

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KIRMIZIBİBER TÜKETİMİNİN ENERJİ HARCANMASI,
YAĞ OKSİDASYONU VE İŞTAH ÜZERİNE AKUT
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dyt. Elif TUNÇİL

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2018

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KIRMIZIBİBER TÜKETİMİNİN ENERJİ HARCANMASI, YAĞ
OKSİDASYONU VE İŞTAH ÜZERİNE AKUT ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dyt. Elif TUNÇİL

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU**

ANKARA

2018

ONAY SAYFASI**KIRMIZIBİBER TÜKETİMİNİN ENERJİ HARCANMASI, YAĞ
OKSİDASYONU VE İŞTAH ÜZERİNE AKUT ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ****Öğrenci: Elif TUNÇİL****Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU**

Bu tez çalışması 17.08.2018 tarihinde jürimiz tarafından “Diyetetik Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:*Prof. Dr. H.Tanju BESLER**Doğu Akdeniz Üniversitesi***Tez Danışmanı:***Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU**Hacettepe Üniversitesi***Üye:***Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU**Hacettepe Üniversitesi*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

04 Eylül 2018*Prof. Dr. Diclehan Orhan***Enstitü Müdürü**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

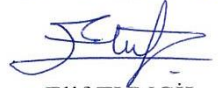
Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

06.09.2018


Elif TUNÇİL

¹ “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metodların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fisunoğlu danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Dyt. Elif TUNÇİL

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında kendime güvenimin ve bilgi birikiminin artmasında çok büyük payı olan danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU'na,

Tezimi itinayla inceleyen, önerileri ve görüşleri ile katkı sağlayan sayın jüriye,

İstatistik ile ilgili bilgi ve görüşlerini paylaşmada her zaman kapısı açık olan Sayın Prof. Dr. Reha ALPAR'a ve istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Ayhan PARMAKSIZ ve Arş. Gör. Dr. Mutlu UMAROĞLU'na,

İndirekt kalorimetrimin kullanımı ve kalibrasyonu ile ilgili her türlü bilgiyi ve desteği sağlayan Sayın Mithat EMRİ'ye,

Çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan, büyük bir sabırla çalışmaya uyum gösteren tüm katılımcılara,

En umutsuzluğa kapıldığım anlarda bile bana inanan, güç veren sayın hocalarıma ve sevgili arkadaşlarıma,

En büyük sabrı ve emeği gösteren, perde arkasındaki gizli kahramanlar olan sevgili fedakar aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elif TUNÇİL

ÖZET

Tunçil, E., Kırmızıbiber Tüketiminin Enerji Harcanması, Yağ Oksidasyonu ve İştah Üzerine Akut Etkilerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2018. Bu çalışmanın amacı tek öğüne farklı dozlardaki kırmızıbiber eklenmesiyle enerji harcanması, yağ oksidasyonu ve iştahta meydana gelen akut etkileri gözlemlemektir. Çalışma 18-50 yaş aralığında, sağlıklı gönüllü 12 erkeğin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Gönüllüler; aralarında en az bir hafta arınma periyodu olan tek kör, randomize, çapraz geçişli 3 ziyaret gerçekleştirmiştir. Gönüllülere her ziyarette 0 g, 1g veya 10 g kırmızıbiber içeren öğle öğünü verilmiştir. Öğünden önce ve öğünden sonraki 0., 15., 30., 45., 60., 75. ve 90. dakikalarda gönüllülerin vital bulguları ve iştah parametreleri ölçülmüştür. Öğünden önce ve öğünden sonraki 15., 45., 75. ve 105. dakikalarda indirekt kalorimetrede ile yapılan ölçümlerle gönüllülerin enerji harcanması, yağ oksidasyonu ve solunum katsayısı verileri elde edilmiştir. Enerji harcanması hem 1 g hem de 10 g kırmızıbiber tüketimiyle 105. dk'ya kadar yapılan tüm ölçümlerde 0 g'a kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 0 g'a kıyasla yalnızca 10 g kırmızıbiber tüketimiyle tokluk skorları artmış ($p=0,004$) ve prospektif besin tüketim isteği skorları azalmıştır ($p=0,003$). Sistolik kan basıncı 0 g'a kıyasla 1 g kırmızıbiber tüketiminde 15. dk ($p=0,043$), 30. dk ($p=0,041$) ve 75.dk'da ($p=0,021$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak artarken 10 g kırmızıbiberde 0. dk ($p=0,037$), 60. dk ($p=0,045$) ve 75. dk'da ($p=0,025$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır. Vücut sıcaklığında 0 g'a kıyasla hem 1 g hem de 10 g kırmızıbiber tüketiminde 15. ve 30. dk'da istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Vücut iç sıcaklığı 0 g'a kıyasla 10 g kırmızıbiber tüketiminde 90. dk'ya kadar tüm ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunurken 1g kırmızıbiber tüketiminde sadece 15. ve 30. dakikalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Yağ oksidasyonu, solunum katsayısı, nabız ve diastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$). Farklı dozlardaki kırmızıbiber tüketiminin enerji harcanması ve iştahı etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: kapsaisinoidler, kapsaisin, terapötik, obezite

ABSTRACT

Tuncil, E., Determination of Acute Effects of Red Pepper Consumption on Energy Expenditure, Fat Oxidation and Appetite, Hacettepe University Graduate School of Health Science, Master of Science Thesis in Dietetic Programme, Ankara, 2018. The aim of this study was to observe the acute effects of red pepper on energy expenditure, fat oxidation and appetite in different doses added to a single meal. The study was conducted on 12 healthy male volunteers aged between 18-50 years old. Volunteers participated in three single-blind, randomized and crossover visits with at least one week washout period between them. Volunteers received test meal with 0 g (control), 1 g or 10 g of red pepper on each visit in a randomized order. Preprandial (baseline) and postprandial (t = 0, 15, 30, 45, 60, 75 and 90 min) vital signs and appetite parameters were recorded. The data of energy expenditure, fat oxidation and respiratory quotient were obtained by measurements made with indirect calorimetry before (baseline) and after intervention at the 15, 45, 75 and 105 min. Energy expenditure were found to be significantly higher in all measurements made up to 105 min with both 1 g and 10 g red pepper consumption ($p < 0.05$). Only 10 g red pepper consumption significantly increased satiety scores ($p = 0.003$) and significantly reduced prospective food consumption scores ($p = 0.003$) compared to the control. Systolic blood pressure was significantly increased with 1 g red pepper at 15 min ($p = 0.043$), 30 min ($p = 0.041$) and 75 min ($p = 0.021$), while it was significantly increased with 10 g red pepper immediately after meal ($p = 0.037$), at 60 min ($p = 0.045$) and 75 min ($p = 0.025$). There was a significant increase in skin temperature between 15 to 30 min with both 1 g and 10 g red pepper ($p < 0.05$). Core body temperature was significantly higher at all measurements up to 90 min with 10 g red pepper consumption compared to control, on the other hand, there was a significant increase only at 15 and 30 with 1 g pepper consumption ($p < 0.05$). There was no significant change in fat oxidation, respiratory quotient, pulse or diastolic blood pressure values ($p > 0.05$). It is concluded that different doses of red pepper may affect energy expenditure and appetite.

Key Words: capsaicinoids, capsaicin, therapeutic, obesity

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLOLAR	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kırmızıbiberin Tarihçesi	4
2.2. Ülkemizde Kırmızıbiberin Yeri ve Önemi	4
2.3. Kırmızıbiberin Besin İçeriği	5
2.4. Kırmızıbiberin Aktif Bileşenleri	6
2.4.1. Kapsaisinoidler	6
2.4.2. Kapsinoidler	9
2.5. Kırmızıbiberin Hastalıklara Özgü Etki Mekanizmaları ve Olası Terapötik Etkileri	9
2.5.1. Kırmızıbiberin Aktif Bileşenlerinin Genel Etki Mekanizmaları	11
2.5.2. Kırmızıbiberin Obezitede Rol Aldığı Olası Mekanizmalar	12
2.5.3. Kırmızıbiberin Ağrı Duyusunda Rol Aldığı Olası Mekanizmalar	20

2.5.4. Kırmızıbiberin Diyabette Rol Aldığı Olası Mekanizmalar	22
2.5.5. Kırmızıbiberin Kardiyovasküler Sistemde Rol Aldığı Olası Mekanizmalar	23
2.5.6. Kırmızıbiberin Gastrointestinal Sistemde Rol Aldığı Olası Mekanizmalar	26
2.5.7. Kırmızıbiberin Kanserde Rol Aldığı Olası Mekanizmalar	28
2.6. Metabolizması ve Biyoyararlılığı	29
2.7. Kapsaisinoidlerin Diğer Besinlerle Etkileşimleri	30
2.8. Kırmızıbiber – İlaç etkileşimi	32
2.9. Yan Etkiler	33
2.10. Toksisite	35
3. BİREYLER VE YÖNTEM	37
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	37
3.2. Araştırmanın Genel Planı	38
3.3. Test Ürününün ve Dozunun Seçimi	40
3.4. Verilerin Toplanması	42
3.4.1. Antropometrik Ölçümler ve Çalışma Anketi	42
3.4.2. İştahın Değerlendirilmesi	43
3.4.3. Enerji Harcanması, Yağ Oksidasyonu ve Solunum Katsayısı	43
3.4.4. Vital Bulgular	44
3.5. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	46
4.1. Bireylerin Genel Profili	46
4.2. Kırmızıbiberin İştah Parametrelerine Etkisi	51
4.3. Kırmızıbiberin Enerji Harcanmasına Etkisi	58
4.4. Kırmızıbiberin Yağ Oksidasyonuna Etkisi	59

4.5. Kırmızıbiberin Solunum Katsayısına Etkisi	61
4.6. Kırmızıbiberin Vital Bulgulara Etkisi	62
4.7. Kırmızıbiberin Yan Etkileri	71
5. TARTIŞMA	72
5.1. Bireylerin Genel Özelliklerine Göre Değerlendirme	72
5.2. İştahın Değerlendirilmesi	73
5.3. Enerji Harcanmasının Değerlendirilmesi	75
5.4. Yağ Oksidasyonunun Değerlendirilmesi	78
5.5. Solunum Katsayısının Değerlendirilmesi	79
5.6. Diyetin Termik Etkisi	80
5.7. Nabız ve Tansiyonun Değerlendirilmesi	81
5.8. Yan Etkiler	81
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	83
6.1. Sonuçlar	83
6.2. Öneriler	86
7. KAYNAKLAR	90
8. EKLER	
EK 1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	
EK 2: Randomizasyon Listesi	
EK 3: Öğünlerde Verilen Kahvaltılık Gevrek ve Mercimek Köftesi Porsiyonları	
EK 4: Öğünlerin Besin İçeriği ve Farklı Dozlardaki Öğle Öğünlerinin Resimleri	
EK 5: Kırmızıbiber Çeşitlerinin Kapsaisin Analizi Sonuçları	
EK 6: Çalışmada Kullanılan Anket ve Formlar	
EK 7: Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µg	Mikrogram
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
C.	<i>Capsicum</i>
Ca⁺²	Kalsiyum
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>)
CHO	Karbonhidrat
CO₂	Karbondioksit
dk	Dakika
DMH	Dinlenme Metabolizma Hızı
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü (<i>World Health Organization</i>)
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
g	Gram
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1 (<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>)
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (<i>High Density Lipoprotein</i>)
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
İBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
LD₅₀	Ortalama Öldürücü Doz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
LXRα	Karaciğer X Reseptörü α (<i>Liver X Receptor α</i>)
mg	Miligram
mm	Milimetre
mM	Milimolar
NF-κB	Nükleer Faktör kappa B
O₂	Oksijen
OR	Tahmini Rölatif Risk (<i>Odds Ratio</i>)
PAL	Fiziksel Aktivite Katsayısı (<i>Physical Activity Level</i>)
P-gp	P-glikoprotein

PPAR	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör
RQ	Solunum Katsayısı (<i>Respiratory Quotient</i>)
SD	Standart Sapma
SHU	Scoville Acılık Birimi (<i>Scovilles Heat Units</i>)
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
TRPV	Transituvar Reseptör Potansiyel Vanilloid
UCP	Eşleşme Bozucu Proteinler (<i>Uncoupling Protein</i>)
VAS	Vizüel Analog Skala
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (<i>Very Low Density Lipoprotein</i>)
$\bar{x}$	Ortalama



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Kırmızıbiberin renk bileşenleri.	6
2.2. Kapsaisinın çeşitli fizyolojik etkilerinin özeti.	10
2.3. Kapsaisinoidlerin ve kapsinoidlerin TRPV1'in tetiklediği β -adrenoreseptörler aracılığı ile enerji harcanmasını artırması.	14
2.4. Kapsaisinın olası hipokolesterolemik özelliğiyle anti-litojenik etki gösterme mekanizması.	25
2.5. Kemirgen ve insan karaciğerinde kapsaisin metabolitlerini gösteren diyagram.	30
3.1. Çalışma Akış Şeması.	42
4.1. İştah açıcı olduğu düşünülen baharatlar.	48
4.2. Kırmızıbiberin kullanım amaçları.	51
4.3. Açlık, tokluk ve yeme dürtüsündeki ortalama VAS değerleri.	54
4.4. Farklı tatlardaki besinleri tüketme isteğindeki ortalama VAS değerleri.	55
4.5. Kırmızıbiber dozuna göre DMH (kkal) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	59
4.6. Kırmızıbiber dozuna göre yağ oksidasyonu (g/dk) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	61
4.7. Kırmızıbiber dozuna göre RQ değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	62
4.8. Kırmızıbiber dozuna göre nabız değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	65
4.9. Kırmızıbiber dozuna göre sistolik kan basıncı (mmHg) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	66
4.10. Kırmızıbiber dozuna göre diastolik kan basıncı (mmHg) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	67
4.11. Kırmızıbiber dozuna göre vücut sıcaklığı (°C) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	69
4.12. Kırmızıbiber dozuna göre vücut iç sıcaklığı (°C) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.	70

