisin ve tarçının (cinnamon) yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bırakılan insan eritrositlerinde (in vitro) protein glukozilasyonu, Na⁺-K⁺ ATPaz, Ca²⁺ ATPaz ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş 2006; 16-8.
27. Díaz J, Bernal A, Merino F. and Ros Barceló A. Phenolic metabolism in *Capsicum annum* L. recent research development of phytochemistry 1998; 2:155-69.

28. Morrow W. The chile pepper encyclopedia by Dave De Witt. William Morrow Company& Company Inc. New York, 1999.143-7.
29. Topak H, Erbil N, Dıgrak M. Doguakdeniz ve Güneydogu Anadolu Bölgesi'nde yetistirilen biberlerin (*Capsicum annuum* L.) antimikrobiyal aktivitesinin araştırılması. Fırat Üniv Fen ve Müh Bil Dergisi 2008; 20(2): 257-64.
30. Surh YJ and Lee SS. Capsaicin, a double-edged sword: toxicity, metabolism and chemopreventive potential. *Life Sci* 1995; 56: 1845-55.
31. Kempaiah RK and Srinivasan K. Influence of dietary curcumin, capsaicin and garlic on the antioxidant status of red blood cells and the liver in high-fatted rats. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2004; 48: 314-20.
32. Surh YJ. More than spice: Capsaicin in hot chili peppers makes tumor cells commit suicide. *Journal of National Cancer Institute* 2002; 94: 1263-15.
33. Czaja MJ. Induction and regulation of hepatocyte apoptosis by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 759-67.
34. Notani PN and Jayant K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987; 10: 103-13.
35. Tellez G, Jaeger L, Dean CE, et al. Effect of prolonged administration of dietary capsaicin on *Salmonella enteritidis* infection in leghorn chicks. *Avian Dis* 1993; 37: 143-8.
36. Hussain M and Chandrasekhara N. Influence of curcumin and capsaicin on cholesterol gallstone induction in hamsters and mice. *Nutr Res* 1993; 13: 349-57.
37. Rosa A, Deiana M, Casu V, et al. Antioxidant activity of capsinoids. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 7396-401.
38. Kogure K, Goto S, Nishimura M, et al. Mechanism of potent antiperoxidative effect of capsaicin. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1573: 84-92.
39. Díaz J, Pomar F, Merinos F. Peroxidases and the metabolism of capsaicin in *Capsicum annuum* L. *Phytochemistry Reviews* 2004; 3: 141-57.
40. Spiller F, Alves MK, Vieira SM, et al. Anti-inflammatory effects of red pepper (*Capsicum baccatum*) on carrageenan and antigen induced inflammation. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60(4): 473- 8.
41. Kang JH, Kim CS, Han IS, Kawada T, Yu R. Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages. *FEBS Lett* 2007; 581(23): 4389- 96.

