

TARİHTEN GÜNÜMÜZ ÜROLOJİSİNE KIRMIZI ACI BİBER RED HOT CHILLI: FROM PAST TO TODAY'S UROLOGY

VERİT A., YENİ E., ÜNAL D.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

ÖZET

İnsanoğlunun kırmızı acı biber (KAB) ile teması yaklaşık 7000 yıl önce Meksika'da yetiştirilmesi ile başlar. Türkiye de dahil olmak üzere Dünya nüfusunun yaklaşık ¼'ü tarafından tüketilir ve yüzyıllardır tıbbi amaçlarla özellikle de ağrıyı ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Kapsaisin, kırmızı biberden elde edilen acılığı veren nörotoksin, topikal olarak mesaneye verildiğinde unmyelinize (C) primer afferent liflerin uyarılabilirliğini geçici olarak engeller. Son on yıldır intravezikal kapsaisin detrusör hiperrefleksisi, alt üriner sistemin hipersensitif bozukluklarında ve şiddetli mesane ağrısında ürologlar tarafından yeğlenmektedir. Biz bu yazıda kırmızı acı biberi antik tıpta ve modern ürolojide ilaç olarak kullanımını tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Biber, kapsaisin, tıp, tarih

ABSTRACT

Human contact with chillis started almost 7,000 years ago when they were cultivated in Mexico. They are consumed by almost one fourth of the worlds' population including Turkey and have been used for medicinal purposes over many centuries particularly to relieve pain. Capsaicin, the pungent neurotoxin extracted from red peppers, when applied topically to the bladder mucosa blocks temporarily the excitability of unmyelinated (C) primary afferent fibers. For about the last decade, intravesical capsaicin in the treatment of detrusor hyperreflexia, hypersensitive disorders of lower urinary tract and severe bladder pain was preferred by the urologists. In this article we discussed red hot chilli as a drug in ancient medicine and modern Urology.

Key Words: Chilli, capsaicin, medicine, ancient

Kırmızı Acı Biberin Tarihçesi ve Genel Bilgiler: Güneydoğu Anadolu bölgesinde *isot* (*ısı-otu*) adı ile bilinen kırmızı acı biber (*Capsicum annuum*) ülkemizde genel olarak sevilerek tüketilir (Resim 1). Dünya kamuoyunda Hint mutfağında yoğun bir şekilde kullanılıyor olması nedeni ile kırmızı acı biberin anavatanının Hindistan olduğu gibi yanlış bir kanı vardır. Ancak Hindistan'da da *chilli* olarak bilinen KAB, dünyada ilk kez Meksikalılar tarafından 7000 yıl önce yetiştirilmeye başlanmıştır ve *chilli* Meksika kökenli bir sözcüktür. Aztek yazıtlarında bu bitkiden söz edilmektedir¹. Avrupalılar KAB ile yeni dünyanın keşfinden sonra tanışmış; İspanya'ya 1493'de, İngiltere'ye 1548'de, Orta Avrupa'ya 1585'de ulaşmıştır. 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 yayılmıştır². KAB günümüzde özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinin olmazsa olmazlarından (Resim 2, 3).



Resim 1. Capsicum annuum – Kırmızı acı biber

Bir homovanilik asit türevi olan *kapsaisin*, kırmızı biberdeki acılığı veren maddedir. KAB'deki acılık düzeyi '*scovilles*' adı verilen birimle belirtilir ki 300-600 hafif acılığı belirtirken en acı olanları 200.000-350.000 scovilles'dir. Genellikle küçük olanlar büyüklere göre daha acıdır³. İçeriğindeki A ve C vitamini pişirildiği zaman bile ancak 1/3'ünü kaybederken kurutulduğunda ise -ki bu ülkemizde en fazla tüketilen formdur- ne yazık ki bu vitaminlerin tamamı kaybolur¹ (Resim 4).



Resim 2. Tipik Urfa evi avlusu ve şölen havasında tüketime hazırlanan kırmızı acı biber



Resim 3. Şanlıurfa'da yıl boyu tüketilmek için özen ile kurutulmak için hazırlanan, kırmızı acı biber (İsot) dağları



Resim 4. Ağustos ayı ve kurutulan kırmızı acı biber

Tarihte Kırmızı Acı Biberin Tıpta Kullanımı: Acı bir maddenin üriner semptomları iyileştirmede kullanılması İsa'nın doğduğu yıllarda Hintliler tarafından yazılan *Susruta Samhita* isimli Tıp kitabında yer almıştır. Ancak bu madde *kapsaisin* değil de karabiberdeki acılığı veren *piperin*'dir. Kırmızı acı biberin Hintliler tarafından keşfedilmesinden sonra aynı sağaltım bu maddeyle de sürdürülmüştür. Hintliler kırmızı biber macununu topikal olarak tonsilit sağaltımında kullanmışlar ve difteri membranlarının tonsillerden ayrışmasını kolaylaştırdığını öne sürmüşlerdir. Tüm bitkinin süt içinde demlendirilmesi ile edilen madde şişliklerin azaltılması için uygulanmıştır. Kronik lumbaljide karabiber, sarımsak ve sıvı amber ile karıştırılan KAB etkili karşı irritan olarak denenmiştir¹. Ayrıca bu bitki Hint tıbbında ek olarak; romatizma, gut ağrılarında ve de yılan ısırığında bir sağaltım seçeneği olarak sunulmuştur⁴.