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. 100 g taze ve kuru kırmızıbiberin makro ve mikro besin ögeleri.	5
2.2. Kapsaisinoidler.	7
3.1. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri.	37
4.1. Bireylerin yaş ve antropometrik ölçümleri.	46
4.2. Bireylerin fiziksel aktivite katsayıları ve günlük enerji gereksinimleri.	46
4.3. Bireylerin ikamet ettikleri ve memleketlerinin bulunduğu bölgeler.	47
4.4. Baharatlarla ilgili genel bilgi ve tutumlar.	48
4.5. Bireylerin kırmızıbiberle ilgili alışkanlıkları ve tutumları.	50
4.6. Kırmızıbiber dozuna göre iştah parametrelerinin VAS skorlarında (mm) zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	52
4.7. İştah parametrelerinin AUC değerlerinin dozlara göre medyanları.	56
4.8. DMH'nın (kkal) dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.	58
4.9. Kırmızıbiber dozuna göre DMH (kkal) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	59
4.10. Yağ oksidasyonunun (g/dk) dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.	60
4.11. Kırmızıbiber dozuna göre yağ oksidasyonu (g/dk) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	60
4.12. Solunum katsayısının dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.	61
4.13. Kırmızıbiber dozuna göre solunum katsayısı değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	62
4.14. Vital bulguların dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.	63
4.15. Kırmızıbiber dozuna göre nabız değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	64
4.16. Kırmızıbiber dozuna göre sistolik kan basıncı (mmHg) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	66
4.17. Kırmızıbiber dozuna göre diastolik kan basıncı (mmHg) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	67
4.18. Kırmızıbiber dozuna göre vücut sıcaklığı (°C) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	68
4.19. Kırmızıbiber dozuna göre vücut iç sıcaklığı (°C) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.	70

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Kırmızıbiber, patlıcangiller familyasına aittir. Çoğunlukla *Capsicum* (*C.*) *annuum* L, *C. frutescens* L., *C. minimum* Mill. olmak üzere üç tür kırmızıbiber bulunmaktadır. En yaygın türler *C. annum* ve *C. frutescens*'dir. *C. annum* "İspanyol Biberi" ya da "Paprika", *C. frutescens* ise "Çili" olarak adlandırılmaktadır. *C. frutescens* türü, *C. annum* türüne göre daha acıdır. Ülkemizde çoğunlukla *C. annum* türü üretilmektedir (1).

Kırmızıbiberin kalite kriterini oluşturan iki önemli etken vardır. Bunlar renk ve acılıktır. Kırmızıbibere rengini karotenoidler vermektedir (1). Kırmızıbiberin terapötik etkinliğini sağlayan aktif bileşenlerinin acılık maddelerinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Kırmızıbiberdeki acılık bileşenleri "kapsaisinoidler" genel başlığı altında toplanmaktadır. Farklı kırmızıbiber türlerinde 0.22 - 20 mg/g kapsaisinoid bulunmaktadır. Kırmızıbiberde en çok bulunan kapsaisinoid türü "kapsaisin"dir. (2, 3).

Aktif bileşenlerinin rol oynadığı çeşitli mekanizmalar aracılığı ile kırmızıbiberin gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve termoregülatör sistem üzerinde etki gösterebileceği bildirilmektedir (3). Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin kardiyoprotektif, antikanser, gastrointestinal fayda, ağrı duyusunda azalma, antimikrobiyal etki gibi pek çok terapötik özellik gösterebileceği belirtilmektedir. Bu terapötik etkilerden biri de obezitedir (4-7).

Şişmanlık ve obezite, dünyada prevalansı hızla artan bir sağlık sorunu olarak tehdit oluşturmaktadır. Obezitenin en önemli nedeni, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengesizliktir. Ağırlık kaybı için negatif enerji dengesi gereklidir. Negatif enerji dengesinin oluşturulabilmesi için temel olarak enerji alımının azaltılması ve enerji harcanmasının artırılması gerekmektedir (8, 9). Bazı besin öğelerinin ve fonksiyonel besinlerin enerji alımını ve enerji harcanmasını etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır (10). Kırmızıbiber, bu besinlerden biridir. Kırmızıbiberin hem duyuşal hem de metabolik etkileri ile ağırlık denetiminde katkıda bulunabileceği üzerinde

durulmaktadır (11, 12). Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin uzun süreli kullanımının iskelet kaslarının kütlesinde kayda değer bir değişiklik olmaksızın vücut yağlarında belirgin bir azalışa yol açabileceği bildirilmiştir (13). Obeziteye etkisini araştıran çalışmalarda, kırmızıbiberin genel olarak termogeneze, enerji harcanmasına, adipoz dokudaki değişime (özellikle kahverengi adipoz dokuda), substrat oksidasyonuna ve iştaha etkilerine değinilmektedir (14-17). Kırmızıbiberin enerji harcanmasındaki etkilerinde olası 2 mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar; sempatik sinir sistemini aktive etmesi ve termogenezi artırmasıdır. Enerji alımı üzerine etkilerinde ise olası 3 yolun öne çıktığı görülmektedir. Bunlar; mide ve ince bağırsaktan salınan iştahla ilgili hormonları etkilemesi, sempatik sinir sistemini uyarıp katekolamin salınımını artırması ve besin seçimini etkilemesidir (18). Acı baharatların özellikle değişmiş / azalmış tat ve koku algısı olan bireylerde besin alımını stimule edebileceği düşünülmektedir. Diğer yandan, fazla tüketildiğinde besin bileşenlerinin alımını bastıran etkiye sahip olabilmektedir. Kırmızıbiber tüketimi ile özellikle tuzlu ve yağlı besin alımının azalabildiği bildirilmiştir (19). Ayrıca obezitenin önlenmesi için gerekli olan enerji kısıtlamasıyla vücutta direnç olarak gelişen enerji harcanmasının azalması ve iştahın artması durumunun kırmızıbiber tüketimiyle regüle edilebildiği belirtilmiştir (20-22).

Obezitede pozitif enerji dengesini 50 kkal/gün azaltan bir müdahalenin 1 ila 2 yıl içerisinde klinik olarak önemli ölçüde ağırlık kaybına neden olabileceği ve nüfusun yaklaşık %90'ında ağırlık artışını dengeleyebileceği düşünülmektedir (23). Yapılan bir meta analizde, günlük en az 2 mg kapsaisinoid tüketiminin enerji alımını 74 kkal azaltabileceği rapor edilmiştir ($p<0.001$) (18). Kırmızıbiberin enerji harcanmasına etkisinin araştırıldığı bir meta analizde de enerji harcanmasında 58,6 kkal artış saptanmıştır ($p=0,03$) (17). İnsan çalışmalarındaki çoğu çalışma kısa dönemli olduğu için, kırmızıbiberin enerji metabolizmasına etkisinin uzun dönemde sürdürülebilirliği bilinmemektedir (18).

Kırmızıbiber tüketim miktarının yüksek olduğu ve düşük olduğu pek çok ülkede kırmızıbiberin obeziteye karşı terapötik etkinliği insanlarla yapılan çalışmalarda araştırılmıştır (24-30). Diğer yandan, uzun süre yüksek doz kullanımının kırmızıbiberin etkinliğine karşı duyarsızlaşmaya yol açabileceği, bu sebeple de

kırmızıbiberin etkinliğinin ülkelerin kırmızıbiber tüketim alışkanlığına göre değişebileceği düşünülmektedir (31).

Ülkemizde en sık tüketilen baharatlardan biri kırmızıbiberdir (32, 33). Buna rağmen kırmızıbiberin terapötik etkilerinin araştırıldığı insan çalışmaları ülkemizde yetersizdir ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Türkiye’de daha önce kırmızıbiber ile yapılan insan çalışmaları incelenildiğinde, Canter Arıkan (34) tarafından gerçekleştirilen çalışmada 30 erkek 3 gruba ayrılarak 0 g, 5 g ve 10 g kırmızıbiber içeren standart öğle yemeği tüketirilmişdir. Çalışmanın sonuçlarına göre nitrik oksit ve iştahta önemli bir rolü olan leptin değerlerinde istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır. Isleem (35) tarafından yapılan çalışmada 10 erkeğe aralarında bir hafta arınma periyodu bulunan kontrol veya 1 g kırmızıbiber içeren kahvaltı verilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre enerji alımında ve açlık derecesinde kontrole kıyasla istatistiksel açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Gerçekleştirilen bu yüksek lisans tez çalışması, Türkiye’de kırmızıbiberin enerji harcanması ve yağ oksidasyonuna etkisini araştıran ilk araştırma ve kullanılacak kırmızıbiberin esas aktif bileşeni olan kapsaisin miktarını vererek literatürdeki diğer dozlarla karşılaştırma olanağı veren bir çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca kırmızıbiberin farklı dozlarda verilerek hem bireylerin bir öğünde tüketmeye alışkın olduğu dozun (1 g) hem de alışkın olmadıkları dozun (10 g) incelenebilmesine olanak sağlamaktadır.

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Bu çalışmanın amacı kırmızıbiber tüketiminin sık olduğu Türkiye’de belirli dozlardaki kırmızıbiberin baharat olarak tek öğüne eklenmesi ile enerji metabolizması, yağ oksidasyonu ve iştah üzerindeki akut etkilerini incelemektir.

Hipotezler:

- I. Kırmızıbiber tüketimi, enerji harcanmasını ve yağ oksidasyonunu artırabilir.
- II. Kırmızıbiber, iştahı baskılayabilir.
- III. Doz arttıkça etkinin anlamlılığı artış gösterebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırmızıbiberin Tarihçesi

Aztek yazıtlarında kırmızıbiberin yaklaşık 7000 yıl önce Meksika’da üretildiği bilgisi yer almaktadır (36). Amerika’nın keşfinden sonra Kristof Kolomb’un biberi Avrupa’ya getirmesi ile biber diğer kıtalarda da tanınmış ve yaygınlaşmıştır. Kırmızıbiber; İspanya’da 1493’de, İngiltere’de 1548’de ve Orta Avrupa’da 1585’de tüketilmeye başlanmıştır. Güneydoğu Asya’da ise 17. yüzyılda Portekizliler vasıtası ile tanınmıştır (37). Ülkemize ise 16. yüzyılda Orta Avrupa üzerinden ilk olarak İstanbul’a getirilip oradan da diğer bölgelerimize yayıldığı belirtilmiştir. Başka bir görüşe göre ise, ilk görüşün aksine, Orta Amerika’dan Portekizliler tarafından Hindistan’a getirilen kırmızıbiberin Arap Yarımadası’ndan Bağdat ve Antakya üzerinden İstanbul’a ulaştığı ve oradan da Orta Avrupa’ya geçtiği yönündedir (1).

2.2. Ülkemizde Kırmızıbiberin Yeri ve Önemi

Kırmızıbiber genel olarak Güneydoğu Anadolu, Ege, Akdeniz ve Marmara bölgelerinde yetiştirilse de Türkiye genelinde tarımının yapılmasına uygundur. Genellikle kuzeyde yetiştirilen kırmızıbiberler tatlı, güneyde yetiştirilenler acıdır. Kırmızıbiber tarımının yaygın olarak yapıldığı iller arasında Kahramanmaraş, Şanlıurfa, Gaziantep, Bursa ve Hatay yer almaktadır. Ülkemizde çoğunlukla *C. annuum* türü kırmızıbiber yetiştirilmektedir (1, 37).

Yıllık yaklaşık 900.000 tonluk üretimle dünya biber üretiminin %10’unu Türkiye sağlamaktadır ve biber üretiminde dünyada üçüncü sırada yer almaktadır. Özellikle Kahramanmaraş’ta üretilen kırmızıbiber, Türkiye’deki iç talebi karşılamanın yanı sıra ihracatta önemli bir gelir kaynağı sağlamaktadır (1).

Kırmızıbiber lezzet ve hoş koku sağlamak amacıyla genellikle baharat olarak kullanılmaktadır. Kırmızıbiberin baharat olarak tüketim miktarı ülkelerin beslenme alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. Kırmızıbiberin yoğun olarak tüketildiği Kore’de, Hindistan’da, Tayland’da ve Meksika’da günde kişi başı sırasıyla 7g, 2,5 g, 5 g ve 20 g kırmızıbiber tüketilirken Amerika ve Avrupa’da tüketim daha azdır (3, 25). Türkiye’de baharat olarak kullanılan kırmızıbiberin tüketim miktarı

belirtilmemiş olmakla beraber, baharat kullanımını sorgulayan çalışmalarda kırmızıbiber en sık kullanılan baharatlar arasında geçmektedir (32, 33). Kırmızıbiberin baharat olarak kullanımının yanı sıra sanayi hammaddesi olarak acı sos, hazır çorba, konserve, salça, işlenmiş et ürünleri gibi ürünlerde sıklıkla kullanılmaktadır (37).

2.3. Kırmızıbiberin Besin İçeriği

Kırmızıbiberin içeriğinde çeşitli vitaminler, mineraller ve aromatik bileşikler yer almaktadır. Taze ve kuru kırmızıbiberde bulunan besin ögeleri ve miktarları Tablo 2.1 verilmiştir (1).