42. Arslan D., Özcan M.M. Dhydration of red bell-pepper:Change in drying behavior, colour and antioxidant content.2001;89:504-13.
43. Blackwell HW. Poisonous and Medicinal Plants. Prentice Hall Inc. USA. 1990; 171-6
44. Imatake K, Matsui T, Moriyama M. The effect and mechanism of action of capsaicin on gastric acid output. J Gastroenterol 2009; 44: 396-404.
45. Felix WL. Capsaicin-sensitive intestinal mucosal afferent mechanism and body fat distribution. Life Sciences 2008; 83: 1-5.
46. Arıkan BC. Acı kırmızı biberin (*Capsicum annum* L.) serum leptin ve serum nitrik oksit düzeylerine akut etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş 2004; 36-7.
47. Biochem Cell Biol. Inhibitory effects of capsaicin on hepatic stellate cells and liver fibrosis.Yu FX, Teng YY, Zhu QD, Zhang QY, Tang YH. 2014 Oct;92(5):406-12.
48. Yemiş O., Bakkalbaşı E., Artık N.Kapsaisinoit kaynağı olarak kırmızıbiberler. Gıda Mühendisliği Dergisi 2004; 18: 30-7.
49. Kahraman Ç. "*Capsicum annum*" In: "Tedavide Kullanılan Bitkiler-FFD Monografaları", Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B (eds), MN Medikal & Nobel, Ankara, 2011: 99-108.
50. Duman A.D., Zorlugenç B., Evliya B. Kahramanmaraş'ta kırmızıbiberin önemi ve sorunları. KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi 2002; 5 (1): 111-7.
51. Verit A., Yeni E., Ünal D. Tarihten günümüz ürolojisine kırmızı acı biber. Türk Üroloji Dergisi 2001; 27 (4): 399-402
52. Topak H, Erbil N, Dıgrak M. Doguakdeniz ve Güneydogu Anadolu Bölgesi'nde yetiştirilen biberlerin (*Capsicum annum* L.) antimikrobiyal aktivitesinin araştırılması. Fırat Üniv Fen ve Müh Bil Dergisi 2008; 20(2): 257-64.
53. Yemiş O., Bakkalbaşı., Artık N.Kapsaisinoit kaynağı olarak kırmızı biberler. Gıda Mühendisliği Dergisi 2004;18:30-7.
54. Soetarno S, Sukrasno E. Antimicrobial activities of the ethanol extracts of *Capsicum* fruits with different levels of pungency. JMS 1997; 2(2): 57-63.
55. Cingi İ, Erol K, Özdemir M., Farmakoloji ders notları, 2.Baskı, Eskişehir, Doğan Yayınevi,1996:262-3.
56. BEİS, S.H. Kırmızı Biber'den Gıda Boyası Eldesi. Anadolu Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 1990; 27-8.

57. Perucka, I., Materska, M. 2001. Phenylalanine Ammonia-Lyase and Antioxidant Activities of Lipophilic Fraction of Fresh Pepper Fruits *Capsicum Annuum* L. *Innovative Food Science& Emerging Technologies*, 2:189-192.
58. Lee, Cy., Kim, M., Yoon, S.W., Lee, C.H. 2003. Short -Term Control of Capsaicin on Blood and Oxidative Stres in vivo. *Phytother Res.*, 17(5):454-8.
59. Srinivasan K, Sambarah K. 1991. The Effect of Spices on Cholesterol 7 Alpha-Hydroxylase Activity and on Serum and Hepatic Cholesterol Levels in the Rat. *Int J Vitam.Nutr.Res.*, 61(4):364-9.
60. Kawada, T., Hagiwara, K., Iwai, K. 1986. Effects of Capsaicin on Lipid Metabolism in Rats Fed with High Fat Diet. *J Nutr.*, 116:1272-8.
61. Duke, J.A. *Handbook of Medicinal Herbs*, ed., CRC Press, 1986; 3: 98-9.
62. Maoka, T., Mochida, K., Kozuka, M., Ito, Y., Fujiwara, Y., Hashimoto, K., Enjo, F., Ogata, M., Nobukuni, Y., Tokuda, H., Nishino, H. Cancer Chemopreventive Activity of Carotenoids in the fruits of Red Paprika *Capsicum Annuum* L. *Cancer Letters*, 2001;172:103-9.
63. Raymon LP, *Handbook of Drug Interactions A Clinical and Forensic Guide*, 1st Ed., New Jersey: Humana Press, 2004; 358-360, 414-416.
64. Oliver LH, Lewis SN. Acetaminophen. In Judith E.Tintinalli, MD, MS, Editor. *Emergency Medicine*.7th ed. New York: McGraw-Hill;2010.p.1246-52.
65. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871-6.
66. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 81-8.
67. Latif Duran, Bülent Şişman, Canan Doğruel, Türker Yardan, Ahmet Baydın, Yücel Yavuz Duran, Parasetamol Zehirlenmesinde İntravenöz N-Asetil Sistein Kullanımı Use of Intravenous N-Acetyl Systeine in Paracetamol Intoxication Yazışma Adresi / Correspondence to: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kurupelit, Samsun, Türkiye, *JAEM* 2011: 145-7.
68. Bond GR, Requa RK, Krenzlok EP, Normann SA, Tendler JD, Morris CL, McCoy DJ, Thompson MW, McCarthy T, Roblez J, et al. Influence of time until emesis on the efficacy of decontamination using acetaminophen as a marker in a pediatric population. *Annals of emergency medicine*, 1993; 22: 1403-7.

69. Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*, 2001; 24: 503-12.
70. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, *et al.* Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12(3- 4):250-75.
71. Gong Y, Wang G, Gong Y, Yan J, Chen Y, Burczynski FJ. Hepatoprotective role of liver fatty acid binding protein in acetaminophen induced toxicity. *BMC Gastroenterol.* 2014;10;14:44.
72. Bond GR, Novak JE. The human and economic cost of paracetamol (acetaminophen) overdose. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 177-81.
73. Karadas S, Aslan M, Gonullu H, Kati C, Duran L, Olmez S, Kucukoglu M, Demir H. Acetaminophen intoxication is associated with decreased serum paraoxonase and arylesterase activities and increased lipid hydroperoxide levels. *Hum Exp Toxicol.* 2014 Feb 5.145-7
74. Prescott LF, Critchley JA. The treatment of acetaminophen poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 87-101.
75. Lee WM, Seremba E. Drug-induced liver disease. *In* (Ed. Yamada T). *Textbook of Gastroenterology* Blackwell Publishing, Oxford. 2009; 5: 2167-84.
76. Boobis AR, Seddon CE, Nasseri-Sina P, Davies DS. Evidence for a direct role of intracellular calcium in paracetamol toxicity. *Biochemical pharmacology*, 1990, 39: 1277-81.
77. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 119-30.
78. Nafisi S, Heidari R, Ghaffarzadeh M, Ziaee M, Hamzeiy H, Garjani A, Eghbal MA. Cytoprotective effects of silafibrate, a newly-synthesised siliconated derivative of clofibrate, against acetaminophen-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2014; 27:1-10.
79. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı Ve Tedavi Rehberleri 2007;
80. Olaleye MT, Adegboye OO, Akindahunsi AA. Alchornea cordifolia extract protects wistar albino rats against acetaminophen-induced liver damage. *African Journal of Biotechnology*,, 2006; 5: 2439-45.
81. Flanagan RJ, Meredith TJ. Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. *The American journal of medicine*, 1991, 91: 131-9.

- 82.** Çekmen M, İlbey YO, Özbek E, Şimşek A, Somay A, Ersöz C. Curcumin prevents oxidative renal damage induced by acetaminophen in rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 2009; 47: 1480-4.
- 83.** Şener G, Şehirli AO, Ayanoglu-Dülger G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study. *Journal of pineal research*, 2003; 35: 61-8.
- 84.** Hara K, Kashimura S, Yanai T, Kashiwagi M, Miyoshi A, Kageura M. Rapid Analysis of Acetaminophen in Serum by Gas Chromatography-Mass Spectrometry with Extractive Derivatization Using a Diatomaceous Earth Tube. *Forensic Toxicol*, 2006; 24:65-9.
- 85.** Korduba CA, Petruzzi RF. High-Performance Liquid Chromatographic Method for The Determination of Trace Amounts of Acetaminophen in Plasma. *J Pharm Sci*. 1984;73(1):117-9.
- 86.** Özgür aktaş ve ark. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2013; 38 (4) ; 475–82.
- 87.** Attalla Farag El-Kott, PhD, Mashael Mohammed Bin-Meferij, PhD The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 2015;
- 88.** Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume Article ID 143782, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/143782> BioMedicine (ISSN 2211-8039)
- 89.** Hsien-Tsung Yao, Yu-Chi Yang, Chen-Hui Chang, Hui-Ting Yang, Mei-Chin Yin Department of Nutrition,. This article is published with open access by China Medical University September 2015; 5,16-21.
- 90.** Salim Satar, Nobel Tıp Kitap Evi, Acilde Klinik Toksikoloji, 2009; 5, 353-65.
- 91.** Dal O, Kavak H, Akay S, Ünlüer EE, Aksay E. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük İncelenmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2013; 3(1): 22-7.