Güney Amerika'da Aztekler KAB, tuz ve bal ile karıştırılarak içimini inatçı öksürük için

bir çare olarak görmüşlerdir. Aynı şekilde Tarahumara Hintlileri de bronşit ve boğaz irritasyonlarında KAB denemişlerdir¹. Afrika tıbbında ise antiseptik olarak yara iyileşmesini artırmak ve de barsak parazitleri için KAB ilaç olarak kullanılmıştır¹. İlginçtir ki bilindiği üzere ülkemizde de barsak parazitleri açısından endemik olan Güneydoğu Anadolu bölgesi KAB tüketiminde önde gelen bölgedir.

Osmanlı İmparatorluğu zamanında Mısır çarşısında ilaç olarak satılan KAB mide uyarıcı ve iştah açıcı olarak bilinirdi. Demirhan eserinde, KAB'in Osmanlılarda soğuk algınlığı, göğüs nezlesi ve boğaz ağrısı için pekmez ile beraber yendiği gibi, keten tohumu lapasına da karıştırılarak topikal uygulamalarının da olduğunu belirtmektedir. Soğuk algınlığına karşı KAB'ın su ile karıştırılıp bel kemiği üzerine sürülmesi ve hemoroid tedavisinde toz ilaç olarak leblebi büyüklüğünde yutulması da Osmanlı tıbbında geçen diğer ilginç sağaltım yöntemlerindendir⁵.

19. yüzyılda İngiltere'de *chilli* (KAB) dispepsi, timpanitis ve felç sağaltımında kullanılmıştır. 1891'de J. Sawyer KAB'in alkolik solusyonunun kronik gut, romatizma, ve kronik bronşitte daha yararlı olduğuna dikkat çekmiştir¹. Günümüz Ürolojisinde de kapsaisin %30 etanol solusyonu içinde intravezikal olarak kullanılır⁶.

Günümüz Ürolojisinde Kapsaisin Kullanımı: Kapsaisin saf toz halde bulunup alkol ve salin içinde eritilerek kullanılır. Ülkemizde ticari formu yoktur. Ürolojide klinik kullanımda, ilk kez 1989 yılında Maggi ve ark. tarafından hipersensitif mesane sağaltımında intravezikal olarak uygulanmıştır⁷. Son on yıldır artan bir ilgi ile karşılanarak detrusör hiperrefleksisi, alt üriner sistemin hipersensitif bozukluklarında ve ağır mesane ağrısında kullanılmaktadır⁸.

Hayvan deneylerinde gösterilmiştir ki kapsaisin mesane mukozasındaki vaniloid reseptörlere bağlanarak unmyelinize C lifleri üzerine nörotoksik etki yapmaktadır⁹. Spinal kedilerde yapılan çalışmalarda ise spinal korda ağrı iletmekten ve ayrıca işeme refleksini başlatmaktan sorumlu C liflerinde kapsaisin iletiyi engellemektedir¹⁰. 1-2 mmol/l (0.3-0.6 gr/l) kapsaisin genel kabul görmüş detrusör hiperrefleksisindeki doz iken hipersensitif mesanede ise bu dozun 100 kat daha azı önerilmektedir¹¹. Ancak hipersensitif

mesane sağaltımındaki bu düşük dozun plasebo etkisinden daha fazla olmadığını ve de yeterli anestezi sağlandıktan sonra bu dozun artırılması gerekliliğini savunan yazarlar vardır¹². Kapsaisin postherpetik nöralji ve ağırlı diyabetik nöropatilerde topikal olarak 0.01-30.0 mmol/l doz aralığında kullanılmıştır^{13,14}. İntravezikal kullanımda işlem sırasındaki ağrı hala en önemli sorundur. Uygulama öncesi %2'lik lidokain solüsyonu instilasyonu işlemi kolaylaştırırsa da hastaların tümü için yeterli değildir. Dasgupta ve ark. bu neden ile intravezikal kapsaisin öncesi lokal anestezide lidokainin elektromotif ilaç uygulaması (electromotive drug administration-EMDA) tekniğini önermektedir¹¹. Bu ilacın diğer lokal yan etkileri ise 1-3 gün kadar sürebilen suprapubik ve üretral ağrı, yanma hissi, gross hematüri ve ürgensidir⁸. Afrika kökenli bir bitkinin (*euphorbia resinifera*) sütümsü özütünden elde edilen resiniferatoxin bir kapsaisin analogudur¹⁵. İntravezikal kullanımda kapsaisine göre daha az üretral ve suprapubik yanma hissine neden olması nedeni ile resiniferatoxin, hipersensitif bozukluklar ve interstisiyel sistit sağaltımında yeğlenmeye başlanmıştır. Ancak bu maddenin yararlılığını doğrulamak için daha fazla yayına gereksinim olduğu düşünülmektedir¹⁶.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda kapsaisin ve KAB'ın olası karsinogenitesinden söz edilmektedir¹⁷⁻²⁰. Karıştırıcı faktörlerin eleme edilmeden yapılan kontrollü çalışmada KAB'in mide kanseri riskini 17 kat artırdığı öne sürülmektedir²¹. Öte yandan fare akciğer kanserinde kapsaisinin inhibitör etki yaptığı bulunmuştur²². İnsan mesanesi üzerindeki uzun dönemdeki kanser yapıcı etkisi ise sadece Dasgupta ve ark.ın çalışmasında incelenmiş ve buna göre 5 yıllık izlemde intravezikal kapsaisinin güvenli bir sağaltım seçeneği olduğu ve üreteriyumda yol açtığı lokal enflamasyonun ise birkaç haftada geri dönüşüğü kanısına varılmıştır²³.