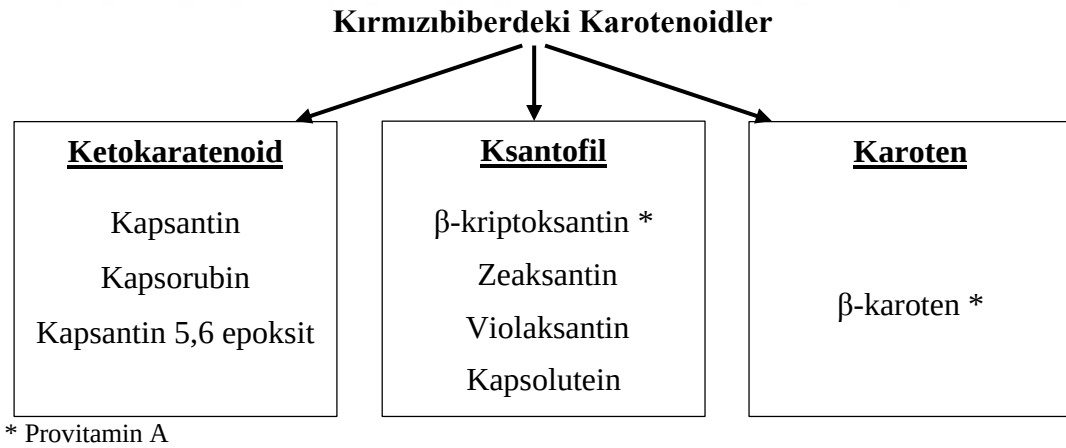
Tablo.2.1. 100 g taze ve kuru kırmızıbiberin makro ve mikro besin ögeleri (1).

İçerik	Taze Kırmızıbiber (100 g)	Kuru Kırmızıbiber (100 g)
	Miktar	Miktar
Protein	2 g	13,8 g
Yağ	0,8 g	6,2 g
Karbonhidrat	9,5 g	31,6 g
β -karoten	4,77 mg	4,91 mg
Tiamin	0,09 mg	0,6 mg
Riboflavin	0,12 mg	1,36 mg
Niasin	0,4 mg	15,3 mg
Su	86,9 g	7,9 g
Lif	1,7 g	30,2 g
Demir	0,9 mg	0,23 mg
Fosfor	47 mg	0,3 mg
Kalsiyum	11 mg	0,2 mg
Potasyum	3,74 mg	2,4 mg
Askorbik asit	86 mg	58,8 mg

Kurutma yöntemi, kırmızıbiberin besin içeriği ve hijyeni açısından önem taşımaktadır. Aynı kalitede ürün üretimi, yalnızca özel kurutucular vasıtasıyla sağlanabilmektedir. Güneşte kurutma yönteminde ise istenmeyen renk değişimleri, vitamin değerlerinde kayıp ve mikrobiyal açıdan bozulmalar baş göstermektedir.

Kırmızıbiberdeki A ve C vitaminlerinde pişirme ile yalnızca 1/3'lük bir kayıp olurken kurutma ile bu vitaminler tamamen kaybolabilmektedir (1, 36).

Renk ve acılık, kırmızıbiberin kalite kriterini oluşturan en önemli etkenlerdir. Kırmızıbiberde renk veren karotenoidler Şekil 2.1'de verilmiştir. Karotenoidlerin içerdiği konjuge çift bağ sayısı ile biberdeki kırmızılığın artışı doğru orantılıdır. Kırmızı renk maddeleri kapsantin ve kapsorubindir. Kırmızıbiberdeki karotenoidlerin %70-80'i kapsantin ve kapsorubindir. Diğer karotenoidler ise bibere sarı veya turuncu renk vermektedir. Kırmızıbiberde en çok bulunan karotenoid çeşidi olan kapsantin, oksidasyona duyarlılığı en az olan renk maddesidir (1). Kırmızıbiberde renk vermenin yanı sıra bazı karotenoidler provitamin A özelliği taşımaktadır. Karotenoidler antioksidan özelliği nedeniyle terapötik etkinlik sergilemektedir. Fakat, kırmızıbiberin sağlıkla ilişkili etkilerini araştıran çalışmalarda karotenoidlerin üzerinde durulmamaktadır. Yapılan çalışmalarda kırmızıbiberin terapötik etkinliğini sağlayan aktif bileşenlerinin acılık maddelerinden kaynaklandığı gösterilmiş ve günümüzde yapılan araştırmalarda kırmızıbiberden ziyade bu aktif bileşenler üzerinde yoğunlaşmıştır (2).



Şekil 2.1. Kırmızıbiberin renk bileşenleri (1, 2).

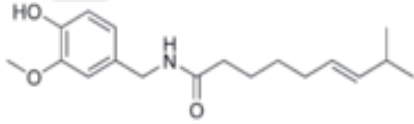
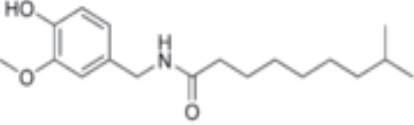
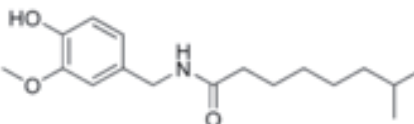
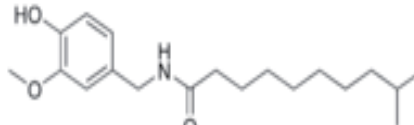
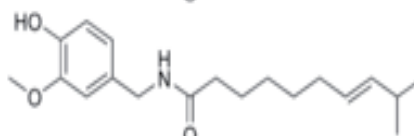
2.4. Kırmızıbiberin Aktif Bileşenleri

2.4.1. Kapsaisinoidler

Kırmızıbiberdeki acı tattan sorumlu olan ve temas ettiği dokuda yanma hissine yol açan tahriş edici maddeler, kapsaisinoid genel başlığı altında toplanmaktadır (38).

Kapsaisinoidler kırmızıbiberde bulunma miktarlarına göre majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Majör kapsaisinoidler kapsaisin ve dihidrokapsaisin olarak geçmektedir. Minör kapsaisinoidler ise nordihidrocapsaisin, homokapsaisin ve homodihidrocapsaisin'dir. Majör kapsaisinoidlerin tat ve sinirlere olan etkisi, minör kapsaisinoidlerin etkisinin iki katıdır. Kırmızıbiberde bulunan başlıca kapsaisinoidlerin acılık düzeyleri ve kimyasal formülleri Tablo 2.2'de verilmiştir. Kırmızıbiberde en çok bulunan ve en önemli acılık maddesi olan bileşen "kapsaisin"dir. Kırmızıbiberin terapötik etkinliğini araştıran çalışmalarda genellikle kapsaisin üzerinde durulmaktadır (2, 3, 14).

Tablo 2.2. Kapsaisinoidler (3).

Kapsaisinoid	Bağıl Oran	SHU	Kimyasal Formül
Kapsaisin *	%69	16×10^6	
Dihidrocapsaisin *	%22	15×10^6	
Norhidrokapsaisin	%7	91×10^5	
Homodihidrocapsaisin	%1	86×10^5	
Homokapsaisin	%1	86×10^5	

* Majör kapsaisinoidler.

Kapsaisin (8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), vanilamine dallı zincirli yağ asidi eklenmesiyle oluşmaktadır. Kırmızıbiberin çekirdeklerini tutan plasental dokuda ve iç membranlarda bol miktarda kapsaisin bulunurken diğer etli kısımlarda az miktarda bulunmaktadır. Çekirdekler kapsaisin içermez; fakat çekirdeklerin tutunduğu beyaz sünger doku, en yüksek kapsaisin içeriğine sahip olan yerdir (38).

Kapsaisin bileşeni ilk defa 1816'da izole edilmiştir. 1930'da ise ilk kez sentezlenmiştir. Saf kapsaisin hidrofobik, renksiz ve kokusuz bir bileşiktir. Depolama, dondurma ve pişirme işlemlerinde kapsaisinin orijinal potansiyelini kaybetmediği belirtilmiştir (3). Diğer yandan, ev ortamında pişirme yönteminde ısının (10 dk kaynatma, 20 dk kaynatma ve 10 dk yüksek basınçta pişirme) ve pH değişiminin (6.2 pH - 5.2 pH) baharat haldeki kırmızıbiberin kapsaisin içeriğine etkisinin incelendiği bir çalışmada kapsaisinin pH değişiminden etkilenmediği fakat ısı ile işlemle (özellikle yüksek basınçla pişirme yöntemiyle) kapsaisin konsantrasyonunun %18 – 36 azaldığı rapor edilmiştir (39). Isıl işlem ile kapsaisin konsantrasyonunda kayıp oluşabilse de bu durumun kapsaisinin terapötik etkinliğini sergilemesini etkilemeyebileceği rapor edilmiştir. Manjunatha ve Srinivasan (40) tarafından sıçanlarla yapılan bir çalışmada, ısı ile işlem uygulanmamış kırmızıbiber veya yüksek basınçla pişirilmiş kırmızıbiber verilerek kırmızıbiberin hipolipidemik ve antioksidan etkileri incelenmiştir. Isıl işlem uygulanmış kırmızıbiber, ısı nedeniyle oluşan kapsaisin kaybına rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı olarak hipolipidemik ve antioksidan etki sergileyebilmiştir.

Kırmızıbiberin acılığını belirlemede yararlanılan ilk ölçek 1912 yılında Wilbur Scoville tarafından geliştirilen ve subjektif bir test olan Scoville Acılık Ölçeği'dir. Testin uygulanışında organoleptik değerlendirme metodu kullanılmaktadır (41). Bu subjektif test, acı tat yoğunluğunu kayıt eden beş eğitimli bireyden oluşan bir panelle gerçekleştirilir. Numuneler acılık saptanmayana kadar seyreltilir ve seyreltme miktarı Scoville Acılık Birimi (SHU) olarak ifade edilir (20). 300 - 600 SHU hafif acılığın göstergesi iken en acı biberler 200.000 - 350.000 SHU değerindedir. Saf kapsaisin 16×10^6 SHU ve saf dihidrokapsaisin 15×10^6 SHU acılığa sahiptir (2, 36).

Kırmızıbiberin acılığını belirlemede kullanılan objektif yöntem ise kapsaisin ve kapsaisinoidlerin miktarlarının belirlenmesidir. Miktar belirlemede kullanılan en yaygın yöntem ise kromatografik yöntemlerdir. Bu hususta özellikle yüksek basınçlı sıvı kromatografisinden (HPLC) faydalanılmaktadır. HPLC ile çok küçük partiküller bile ısıya maruz kalmadan ayrışabilmektedir (3, 42, 43). Kırmızıbiberin içerdiği kapsaisinoid miktarı, o biberin türünü belirlemede kullanılabilecek önemli bir ölçüttür. Kapsaisinoid içeriği %0.4 ve üzeri olanlar "çili" (*C. frutescens*), daha az içerenler ise "kapsikum" (*C. annuum*) olarak adlandırılmıştır (2). Kırmızıbiber türlerine göre

kapsaisinoid miktarı 0.22 – 20 mg/g aralığında değişmektedir (3). Türlerin içeriğindeki kapsaisinoid miktarı farklılık göstermesine rağmen türlerdeki kapsaisin ve dihidrokapsaisin oranları bellidir. *C. annuum* türünde 1/1 ve *C. frutescens* türünde 2/1 oranında kapsaisin / dihidrokapsaisin bulunmaktadır ve *C. frutescens* türü daha acıdır (1, 2). Biberlerin boyutları göz önüne alındığında küçük olanların çoğunlukla daha acı olduğu belirtilmektedir (36).

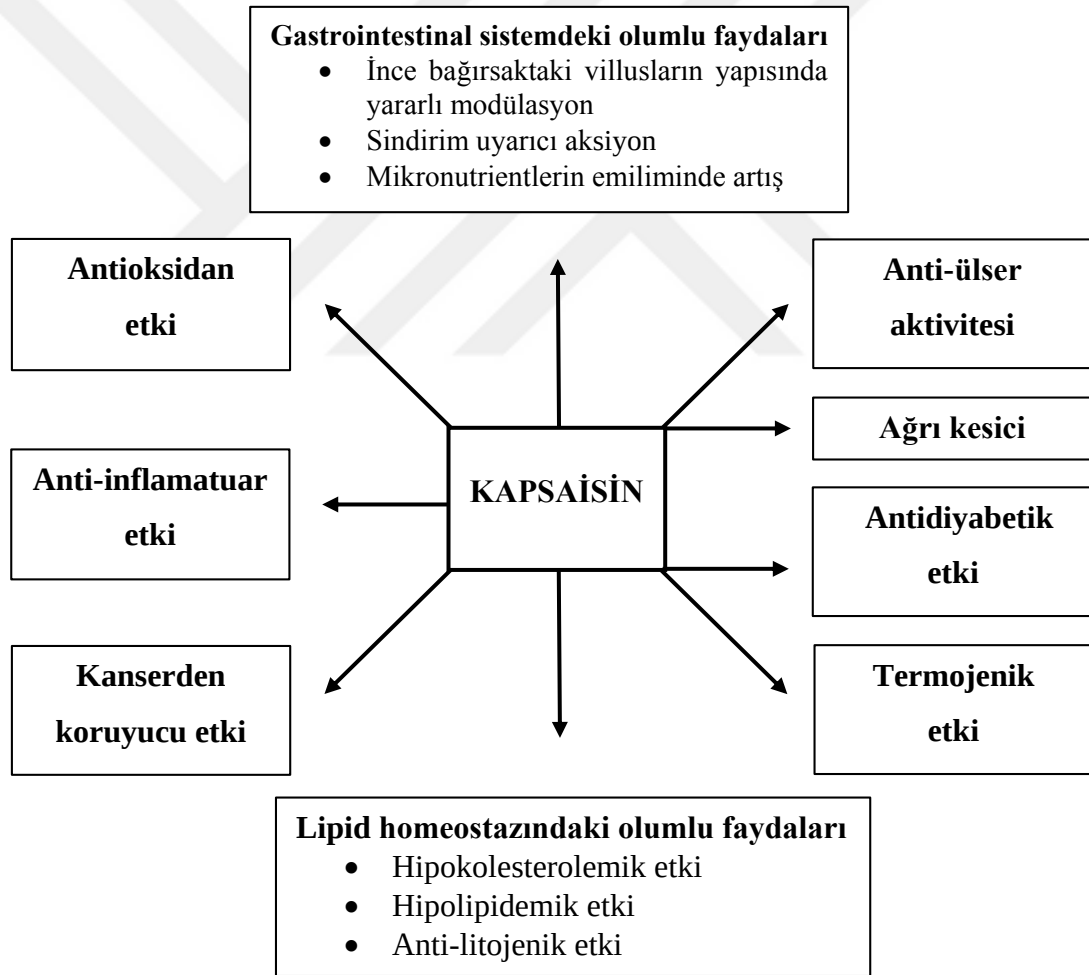
2.4.2. Kapsinoidler

Kapsinoidler zirai yöntemlerle acı biberden türetilen “CH-19 Sweet” kùltivarında (mutant tür) bulunan aktif bileşenlerdir. Kapsaisinden daha az acı olan kapsaisin analoglarıdır. Terapötik olarak kapsaisinler gibi etkinlik gösterirler ama daha az acı oldukları için daha kolay tolere edilebilmektedir. Kapsinoidler yapısal olarak kapsaisine benzerler fakat merkez bağda peptit bağı yerine ester bağı içerirler. Ester bağı içerdikleri için gastrointestinal yolda lipaz ve esteraz ile hidrolize olurlar. Bu nedenle, intestinal duvardan kana geçişleri kapsaisine göre daha yavaştır. Bu durum daha geç terapötik cevap oluşmasına yol açmaktadır (14, 17, 44, 45).

2.5. Kırmızıbiberin Hastalıklara Özgü Etki Mekanizmaları ve Olası Terapötik Etkileri

Tarihte ilk kez Aztek yazıtlarında karşımıza çıkan kırmızıbiber, yemeklere kattığı lezzet ve hoş koku özelliğinin yanı sıra eski çağlardan beri kramp, ishal, nezle, ateş gibi çeşitli rahatsızlıklarda terapötik amaçlar için kullanılmıştır. Aztekler, dirençli öksürüğü iyileştirmek için kırmızıbiberden yararlanmışlardır. Hindistan’da da tonsilit tedavisi, şişliklerin azaltılması, yılan ısırığının iyileşmesi, bronşit tedavisi, gut ağrılarının hafifletilmesi gibi amaçlarla kırmızıbiber kullanılmıştır. Afrika’da kırmızıbiberin daha çok antimikrobiyal etkinliği üzerinde durulup yaraların iyileşmesi ve bağırsak parazitlerinden kurtulmak amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir. Osmanlı İmparatorluğu’nda kırmızıbiberin Mısır çarşısında ilaç olarak satıldığı belirtilmiştir. Osmanlı tıbbında nezle, grip, boğaz ağrısı ve hemoroid tedavisinde kırmızıbiberin çeşitli gıdalarla karıştırılıp topikal veya oral uygulaması yapılmıştır (2, 36).

Kırmızıbiberin metabolik etkilerini araştıran ilk çalışmanın 1963 yılında gerçekleştirildiği belirtilmiştir (38). Kırmızıbiberdeki aktif bileşenlerin keşfedilmesi üzerine kırmızıbiberin sağlığa etkisini araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Kapsaisinoidlerin ve kapsinoidlerin ağrı, termogenez, iştah, enerji harcanması, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem vb. üzerinde etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (3, 5, 14, 38). Şekil 2.2’de kapsaisinin çeşitli fizyolojik etkilerinin özeti gösterilmiştir. Kırmızıbiberin terapötik etkinliğini araştırmak ve aktif bileşenlerinin etkinliğinden faydalanmak amacıyla diyetle, kapsülle veya topikal uygulamayla kullanımı mevcuttur. Terapötik olarak topikal kullanımı, osteoartrit tedavi kılavuzlarında geçmektedir (4, 46, 47).



Şekil 2.2. Kapsaisinin çeşitli fizyolojik etkilerinin özeti (38).

Kırmızıbiberin terapötik etkileri ile ilgili istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar çıkan, anlamsız sonuçlar çıkan ve olumsuz etkiler bulan çalışmaların olması

kırmızıbiberin sağlığa etkisini tartışmalı kılmaktadır (30, 38, 48-51). Kırmızıbiberin olumsuz etkilerini belirten çalışmalara yan etkiler ve toksisite alt başlıklarında değinilmiştir. İstatistiksel açıdan sonuçların anlamsız çıktığı çalışmaların da olduğunun göz önünde bulunması gerektiği vurgulanarak, bu başlık altında kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin hastalıklara spesifik rol aldıkları mekanizmaları ile olası terapötik etkileri üzerinde durulmuştur.

2.5.1. Kırmızıbiberin Aktif Bileşenlerinin Genel Etki Mekanizmaları

Kırmızıbiberin aktif bileşenleri genel olarak iki mekanizma ile etkinlik göstermektedir. Bunlar Transituvar Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 (TRPV1) ile ilişkili olan mekanizmalar ve TRPV1 ile ilişkili olmayan mekanizmalardır (38).

TRPV kanalları seçici olmayan, rahatsız edici uyarılarla aktifleşen voltaj kapılı katyon kanalları ailesinde yer almaktadır. Hücre proliferasyonu, gen transkripsiyonu ve hücre ölümü dahil olmak üzere birçok hücresel süreç için gerekli olan katyonlara geçirgenlerdir. Kalsiyum (Ca^{+2}) başta olmak üzere, katyonların hücre içindeki yoğunluğunun artışı ile kanser, ağrı duyusu, diyabet, kardiyovasküler sistem vb. ile ilgili yollar aktive olabilmektedir. Bu nedenle TRPV kanalları pek çok fizyolojik yanıtla ilişkilendirilmiştir (5, 6, 52). TRPV kanalları 6 çeşitten oluşmaktadır (TRPV1 – TRPV6). Dizi homolojisi ve fonksiyonel benzerliğe dayanarak, TRPV kanalları grup 1 (TRPV1, TRPV2, TRPV3 ve TRPV4) ve grup 2 (TRPV5 ve TRPV6) olarak ayrılmıştır. TRPV alt ailesinin ilk tanımlanmış üyesi olan TRPV1, 1997 yılında belirlenmiş ve klonlanmıştır. Üzerinde en çok durulan ve terapötik yanıtlarda etkinliği kanıtlanan üye TRPV1'dir. TRPV1, vanilloidler aracılığıyla aktive olan Ca^{+2} iyon kanalı reseptörüdür ve duyuşal iletimi sağlar. Bu kanala aynı zamanda kapsaisin reseptörü adı da verilmektedir (5, 7, 14, 38).

Kapsaisinoidler TRPV1 kanallarının potansiyel agonistleridir. Fizyolojik koşullarda TRPV1 kanalları aktif değildir. Sinir hücresinin yüzeyindeki TRPV1 reseptörleri pH, pozitif voltaj gibi ortamdaki rahatsız edici kimyasal ve termal uyarılara cevap olarak hücre dışındaki Ca^{+2} gibi katyonların hücre içine girmesini sağlar ve sinirsel uyarı başlar. TRPV1 kanalları, 37 ile 45 °C arasındaki ısıyla aktifleşebilmektedir. Kapsaisin TRPV1'e bağlandığında ise kanalın 37 °C'nin altında

aktive olabilmesine imkan sağlamaktadır. Bu durum kapsaisinin kimyasal yanıklara ya da herhangi bir doku hasarına neden olmadan yanma hissini taklit etmesiyle bağlantılıdır (17, 38). Kırmızıbiberin tadının acı olarak anlaşılmasının nedeni de ağızdaki TRPV1 kanallarını aktive etmesinden kaynaklanmaktadır (3).

TRPV1 mesanenin düz kasları, keratinositler, makrofajlar, gliyal hücreler, karaciğer granülositleri, ürotelyum, dorsal kök gangliyonun duyuşal nöronları, pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını kontrol eden duyuşal sinir lifleri ve karaciğer fonksiyonunu düzenleyen beyin bölgeleri de dahil olmak üzere bütün vücutta yaygın olarak eksprese edilir (7, 52). TRPV1 ekspresyonu nöronların yanı sıra; bağırsak villusları, gastrik epitelyum hücreleri ve mast hücreleri gibi nöron içermeyen hücrelerde de gerçekleşebilmektedir. Vücudun pek çok bölgesinde TRPV1 kanallarının yer alması, kırmızıbiberin pek çok hastalığın tedavisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (5, 53).

Sonuç olarak, yapılan araştırmalarda kırmızıbiberin acı bileşenlerinin genel olarak TRPV1 aracılığı ile terapötik etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir. TRPV1 kanalları baskılanan sıçanlarda sağlıklı gruba kıyasla enerji harcanması, termogenez gibi parametrelerde artışın görülmemiş olması da bu duruma örnektir (6, 44). Kapsaisinin farmakolojik eylemlerinde nöropeptid P maddesi, somatostatatin ve serotonin yoğun olarak incelenmiştir. Kapsaisinin antineoplastik ve kardiyoprotektif etkileri gibi bazı biyolojik aktivitelerinin ise TRPV1 reseptöründen bağımsız olduğu bulunmuştur. Kırmızıbiberin TRPV1'den bağımsız etkilerinin mekanizmaları için daha çok araştırmaya gerek vardır (4, 38).

2.5.2. Kırmızıbiberin Obezitede Rol Aldığı Olası Mekanizmalar

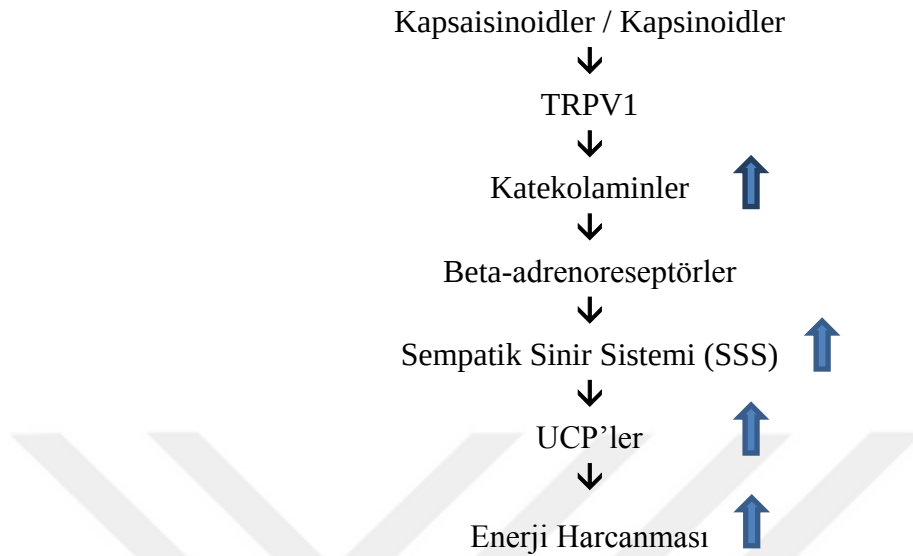
Metabolizma Hızına Etkisi

Metabolizma hızında önemli bir role sahip olan sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonunun kırmızıbiberin aktif bileşenleri tarafından artırılabilirdiği bildirilmiştir (54). Sağlıklı gönüllü 10 beyaz erkekle yapılan bir çalışmada, standart kahvaltıdan sonra verilen öğle yemeğine 6 g kırmızıbiber (18 mg kapsaisin) eklenmesi ile sempatik/parasempatik sinir sistemi aktivasyonu oranının istatistiksel açıdan anlamlı

olarak arttığı bildirilmiş ve bu durum sempatik sinir sistemi aktivasyonunda meydana gelen artışa bağlanmıştır (55). Kırmızıbiberin bu etkisinin doza bağımlı olabileceği üzerinde durulmuştur. Yoshioka ve ark. (29) farklı dozlarla yaptığı bir çalışmada SSS aktivitesinde kırmızıbiberin iki fazlı etkisi bildirilmiştir. Gönüllüler tarafından tanımlanan orta ve maksimum tolere edilebilen dozlar verildiğinde SSS aktivitesinde artma eğiliminin olduğu, çok acı olarak tanımlanan ve tolere edilemeyen doz verildiğinde ise SSS aktivitesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış olduğu gösterilmiştir. Bu durum, çok yüksek dozların desensitizasyona yol açabilmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin agonisti olduğu TRPV1 kanalları, çok çeşitli görevlerde ve mekanizmalarda yer almaktadır. En önemli görevlerinden biri de termoregülasyondur. TRPV1'in sempatik sinir sisteminde, bilhassa hipotalamustaki preoptik bölgede, yoğun olarak bulunması termoregülasyonla ilişkili oluşunu göstermektedir. Kapsaisinoidler ve kapsinoidler gibi TRPV1 agonistlerinin en belirgin yan etkisi hipertermidir ve termogeneizde meydana getirdikleri artış ile enerji harcanmasını artırabilecekleri üzerinde durulmaktadır (5, 10). Kırmızıbiberdeki aktif bileşenlerin kan dolaşımında albümin ile böbrek üstü bezine taşınmasıyla adrenal medulladan termogeneizde rolü olan katekolaminlerin salınımı artmaktadır. (31). Lim ve ark. (56) tek öğünde (kahvaltı) 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) tüketimini takiben 30 dk sonra epinefrin ve norepinefrin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptamıştır. Hayvan ve insan çalışmalarında propranolol gibi beta adrenerjik blokerlerin verilmesi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir etki oluşmazken, beta adrenerjik blokerlerin etkisinin ortadan kaldırılmasıyla termogenezin arttığı bulunmuştur. Termogenez artışından sorumlu olan eşleşme bozucu proteinlerin (UCP) salınımı kırmızıbiberdeki aktif bileşenlerin alımı ile artmaktadır (7, 8). UCP'ler mitokondriyal anyon taşıyıcı protein ailesindendir. Dokularda spesifik olarak bulunmaktadır ve bulundukları dokularda kendilerine has fizyolojik işlevlere sahiptirler. Kahverengi adipoz dokuda yer alan ve bu ailenin en tanınmış üyesi olan UCP1, enerji metabolizmasının ve vücut ısısının regülasyonunda rol almaktadır (57). Kırmızıbiber, Şekil 2.3'teki mekanizmada da görüldüğü üzere katekolaminler ve UCP'lerin salınımını artırarak termogenezin ve SSS aktivasyonunun artmasına

aracılık edebilmektedir. Bunun sonucunda da enerji harcanmasını artırarak obeziteye karşı umut vaat eden bir bileşen olabileceği rapor edilmiştir. (8).