Dünya coğrafyasında tarihler boyu çeşitli kültürler tarafından tıbbi amaçlı kullanıla gelen kırmızı acı biberin öyküsü şimdilik burada noktalanmış gözükmektedir. Tıp sahnesinde ileride belki de kendisini yeni roller beklemektedir.

Teşekkür: Özel arşivindeki fotoğrafları kullanım için izin veren, sanatçı Harran Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Arkeoloji ve Sa-

nat Tarihi Bölümü Öğretim Üyesi, Yard. Doç. Dr. A. Cihat Kürkçüoğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Dasgupta P, Fowler CJ:** Chillies: From antiquity to urology. *Br J Urol* 80: 845-852, 1997
- 2- **Şeniz V:** Domates, Biber ve Patlıcan Yetiştiriciliği, 2. Bölüm: Biber Yetiştiriciliği, Tarımsal Araştırma ve Destekleme Matbaası, Yayın No: 26, Yalova, 128, 1992
- 3- **Larkcom J:** Chillies on trail. *The Garden* 120: 148-153, 1995
- 4- **Nadkarni AK:** The Indian Materia Medica. Bombay: Popular Prakashan, 268-269, 1982
- 5- **Demirhan A:** Mısır Çarşısı Drogları (Doktora Tezi), Servet Matbaası, İstanbul, 100, 1975
- 6- **Byrne DS, Das A, Sedor J, et al:** Effect of intravesical capsaicin and vehicle on bladder integrity in control and spinal cord injured rats. *J Urol* 159: 1074-1078, 1998
- 7- **Maggi CA, Barbanti G, Santicioli, et al:** Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 142: 150-155, 1989
- 8- **de Seze M, Wiart L, Ferriere JM, et al:** Instillation of capsaicin in urology: A review of the literature. *Eur Urol* 36: 267-277, 1999
- 9- **Maggi CA, Santicioli P, Borsini F, et al:** The role of capsaicin-sensitive innervation of the rat urinary bladder in the activation of the micturition reflex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 322: 276-83, 1986
- 10- **De Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al:** Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst suppl.*; 30: S71, 1990
- 11- **Dasgupta P, Fowler JC, Stephen R, et al:** Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before intravesical capsaicin. *J Urol* 159: 1857-1861, 1998
- 12- **Lazzeri M, Beneforti P, Benaim G, et al:** Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: A randomized placebo controlled study. *J Urol* 156: 947-952, 1996
- 13- **Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV, et al:** Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 17: 93-99, 1987
- 14- **Peter C, Watson N, Evans RJ, et al:** Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 33: 333-338, 1988
- 15- **Appendino G, Szallasi A:** Euphorbium: Modern research on its active principle, resiniferatoxin, revives an ancient medicine. *Life Sci* 60(10): 681-696, 1997
- 16- **Porru D, Cucchi A, Rovereto B:** Interstitial cystitis: Situation in Italy and development in the pathogenesis, diagnosis and treatment. *European Urology Today* 12(2) June: 4-5, 2001
- 17- **Diaz BAS, Madrigal BE, Calderon ME, et al:** Genotoxic effects produced by capsaicin in mouse during subchronic treatments. *Mutas Res* 345: 105-109, 1995
- 18- **Lawson T, Gannett P:** The mutagenicity of capsaicin and dihydrocapsaicin in V79 cells. *Cancer Lett* 48: 109-113, 1989
- 19- **Toth B, Gannett P:** Carcinogenicity of lifelong administration of capsaicin of hot pepper in mice. *In vivo* 6: 59-63, 1992
- 20- **Agrawal RC, Wiessler M, Hecker E, et al:** Tumor-promoting effect of chilli extract in BALB/c mice. *Int J Cancer* 38: 689-695, 1986
- 21- **Lopez CL, Hernandez AM, Dubrow R:** Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: A case control study. *Am J Epidemiol* 139: 263-271, 1994
- 22- **Jang JJ, Kim SH, Yun TK:** Inhibitory effect of capsaicin on mouse lung tumor development. *In vivo* 3: 49-53, 1989
- 23- **Dasgupta P, Chandiramani V, Parkinson MC, et al:** Treating the human bladder with capsaicin: Is it safe? *Eur Urol* 33: 28-31, 1998