Şekil 2.3. Kapsaisinoidlerin ve kapsinoidlerin TRPV1'in tetiklediği β -adrenoreseptörler aracılığı ile enerji harcanmasını artırması (8).

Kırmızıbiberin diyetle eklenmesiyle hem negatif enerji dengesinde (%75-80) hem de tam enerji dengesinde (%100) enerji harcanmasının arttığı, negatif enerji dengesinde enerji harcanmasında meydana gelen azalışın kırmızıbiber eklenmesiyle dengelenebildiği gösterilmiştir (21, 58). Kırmızıbiberin ağırlık geri kazanımında azalışa yol açabileceği bildirilmiştir (38). Diğer yandan kırmızıbiberin ağırlık geri kazanımını etkilemeyebileceğini gösteren bulgular da mevcuttur. Lejenue ve ark. (59) yaptığı uzun dönemli çalışmada 91 kişide 4 hafta boyunca çok düşük enerjili diyetle ağırlık kaybı gerçekleştirildikten sonra bireyler iki gruba ayrılarak 13 hafta boyunca ağırlık koruma periyodu uygulanmıştır. Birinci gruba (42 kişi) 13 hafta boyunca kapsaisin kapsülü (135 mg/gün kapsaisin) ikinci gruba ise (49 kişi) plasebo verilmiştir. Kapsaisin verilen grupta dinlenme metabolizma hızı istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (119 kkal/gün, $p<0,05$). Fakat ağırlık geri kazanımı üzerinde kapsaisinin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($p=0,09$).

Kırmızıbiberin enerji harcanmasını artırabileceğini gösteren çalışmaların yanı sıra, enerji harcanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir etkinin bulunmadığı çalışmalara da rastlanmaktadır. Yapılan uzun dönemli bir çalışmada 36 bireye 4 hafta

boyunca diyetle günde yaklaşık 16,5 g kırmızıbiber (33 mg/gün kapsaisin) tüketirilmesi ile enerji harcanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır (60). Kısa dönemli bir çalışmada da, 30 bireye öğle öğününde kapsülle 1,03 g kırmızıbiber (80,000 SHU) verildiğinde kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (61). Kısa dönemli başka bir çalışmada da 11 bireye tek öğünde kapsül olarak 500 mg kırmızıbiber verildiğinde (1.25 mg kapsaisin, 40,000 SHU) fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur (49).

Enerji Alımına Etkisi

Kırmızıbiberin farelerde hipotalamik toklukla ilişkili genotipi modüle edebileceği bildirilmiştir (62). İnsanlarda isteğe bağlı beslenme modellerinin (açık büfe) oluşturulduğu çalışmalarda, kırmızıbiberin tokluk hissine etki ederek enerji alımını azaltabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir meta analize göre, kapsaisinoid tüketimi ile isteğe bağlı beslenmede enerji alımının 74 kkal azalabileceği rapor edilmiştir ($p<0.001$) (18). Janssens ve ark. (22) gerçekleştirdiği bir çalışmada 1,03 g kırmızıbiber (2,56 mg kapsaisin) içeren öğünü takiben açık büfede tüketilen besinlerin miktarının %30 daha az olduğu rapor edilmiştir ($p=0,07$). Başka bir çalışmada, 10 erkeğin tek öğünde 6 g kırmızıbiber (18 mg kapsaisin) tüketiminden sonraki öğün açık büfe olarak verildiğinde enerji alımı istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır (55). Diğer yandan, Reinbach ve ark. (24) düşük doz kırmızıbiberin (0,6 g kırmızıbiber, 0,4 mg kapsaisin) enerji alımına etkisini araştırdıkları 40 bireyde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Bu durum kırmızıbiberin etkisinin doza bağımlı olabileceğini göstermektedir.

Kırmızıbiberin negatif enerji dengesinde artan açlık hissini azalması da faydalı olabileceği üzerinde durulmuştur. Negatif enerji dengesinin sağlanarak kırmızıbiberin iştaha etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda kontrole kıyasla tokluk ve doyumluk skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir (22, 63).

Kırmızıbiberin besin tüketiminde ve gastrik boşalmada rolü olan hormonları ve peptidleri uyarabileceği üzerinde durulmuştur. Kırmızıbiber alımıyla böbrek üstü bezlerinden iştah ve besin alımını baskılayıcı etkisi bulunan katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Kırmızıbiberin iştahla ilişkili mide ve bağırsak hormonlarının

salınımını da etkileyebileceği üzerinde durulmuştur (10, 18). Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında kapsaisine duyarlı primer afferent duyuşal sinirlerin kolesistokinin, ghrelin, peptit YY ve glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) gibi hormonların salınımını etkileyebileceği ve böylece iştaha, gastrik motiliteye ve gastrik boşalmaya etki edebileceği rapor edilmiştir (11, 61, 64). Sağlıklı gönüllü 30 bireyle yapılan bir çalışmada 1,03 g kırmızıbiber (80.000 SHU) içeren tek öğün (öğle yemeği) tüketimiyle GLP-1 seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış ($p<0,05$) ve ghrelin seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalış ($p=0,07$) kaydedilmiştir (61). GLP-1'in mide boşalmasını geciktirebileceği bildirilmiştir (65). Kırmızıbiberin GLP-1 salınımını artırarak mide boşalmasını geciktirmesi beklense de, Debreceni ve ark. (66) yaptığı bir çalışmada sağlıklı gönüllü 10 bireye intragastrik yolla 400 µg kapsaisin (100 mg) uygulanmasıyla gastrik boşalma hızı artmıştır ($p<0,05$).

Besin tüketiminde oluşan değişimin iştah hormonlarının ve peptidlerin salınımında oluşabilecek artıştan kaynaklanabileceğini belirten çalışmaların yanı sıra, yapılan bir çalışmada 13 bireye nazoduodenal yolla 1,5 mg saf kapsaisin infüzyonuyla iştahta meydana gelen azalışın iştah hormonlarından ziyade mide ağrısı, yanma hissi, mide bulantısı ve şişkinlikte meydana gelen artıştan kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (67). İştah hormonlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmayan çalışmalar da bu görüşü destekler niteliktedir. Yapılan bir çalışmada 5 g kırmızıbiber (10 birey) ve 10 g kırmızıbiber (10 birey) tüketimi ile kontrol grubuna kıyasla (10 birey) leptin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (34). Başka bir çalışmada da 10 bireyde 1 g kırmızıbiber tüketimiyle kolesistokinin ve GLP-1 değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır (35).

Kapsaisinoidlerin besin seçimine etki edebileceği üzerinde durulmuştur. Beyinde iştahın kısa süreli ve duyuşal kontrolünün uygulandığı yer olan orbitofrontal kortekste nöronların kapsaisin ile aktive olabildiği bildirilmiştir. Beyindeki bu bölge besinlerin tadı, kokusu, görünüşü ve ağızda oluşturduğu hissi yansıtması ve besinlere karşı oluşan ödül değeri açısından önemlidir. Bu nedenle, kapsaisinoidlerin besinlerin duyuşal ve ödüllendirici özellikleri üzerinde bir etkisi olabileceği ve böylece enerji alımını ve besin seçimini etkileyebileceği belirtilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda kırmızıbiberin yağdan zengin besin yerine karbohidrattan zengin besin alımını artırabildiği ve total enerji alımını (kkal) azaltabildiği rapor edilmiştir (28, 55).

Kırmızıbiber tüketiminin yağlı, tuzlu, şekerli, ekşi besin tüketme isteğini de etkileyebildiği bildirilmiştir (24, 25, 63).

Aynı dozdaki kırmızıbiber, baharat olarak veya kapsül olarak verilerek kırmızıbiberin enerji alımına etkisinde oral uyarının etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre oral uyarının gerekliliği konusundaki görüşler çelişkilidir. Çapraz geçişli bir çalışmada 16 gönüllü kadına çorba içeren bir öğünde kapsülle veya baharat olarak farklı dozlarda (kontrol, $0,064 \pm 0,046$ g veya $0,923 \pm 1,377$ g) kırmızıbiber tükettirilmiştir. Çorbadan sonraki öğün açık büfe olarak sunulmuş ve bireylerin enerji alımları incelenmiştir. Karbonhidrat (CHO), protein ve besin miktarı hiç bir dozda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Maksimum dozlarda yağ tüketiminde kontrole kıyasla kırmızıbiberin oral alımı ile istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış bulunurken ($p=0,043$) kapsülle alımında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,08$). Kapsül ve oral alımın yağ tüketimine etkisi kıyaslandığında ise iki uygulama arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle, araştırmacılar etkinin ağızda oluşan baharatlı histen bağımsız olduğunu belirtmiştir (29). Diğer yandan, Westerterp ve ark. (28) kapsülle veya baharat olarak 0.9 g kırmızıbiber verdiği benzer çalışma modelinde iki uygulama yoluyla da tokluğun arttığı, enerji ve yağ alımının azaldığı gözlenmiştir. Fakat, oral uyarılma ile meydana gelen etkilerde daha güçlü korelasyon kaydedilmiştir. Bu durum kırmızıbiberin ağızda oluşturduğu duyuşal hisse bağlanmıştır.

Yağ Oksidasyonu ve Adipoziteye Etkisi

Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin lipid metabolizmasında ve adipozitede rol alabileceği, katekolamin sekresyonu ile adipositlerde lipolizi artırabileceği ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunda meydana gelen artış neticesinde yağ oksidasyonunu uyarabileceği belirtilmiştir (14, 31, 54, 68). Düşük yoğunluklu egzersizden bir saat önce sağlıklı 10 erkeğe 135 mg kapsaisin verilmesiyle, kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon sürecinde herhangi bir yan etki oluşmadan, yağ oksidasyonunda meydana gelen artış neticesinde lipoliz artmıştır.(69). Uzun dönemli bir çalışmada da 13 hafta 135 mg/gün kapsaisin tüketimiyle yağ oksidasyonunda %20'lik bir artış oluşmuştur ($p<0,05$) (59). Kırmızıbiberin yağ oksidasyonunu artırabileceğini gösteren çalışmaların yanı sıra, istatistiksel açıdan anlamlı etki

bulunmayan çalışmalara da rastlanmaktadır. Sağlıklı gönüllü 19 bireyde günde 3 öğün 1,03 g kırmızıbiber (2,56 mg kapsaisin, 39.050 SHU) tüketimi ile kontrole kıyasla yağ oksidasyonu değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (21). Tek öğünde kırmızıbiberin akut etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada da 11 bireye kapsülle 500 mg kırmızıbiber (1.25 mg kapsaisin, 40,000 SHU) verildiğinde yağ oksidasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (49). Diğer bulguların aksine, tek öğünde 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) verilerek gerçekleştirilen iki benzer çalışmada, kırmızıbiberin yağ oksidasyonunu azalttığı ve CHO oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir (56, 70). Bu durum, istenilenin aksine, enerji harcanmasında yağların yerine CHO kullanımının arttığını göstermektedir.

Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin visceral yağlanmaya ve abdominal yağlanmaya etki edebileceği gösterilmiştir. Snitker ve ark. (71) obez 63 bireyle (36 kontrol, 31 kapsinoid) yaptıkları bir çalışmada, 12 hafta boyunca kapsinoid kapsülü (6 mg/gün) tüketimi ile bireylerin total vücut yağlanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı fakat abdominal yağlanmada istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış olduğu gösterilmiştir (1.11 ± 1.83 , $p=0,049$). Çalışmaya katılan bireylerde genetik varyantlar incelendiğinde abdominal yağlanmada meydana gelen azalışın TRPV1 varyantı (Val585Ile) ve UCP2 varyantı (-866 G/A) ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,02$). Hafif şişman 53 bireyle (27 kişi kontrol, 26 kişi deney grubu) yapılan başka bir çalışmada, 12 hafta boyunca kontrol grubuna kıyasla günde 11,6 g kırmızıbiber tüketen grupta visceral yağlanmanın azaldığı tespit edilmiştir ($4,8 \text{ cm}^2$, $p<0,05$). Diğer yandan ağırlık, vücut yağ yüzdesi, Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerlerinde gruplar arasında fark bulunmamıştır (27). Adipoz dokudan salgılanan ve obezitenin önlenmesinde rolü olan adiponektin salınımının kırmızıbiber tüketimi ile arttığı rapor edilmiştir (7). Oral yolla uygulamanın yanı sıra, obez farelerde topikal uygulanan kapsaisin (%0,075) de ağırlık artışını ve visceral yağlanmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaltmıştır. Kapsaisin kremi ile tedavi edilen farelerin mezenterik ve epididimal adipoz dokularındaki yağ hücrelerinin belirgin şekilde daha küçük olduğu ve yağ birikiminin sınırlandığı bulunmuştur. Bu durumun visceral adipoz dokudan salınan adiponektin salınımının artışından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (72). Kapsaisinin adipositler üzerinde doğrudan bir etkisinin olduğu ve adipoz doku dağılımını etkileyebileceği ifade

edilmiştir. Şıçanlarda kapsaisin alımı ile adipoz dokuda istatistiksel açıdan anlamlı olarak %24-29 azalma gerçekleşmiştir (73).

Mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşması, obeziteye yol açabilen bir faktördür. Yapılan bir hücre kültürü çalışmasında Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör γ (PPAR γ), C/Güçlendirici Bağlayıcı Protein α (C/EBP α), Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (FABP4) ve Stearol Koenzim A Desatüraz (SCD-1) transkripsiyon faktörlerinin kapsaisin ile baskılanması sonucunda adipojenlerin matürasyonunun, erken adipojenik farklılaşmanın ve lipogenezin istatistiksel açıdan anlamlı olarak inhibe olduğu gözlenmiştir. Böylece kapsaisinin anti-proliferatif, apoptotik ve hücre döngüsü tutulumu yoluyla pre-adipositlerin matürasyonunu baskılayabileceği ve mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını inhibe edebileceği rapor edilmiştir (74). Kırmızıbiberin PPAR γ aktivasyonunu artırmasının yanı sıra lipid metabolizmasında önemli bir rol oynayan PPAR α aktivitesini de artırabildiği üzerinde durulmuştur (7).

Kahverengi adipoz doku soğukla aktive olan, yaşla birlikte yaygınlığı azalan, özellikle omuzlarda yer alan bir bölgedir. Termogenezdeki etkisi ile enerji metabolizmasının ve vücut yağlanması düzenlenmesinde rol almaktadır. Vücutta yağ birikimine karşı koruyucudur. Termojenik bir faktör olan UCP-1 proteinlerini barındıran mitokondriler, kahverengi adipoz dokuda bol miktarda bulunmaktadır. Kahverengi adipoz doku aracılığı ile oluşan termogenez, kahverengi adiposit mitokondrilerinde eksprese edilen UCP-1 aracılığı ile gerçekleşmektedir. UCP-1, yağ asitlerini ve glikozu okside ederek enerjiyi ısıya çevirir. Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin kahverengi adipoz doku termogenezini aktive ederek vücut yağlanmasını azaltabileceği rapor edilmiştir. Kapsaisinoidlerin ve kapsinoidlerin soğğun etkisini taklit ederek kahverengi adipoz dokuda bulunan TRPV1 kanallarının aktivasyonuna yol açması ve UCP-1 salınımını artırması aracılığı ile kahverengi adipoz dokuda meydana gelen bu aktivasyonu gerçekleştirdiği bildirilmiştir (7, 13, 68, 75). Kida ve ark. (76) yaptığı hücre kültürü çalışmasında kapsaisin, erken dönemden ziyade geç dönem kahverengi adipogenezini modüle etmiştir. Oral yolla 2 mg/kg kapsaisin verilen farelerde kahverengi adipoz dokudaki mitokondriyal biyogenez genlerin ekspresyonunda meydana gelen artış nedeniyle kahverengi adipoz dokunun aktive olması sonucunda termogenezin arttığı bulunmuştur (62). Şıçanlarla yapılan bir

çalışmada yüksek yağlı diyetle farklı acılık şiddetine sahip (düşük, orta, yüksek) kırmızıbiber türleri eklenerek kırmızıbiberin kahverengi adipoz dokuya etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda orta ve yüksek acılık şiddetine sahip kırmızıbiber türlerinin verilmesi ile kahverengi adipoz doku miktarı istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (12). Yoneshiro ve ark. (77) normal ağırlıklı 18 genç erkek (20 – 32 yaş) gerçekleştirdiği bir çalışmada bireyler kahverengi adipoz doku–pozitif ve kahverengi adipoz doku–negatif olarak ikiye ayrılmış ve iki gruba da 9 mg kapsinoid kapsülü ve plasebo tüketirilmiş. Kapsinoid verilen negatif gruba kıyasla, pozitif grupta kapsinoid alımı ile enerji harcanmasındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Bu nedenle, kapsinoid alımının enerji harcanmasını kahverengi adipoz dokuda meydana gelen aktivasyon yoluyla artırabileceği öne sürülmüştür. Kırmızıbiberle yapılan çalışmalarda kırmızıbiberin enerji harcanmasına, termogeneze, lipid metabolizmasına etkileri ile ilişkili tutarsız sonuçların çıkmasının nedeninin bireylerin farklı kahverengi adipoz doku aktivitesine sahip olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (13).

2.5.3. Kırmızıbiberin Ağrı Duyusunda Rol Aldığı Olası Mekanizmalar

TRPV1 kanallarının ağrı duyusu ile ilişkili olduğu, ağrının iletilmesi ve belirlenmesinde görevli olan duyu nöronların uyarılmasında önem taşıdığı bilinmektedir. Bu kanallar özellikle inflamatuvar ağrıda önemli düzenleyici etkilere sahiptirler. Kırmızıbiberin aktif bileşenleri, TRPV1 reseptörlerini uyarır ve bu bileşenlere aşırı maruziyet kanallarda desensitizasyona yol açar (5, 6, 78). Yapılan bir çalışmada TRPV1 geni baskılanmış sıçanlarda kanserle ilişkili ağrının kontrol grubuna kıyasla daha az oluşu da TRPV1 kanallarının ağrı ile ilişkili olduğuna delil oluşturmaktadır (79). C tipi miyelinsiz liflerden salınan P maddesi, ağrı hissinin iletilmesinde görev alan temel mediyatördür. Kırmızıbiberin aktif bileşenleri, ağrı uyarılarının periferden beyine ulaşmasında rol oynayan P maddesini tüketerek ağrı hissinin duyurluluğu geçici olarak baskılamaktadır. Aktif bileşenlere maruziyet kesildiğinde P maddesi tekrar birikmektedir ve desensitizasyon ortadan kalkmaktadır (3).

Kırmızıbiberin en çok kullanılan terapötik özelliği analjezik aktivitesidir. Kapsaisinin oral veya topikal uygulanmasıyla romatoid artrit, fibromiyalji ve kimyasal

hiperaljezi gibi rahatsızlıklarda ağrının ve inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir (4). Kırmızıbiber mesane ağrısında da kullanılan etkili bir yöntem olarak geçmektedir. Boş mesanede inaktif olan C tipi lifler, mesanenin doluluğu ile orantılı olarak aktive olmaktadır. Aktive olan C tipi lifler özellikle mesane hipersensitivitesi olan hastalarda mesane kasılmalarındaki şiddetin artmasına ve ağrıya yol açmaktadır. Aşırı aktiviteyi önlemek amacı ile C tipi liflerin desensitizasyonunu sağlayan TRPV1 agonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Mesane hipersensitivitesi olan bireylerde kapsaisinin klinik olarak uygulaması ilk kez Maggi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (78).

Osteoartrit, artrit türlerinden en yaygın olanıdır ve 65 yaş üstü bireylerin %40'tan fazlasında rastlanmaktadır. Hastalığın tipik semptomları arasında eklem ağrıları yer almaktadır. Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (OARSI) tarafından yayınlanan kılavuzlarda kapsaisinin topikal olarak osteoartrit tedavisinde kullanımı etkili ve güvenilir olarak geçmektedir. Bu kılavuzlarda hafif veya orta derecede eklem ağrısı olan osteoartritli bireylerde kapsaisinin topikal kullanımı önerilmektedir (46, 47).

İrritabl Barsak Sendromunda (İBS) şişkinlik ve düzensiz dışkılama ile karakterize olan karın ağrısı sık görülen komplikasyonlardandır. İBS hastası 50 gönüllü ile yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca günde 150 mg kırmızıbiber (0.50 mg kapsaisin) içeren 4 kapsül veya plasebo verilmiştir. Kırmızıbiberin tedavinin başlangıcında karın ağrısına neden olabildiği ve 6 kişinin çalışmadan karın ağrısı nedeniyle ayrıldığı bildirilmiş olsa da çalışmayı tamamlayan kişilerde karın ağrısının ve şişkinlik yoğunluğunun istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (80).

Düşük konsantrasyonlardaki kapsaisin analjezik kremlerde kullanılırken yüksek doz kapsaisin nöropatik ağrı (örneğin Qutenza), ameliyat sonrası ağrı (örneğin Adlea) ve küme tipi baş ağrısında (örneğin Civamide) farmakolojik ajan olarak kullanılmaktadır (4). Postherpetik nöraljide ve diyabetik nöropatilerde meydana gelen ağrılarda 0.01-30.0 mmol/l kapsaisin topikal olarak uygulanmaktadır (36). Periferik nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılan bazı merhemler de %0.025 – 0.075 oranında kapsaisin içermektedir. Ülkemizde kullanılan Roll yakı 3.8 mg kapsaisin içermektedir.

Artrit, kas ve eklem ağrıları gibi ağrıların hafifletilmesi için üretilen preparatlarda da kapsaisin bulunabilmektedir (3). Kapsaisin, mesane hipersensitivitesi olan bireylerde intravezikal yolla kullanılmıştır (78). Bir başka uygulama yolu da kapsaisinin nazal mukozaya uygulanmasıdır. Nazal mukozaya uygulama yolu ile trigeminal pleksustan salınan nörotransmitterin sayısında azalma olduğu ve böylece vazodilatasyonun, histamin ve serotonin salgılanmasının azaldığı belirtilmiştir. Bunun sonucu olarak da kapsaisinin küme tipi baş ağrılarını önlediği öne sürülmektedir (3).

2.5.4. Kırmızıbiberin Diyabette Rol Aldığı Olası Mekanizmalar

Kırmızıbiberin aktif bileşenleri ile aktive olan TRPV1 kanallarının glikoz homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ve hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabette olumlu katkıda bulunabileceği üzerinde durulmaktadır. Diyabette yararlı etkileri olan ve glikoz metabolizmasında önemli rolü olan GLP-1 sekresyonunun kapsaisin ile artabileceği belirtilmiştir (7, 81). Farelerle yapılan bir çalışmada kapsaisinin gastrik yolla verilmesini takiben GLP-1 sekresyonunu artırdığı ve plazma GLP-1 seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir. Bu etki, TRPV1'den yoksun farelerde gözlenmemiştir. TRPV1 aracılığı ile bağırsak L hücrelerinde artan Ca^{+2} girişinin, GLP-1 salgılanması üzerindeki bu etkiye aracılık edebileceği düşünülmektedir (81). Neonatal diyabete yatkın farelerle yapılan bir çalışmada kapsaisinin Tip 1 diyabet için olası bir profilaktik bileşen olabileceği belirtilmiştir (38).

Ahuja ve ark. (60) yaptığı bir çalışmada, 30 g/gün çili (33 mg kapsaisin) içeren öğün verilen 36 gönüllüde postprandiyal hiperinsülinemiye karşı kırmızıbiberin koruyucu etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre çili tüketilen öğünde hepatik insülin klirensinin iyi bir göstergesi olan C - peptid / insülin oranı oldukça yüksek bulunmuştur ($p= 0.002$). Sağlıklı 12 gönüllü ile yapılan çapraz geçişli bir çalışmada, 8 saatlik açlığı takiben oral glikoz tolerans testi (75 g glikoz + 150 ml su) uygulandıktan sonra 5 g *C.frutescens* ekstratı (26,6 mg kapsaisin) içeren kapsül veya plasebo verilerek plazma glikoz ve plazma insülin seviyeleri değerlendirilmiştir. Kırmızıbiber verildiğinde plaseboya kıyasla 30. ve 45. dakikalarda plazma glikoz düzeyi daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Plazma insülin düzeyi de plaseboya kıyasla 60, 75, 105 ve 120. dakikalarda daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (82).

Kırmızıbiberin diyabetin komplikasyonları ile ilişkili yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Diyabetin ve diyabetik komplikasyonların gelişmesinde rolü olan proinflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunun kapsaisin ile baskılanabildiği ifade edilmiştir. Kapsaisinin anti-inflamatuvar etkisi TRPV1 aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (7, 81). Diyabetik nöropatide ağrının azalmasında kapsaisinin olumlu faydaları bildirilmiştir (36). Diyabetik farelerde, kapsaisin uygulamasının vasküler oksidatif stresi hafiflettiği ve endotel bağımlı vazodilatasyonu desteklediği gösterilmiştir (81).

2.5.5. Kırmızıbiberin Kardiyovasküler Sistemde Rol Aldığı Olası Mekanizmalar

Hayvan çalışmalarında kapsaisinden zengin diyetin ateroskleroza, kardiyak hipertrofiye, hipertansiyona ve inme riskine karşı olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (81). Yapılan çalışmalarda kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin hipokolesterolemik, hipolipidemik ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı özellik sergileyerek kardiyoprotektif etki gösterebileceği bulunmuştur. Kapsaisinoidlerin platelet agregasyonunu ve pıhtılaşma faktörlerinin (VIII – IX) aktivitesini bloke ettiği rapor edilmiştir. Kapsaisinoidlerin bu anti-platelet ve anti-koagülant aktiviteleri, TRPV1'den bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Çalışmalarda genel olarak kırmızıbiberde yoğun olarak bulunan aktif bileşen olan kapsaisin üzerinde durulsa da yapılan bir çalışmada çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyesindeki azalışta ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesindeki artışta dihidrokapsaisinin kapsaisinden daha etkili sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. Hayvanlarla yapılan başka çalışmalarda da kapsaisinoidlerin total serum kolesterolünün ve lipid peroksit seviyesinin azalmasında ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunun baskılanmasında etkili olduğu bulunmuştur (38). Bir subkronik toksisite çalışmasında ya gavajla 50 mg/kg/gün kapsaisin ya da 0.5 g/kg/gün kırmızıbiberin ham ekstresi sıçanlara 60 gün boyunca verildiğinde 30, 40, 50 ve 60. günlerde total plazma kolesterol seviyesi, fosfolipid ve trigliserid seviyesi istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır. Kırmızıbiberin ham ekstresinin saf haldeki kapsaisinden daha etkili olduğu bulunmuştur (83).

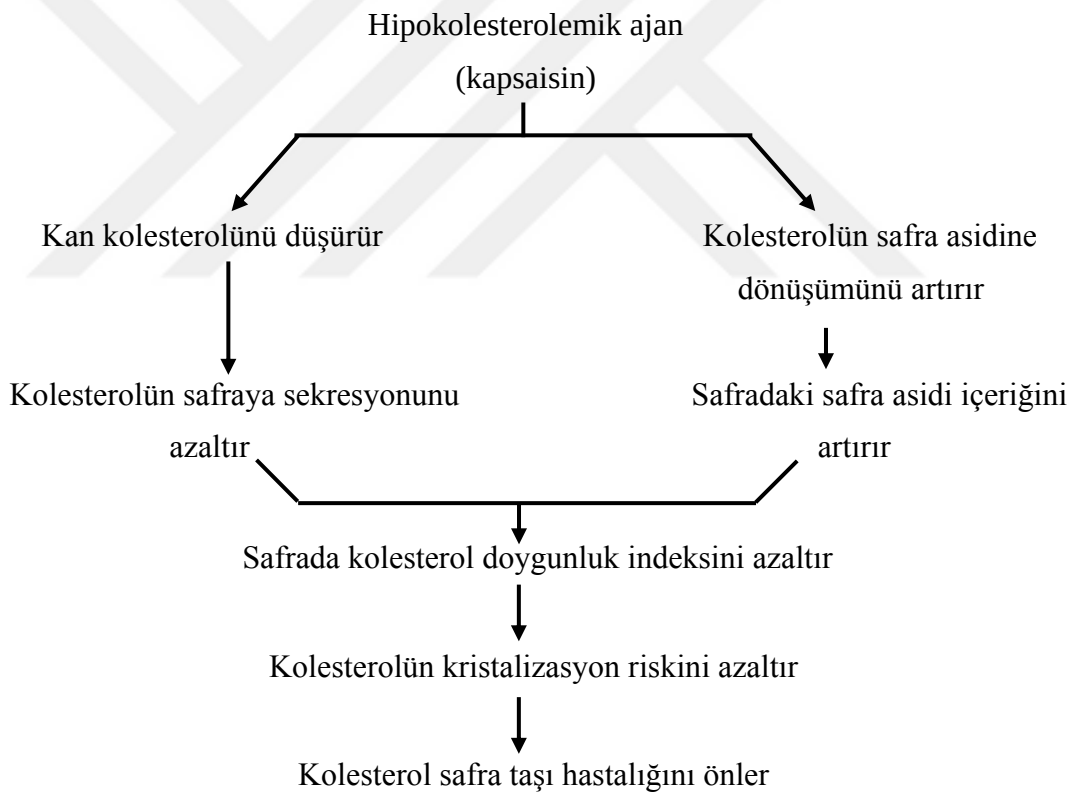
Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin ateroskleroz oluşumunu inhibe ederek endotelial disfonksiyona karşı olumlu etkiler sergileyebilecekleri rapor edilmiştir. Kapsaisinoidlerin sıçanlarda yüksek kolesterol ile beslenme modelinde plazma total kolesterolü azaltmada, lipoprotein profilini geliştirmede ve aortik plağı azaltmada faydalı olduğu gözlemlenmiştir (38, 84). Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), vazodilatasyona sebep olan nitrik oksitin (NO) sentezini artırması nedeniyle ateroskleroza karşı olumlu etki gösterir. TRPV1 agonistlerinin aktivitesiyle hücre içindeki kalsiyumun artışı, Ca^{+2} – kalmodulin kompleksinin oluşumuna yol açar. Bu kompleks, eNOS aktivitesini uyarmak için hızla etki gösterir. Köpük hücreler üzerindeki TRPV1 kanallarının aktivasyonu ile kolesterol akışına aracılık eden membran taşıyıcılarının ekspresyonunun artacağı ve ortamdaki kolesterolün azalacağı belirtilmektedir. Bu etki, transkripsiyon faktörü karaciğer X reseptörünün ($LXR\alpha$) artan ekspresyonuna bağlıdır (81). Hücre içi kolesterol seviyesini ayarlamak için $LXR\alpha$, kolesterol 7 alfa hidroksilazı uyararak kolesterolün hücre dışına atılmasını sağlar. Böylece köpük hücrelerindeki kolesterol seviyesini düşürerek plak oluşumunu azaltmaktadır. $LXR\alpha$ proinflamatuvar genleri inhibe ederek de ateroskleroza önlemede yardımcıdır (38, 85).

Kapsaisinin olası antihipertansif özelliği, üzerinde durulan bir diğer kardiyoprotektif özelliğidir. Vazodilatasyona yol açan eNOS, ateroskleroza karşı koruyucu olmasının yanı sıra hipertansiyona karşı da koruyucudur. Kapsaisinin antihipertansif etkinlik gösterebileceğini düşündüren bir diğer neden de üriner sodyum atımını artırabileceğidir. Böbrekte, kortikal toplayıcı kanal epitelyumunda, TPRV 1 eksprese edilir. TPRV 1 aktivasyonu, bu hücrelerdeki epitelyal sodyum kanallarının fonksiyonunu ve ekspresyonunu azaltıp idrarda sodyum atımının artmasına neden olur. Tuzla beslenen sıçanlarda diyetle kapsaisin verildiğinde kapsaisinin renal sodyum retansiyonu üzerinde inhibitör etki sergilediği rapor edilmiştir (81).

Kırmızıbiberin veya aktif bileşenlerinin kardiyovasküler sisteme yönelik etkilerini araştıran in vivo çalışmalarda kapsaisinin daha çok oral alımı üzerinde durulmuştur. Yapılan bir çalışmada ise oral alımın yanı sıra kapsaisin ihtiva eden yakı kullanımıyla da olumlu etkilerin gözlemlendiği belirtilmiştir. Stabil koroner hastalığı olan 12 gönüllü erkeğin (yaş 66 ± 6) katıldığı çapraz geçişli çift kör çalışmada

gönüllülere ya plasebo ya da 3 g oleik kapsaisin içeren yakı yapıştırılmış ve egzersiz testi uygulanmıştır. Uygulamalar arası 2 gündür ve her uygulamadan 2 gün önce standart diyet verilmiştir. Çalışmanın sonucunda kapsaisin içeren yakı uygulamasının plaseboya kıyasla iskemi eşiğini artırdığı ($p=0,023$) ve 6. saatte NO seviyesini artırdığı ($p=0.05$) bildirilmiştir (86).

Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin olası hipokolesterolemik etkisinin, kardiyoprotektif oluşunun yanı sıra, hiperkolesterolemi koşulları altında oluşan kolesterol safra taşlarının önlenmesi ve eritrositlerin yapısal bütünlüğünün korunması yönünden de önemli olabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.4.). Yapılan çalışmalarda kapsaisin ile beslenen hayvanlarda serbest kolesterolün ve safra asitlerinin dışkı ile atımının artabileceği bulunmuştur (38, 87).



Şekil 2.4. Kapsaisinin hipokolesterolemik özelliğiyle anti-litojenik etki gösterme mekanizması (87).

Kırmızıbiberin kardiyovasküler etkileri genellikle hayvan çalışmalarında araştırılmıştır ve insan çalışmaları nadirdir. Hayvan deneylerinde verilen kırmızıbiberin veya aktif bileşenlerinin dozu, normal insan tüketim dozu ile bu dozun

50 katı arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Yüksek dozlarda olumlu etkilerin gözlenmesinin yanı sıra, insanların tüketimiyle benzer diyet dozları verildiğinde de yararlı hipolipidemik etkilerin gözleendiğı belirtilmiştir (87).

2.5.6. Kırmızıbiberin Gastrointestinal Sistemde Rol Aldığı Olası Mekanizmalar

Kapsaisinın gastrointestinal etkileri doza bağımlıdır. Kapsaisinın yararlı ve zararlı etkilerini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Düşük doz kapsaisin tüketimi ile gastrik epitelyum restorasyonu, mide mukozasının onarımı, asit sekresyonunun baskılanması, motilitenin azalması ve mukozal kan akımının artması gibi gastrointestinal sistem üzerinde faydalı etkiler gösterilmiştir. Kapsaisin intragastrik olarak verildiğinde deneysel olarak oluşturulan mide hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olabileceğı rapor edilmiştir (4, 14, 78, 88). Gastrik epitelyal hücreler gibi nöron içermeyen dokularda da TRPV1 eksprese edilir. Mide koruyucu etkilere sahip olan siklooksijenaz-1 enzimleri, TRPV1 kanalının aktive olmasıyla salınan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) tarafından aktive edilir. Anti-ülser etki gösteren fosfodiesteraz inhibitörlerinin arasında kapsaisin de yer almaktadır. Kapsaisin, gastrin salınımını inhibe ederek ve asit sekresyonunun fizyolojik inhibitörü olan somatostatin salınımını uyarak ülsere karşı koruyucu etki sergileyebilmektedir (15, 38). Vagal sinirin kapsaisinın etkisiyle inaktive olması sonucunda midede asit üretiminin azalabildiğı gösterilmiştir (3). Düşük doz kapsaisin verilen sıçanlarda vazodilatasyona yol açan peptidlerin salınımının arttığı ve böylece kan akımının arttığı saptanmıştır (89). Kapsaisin ile aktiveleşen TRPV1 ile hücre içi Ca^{+2} seviyesinin artması neticesinde P maddesi, nörokinin-A, nörokinin-P ve CGRP gibi nöropeptidlerin salınımı uyarılmış ve böylece mukus sekresyonu artmıştır (90). Kırmızıbiberin gastrik ülser oluşumunda önemli bir rol oynayan *Helikobakter pilori* büyümesini spesifik olarak inhibe edebildiğı ifade edilmiştir (19, 38). Kırmızıbiberin antioksidan özellik sergileyerek de mide hasarlarından koruyabileceğı düşünülmektedir. Reaktif oksijen türlerinin gastrit, mide ülseleri ve mide kanserinin patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Nükleer faktör kappab (NF- κ B), çeşitli patolojik koşullara ve reaktif oksijen türlerine neden olabilen bir transkripsiyon faktörüdür. Kapsaisin, NF- κ B inhibitörü olarak rol oynamaktadır (38).

Ülseratif kolit, inflamatuvar bağırsak hastalığının temel formudur. Genellikle alt kolonu ve rektumu tutar. Ağır vakalarda ileostomi uygulanmaktadır. İleostomi bakımında temel amaç kötü kokulu, aşırı gevşek ve sulu dışkı oluşumunu önlemektir. Baharatların, özellikle de kırmızıbiberin, gastrik boşalma hızını ve ince bağırsak motilitesini artırabileceği düşünüldüğü için diyetten baharatların elimine edilmesi gerektiği belirtilse de yapılan bazı çalışmaların doğrultusunda bu görüşe dair soru işaretleri meydana gelmiştir (19). İleostomi hastalarıyla yapılan bir çalışmada verilen 37 çeşit besinden yalnızca 7 çeşidin ileal atımı istatistiksel açıdan anlamlı olarak artırdığı ve bu besinlerin arasında baharatların olmadığı rapor edilmiştir. Kırmızıbiberin günlük 1,5 g dozu ileostomi çıktısını artırmamıştır (91). Diğer yandan 5100 kişi ile yapılan ankette probleme sebep olan besinler bireysel farklılıklar göstermiştir. Kırmızıbiberin anti-helikobakter pilori, antioksidan, antisekretuar ve hücre koruyucu etkileri nedeniyle ülseratif kolitten mustarip hastalarda yaralı olabileceği ifade edilmiştir (92).

Kapsaisin; sıçanlarda bağırsak fırça membranı geçirgenliğinde, jejunal membrandan salınan enzimlerin (lösin aminopeptidaz, γ - glutamil transpeptidaz ve glisil- glisin) aktivitesinde ve bağırsak epitelinin yapısında değişiklikler meydana getirmiştir (15, 38). Kapsaisinin sıçanlarda mikrovillusların boy ve çevresel uzunluğunu artırarak bağırsak fırça membranı geçirgenliğini değiştirdiğini ve emilim yüzeyini artırdığı rapor edilmiştir. Böylece, ince bağırsağın emici yüzeyinde yararlı bir artışa neden olup özellikle mikronütrientlerin biyoyararlılığının artmasını sağlayabilmektedir (93). Yapılan başka bir çalışmada da kapsaisin verilen sıçanlarda çinko emilimi artmıştır (94).

Kırmızıbiber gibi acı baharatlar beyin sapındaki yutma merkezini uyarak ve/veya koruyucu öksürme refleksini artırarak disfajisi olan hastalarda yutma güvenliğini artırabileceği ifade edilmiştir. Daha güçlü algılanan tatlar, seyreltilmiş tatlara kıyasla daha güçlü yutma yanıtları oluşturmaktadır. Kırmızıbiberin tat yoğunluğunun yanı sıra, yutmayı kolaylaştıran bir diğer olası mekanizması da TRPV1 reseptörlerinin aktivasyonu ile yutmaya yardımcı bir nöropeptid olan P maddesinin salınımının uyarılmasıdır (19).

2.5.7. Kırmızıbiberin Kanserde Rol Aldığı Olası Mekanizmalar

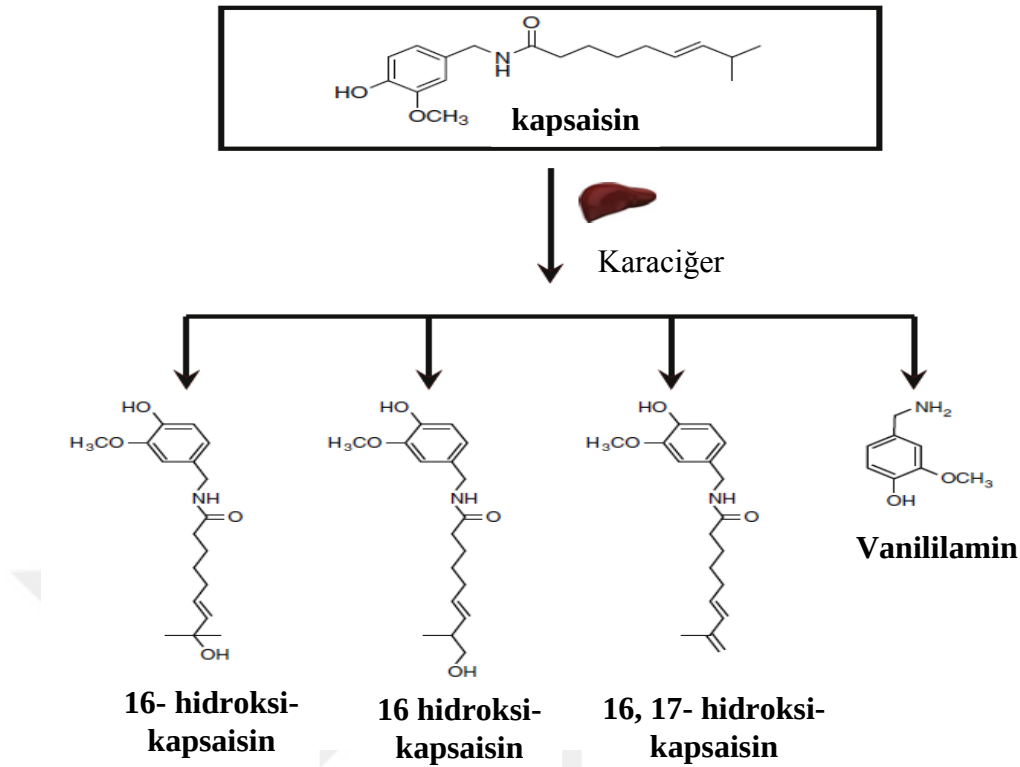
Kırmızıbiberin kanserle ilişkisine dair çelişkili bulgular yer almaktadır. Kırmızıbiberin karsinojenik etkisinin olabileceğini belirten çalışmaların yanı sıra potansiyel antitümör etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kapsaisinin düşük dozlarda kemopreventif ve antineoplastik aktivite sergileyebileceği bulunmuştur (4, 17, 38, 48). Kolon adenokarsinomu, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, gastrik kanser vb. birçok malign hücre dizisinde apoptozu uyararak çeşitli kanser hücrelerinin büyümesini baskılayabileceği üzerinde durulmaktadır (3, 53, 95). İntravezikal yolla uzun dönem (5 yıl) kapsaisin uygulamasının insan mesanesindeki kanser oluşturuca etkinliği araştırıldığında kapsaisinin güvenli bir tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir (36). Kırmızıbiberin düzenli kullanımının mide kanserine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (38).

Kapsaisinin *in vitro* biyotransformunun incelendiği çalışmalarda, insan karaciğer ve akciğer hücrelerinde sitotoksik aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Kapsaisinin sitotoksik aktivitesi, hücre apoptozunu uyararak kanser hücrelerini azaltmada faydalı olabilmektedir (4). Kapsaisin bu aktiviteyi, TRPV1 kanallarını uyarıp hücre içine Ca^{+2} girişine yol açıp kaspaz yollarını aktive etmesi ile sergilemektedir (5). Nazofrenks kanser hücreleriyle yapılan bir çalışmada kapsaisinin çeşitli yollarla otofaji belirteçlerinin düzeylerini artırdığı, kaspaz-3 aktivitesini artırdığı ve böylece otofajiye neden olduğu kaydedilmiştir (96). Kapsaisinin TRPV1 aracılı etkilerinin yanı sıra, yapılan bir çalışmada kapsaisinin reseptör aracılı olmayan mekanizmalar yoluyla apoptozu ve/veya nekrozu aktive edebilen mitokondriyal inhibitör olduğu ve mitokondriyal depolarizasyonu uyardığı bulunmuştur. Yapılan *in vitro* bir çalışmada kapsaisin mitokondriyal hidrojen peroksit üretimini ve mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu inhibe etmiştir. Kapsaisinoidlerin apoptoz ve/veya nekrozu aktive ederken sağlıklı hücrelere zarar vermediği rapor edilmiştir (97). Ayrıca kırmızıbiberdeki antioksidan özelliğe sahip olan karotenoidlerin yanı sıra kapsaisin de çeşitli yolları aktive ederek antioksidan etki gösterebilmektedir (4, 88).

2.6. Metabolizması ve Biyoyararlılığı

Kapsaisin emilim oranı, kullanılan deneysel modele göre %50 ve %90 arasında değişmektedir (4). Oral alımını takiben, kapsaisin %80'den fazlası mide ve ince bağırsaktan pasif olarak hızla emilmektedir (31). Emilimin *in situ* olarak incelendiği bir çalışmada, 1 mM kapsaisin 1 saat içinde midede %50'si, jejunumda %80'i ve ileumda %70'i emilmiştir. Bu durum, mide ile karşılaştırıldığında kapsaisin jejunum ve ileumda daha iyi emildiğini göstermiştir. Aynı çalışma dihidrokapsaisin ile tekrarlandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (98). 12 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada 5 g *C.frutescens* ekstratı (26,6 mg kapsaisin) jel kapsül formuyla verildiğinde kapsaisin kandaki yarılanma ömrü 25 dk olarak bulunmuştur. Kanda 105. dakikadan sonra kapsaisin tespit edilememiştir (82).

Kapsaisin çeşitli organlarda metabolize edilebildiği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gözlenmiştir (4). Çoğunlukla karaciğerde sitokrom p450 enzimleriyle çeşitli yollarla metabolize olur (3). İnsan karaciğer mikrozomlarında kapsaisin metabolize edilmesi ile tespit edilen çeşitli metabolitler Şekil 2.5'te gösterilmiştir. En fazla bulunan metabolitler 16-hidroksikapsaisin, 17-hidroksikapsaisin ve 16,17-dehidrokapsaisin olarak geçmektedir. Sıçan ve insan karaciğer mikrozomlarında kapsaisin 20 dakika içerisinde tamamen metabolize olduğu bulunmuştur. Kapsaisin metabolize edilme hızı, dokuya spesifik metabolik yollarla bağlantılıdır. Kapsaisin akciğerde metabolize olma hızı, karaciğerde metabolize olma hızından daha düşüktür. Kapsaisin metabolizması en yavaş cilttedir. İnsan derisinde yaklaşık 20 saatte metabolize edildiği ve baskın metabolitlerin vanililamin ve vanilik asit olduğu rapor edilmiştir (4).



Şekil 2.5. Kemirgen ve insan karaciğerinde kapsaisin metabolitlerini gösteren diyagram (4).

Kapsaisinin klinik uygulamasındaki en büyük zorluk kısa yarılanma ömrü ve düşük biyoyararlılığıdır. Kapsaisinin biyoyararlılığını artırmak için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Bunlardan biri de diğer besinlerle sinerjik etki göstererek etkinliğinde artışın gözlenebilmesidir (4).

2.7. Kapsaisinoidlerin Diğer Besinlerle Etkileşimleri

Kapsaisinoidlerin bazı biyoaktif bileşiklerle birlikte sinerjik etki gösterebileceği düşünülmektedir. Belza ve ark. (99) yaptığı bir çalışmada kapsaisin ile kateşin, tirozin ve kafein kombinasyonlarının istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde ağırlık kaybına sebep olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı, gönüllü 8 beyaz erkeğin katıldığı bir çalışmada kafein ve kapsaisin kombinasyonunun etkisi araştırılmıştır. Kırmızıbiber ve kafein tüketimiyle enerji alımındaki azalma ve enerji harcanmasındaki artma ile enerji dengesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (54).

Stilbenlere ait bir polifenol olan resveratrol ve kapsaisin, pankreatik kanser tümörü modelinin oluşturulduğu hücre kültüründe ve farelerde tek tek ve kombine

olarak test edildimiştir. Antitümör aktivitede ve düşük doz gemesitabin (kemoterapi ilacı) toksisitesinden korumada kombinasyon grubunda istatistiksel açıdan daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Kombinasyonun özellikle tam doz kemoterapi alamayan hastaların pankreatik adenokarsinom tedavisinde yararlı olabileceği ifade edilmiştir (100).

Zerdeçalın aktif bileşenlerinden biri olan kurkumin ve kapsaisin hem in vivo hem de in vitro olarak tek başına verildiğinde inflamasyona ve LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etki sergilemiştir. Bu yararlı etkiler, kapsaisin ve kurkumin kombine verildiğinde genellikle daha yüksek bulunmuştur (101). Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların diyetine kurkumin (%0.2), kapsaisin (%0.015) ya da kombinasyonlarının (kurkumin + kapsaisin: %0.2 + %0.015) eklendiği bir çalışmada tek başına verilen kurkuminin ve kapsaisinin serumdaki antioksidan moleküller (glutasyon, askorbik asit, alfa-tokoferol ve tiyoller) üzerindeki yararlı etkilerinin kombinasyonlarından daha az olduğu gösterilmiştir. Serum alfa-tokoferol konsantrasyonu, tek başına verilen kurkumin (%16 artış) ve kapsaisine (%20 artış) göre kombinasyon (%161 artış) olarak verildiğinde daha büyük artış göstermiştir. Yüksek yağlı diyetle serum total tiyol içeriği yalnızca kombinasyonla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükselmiştir (p <0.05). Temel diyetle serum askorbik asit seviyesi de yalnızca kombinasyon ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükselmiştir. Serum lipid profiline bakıldığında; temel diyetle yalnızca kombinasyon olarak verildiğinde total kolesterolü, LDL ve VLDL kolesterolleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaltırken yüksek yağlı diyetle hem tek başlarına hem de kombinasyon olarak verildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüşler olmuştur. Yapısal benzerlikleri yüksek olan bu iki baharatın da hipolipidemik etkisini benzer mekanizmayla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (102). Yüksek yağlı diyet modeli oluşturulan başka bir çalışmada da sıçanlara kurkumin (1.5 g/kg), kapsaisin (0.15 g/kg) ya da kombinasyonları (kurkumin + kapsaisin: 1.5 g/kg +0.15 g/kg) verildiğinde karaciğer yağlanmasındaki en yüksek azalışın kombinasyon grubunda olduğu gözlenmiştir. Karaciğer yağlanması nedeniyle gelişen vakuolizasyon ve dejenerasyon, kapsaisin ve kurkumin tek başına verildiğinde de azalsa da kombinasyon grubundaki azalışın daha fazla olduğu bulunmuştur (103).

Sağlıklı 27 gönüllünün (26.9 ± 6.3 yaş) katıldığı çapraz geçişli bir çalışmada kapsaisin kapsülü (510 mg Arnavut Biberi, 40000 SHU), 3.5 dl yeşil çay (598.5 mg kateşin, 77 mg kafein) ve kapsaisin + yeşil çay kombinasyonu verilerek negatif ve pozitif enerji dengesi boyunca iştah ve enerji alımında meydana gelen değişimler incelenmiştir. Negatif enerji dengesinde açlık skorlarında ve prospektif besin tüketim isteği skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüş yalnızca kombinasyon uygulamasında bulunmuştur ($p < 0.001$). Pozitif enerji dengesinde enerji alımı ve prospektif besin tüketim isteği skoru yalnızca kombinasyon uygulamasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $p = 0.023$ ve $p = 0.036$). Açlık skoru kapsaisin ($p = 0.023$), yeşil çay ($p = 0.035$) ve kapsaisin + yeşil çay kombinasyonu ($p = 0.018$) ile azalmıştır fakat en etkili sonuç kombinasyon uygulamasında gözlenmiştir. Sonuç olarak, en güçlü yanıtı oluşturan kapsaisin + yeşil çay kombinasyonunun kalıcı tokluğu tetikleyip ve açlıktaki artışı önleyip ağırlık kaybına yardımcı olabileceği belirtilmiştir (63).

2.8. Kırmızıbiber – İlaç etkileşimi

İlaçların emilimi, etkinliği, dağılımı ve atımı üzerinde bazı besinlerin etkisi olabilmektedir. Kapsaisin de ilaçlarla etkileşime geçebilecek bir bileşen olarak düşünülmektedir. İlaçların emilimi çoğunlukla pasif difüzyonla gerçekleşse de emilimi artıran (absorptif) ve azaltan (eksorptif) taşıyıcılar da bulunmaktadır. P-glikoprotein (P-gp) başlıca eksorptif taşıyıcılardandır. Yapılan çalışmalarda, kullanılan kapsaisin dozuna bağlı olarak, kapsaisinin P-gp üzerinde baskılayıcı etki sergileyebildiği ve böylece P-gp aktivasyonundan etkilenen ilaçların emiliminin artabileceği belirtilmiştir. Pasif difüzyonda kapsaisinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da Sefazolin (bir çeşit antibiyotik) emiliminin arttığı gözlenmiştir (3).

Kapsaisin, hem hücre hem de hayvan çalışmalarında kemoterapötik ilaçların anti-kanser aktivitesini artırmıştır. Friedman ve ark. (104) yaptığı güncel bir çalışmada kapsaisin, insan küçük hücreli akciğer kanseri hücre kültüründe hücrelerin apoptozunu artırmada Kamptotesin ile sinerjik etki göstermiştir. Kırmızıbiberin ilaç etkileşiminin incelendiği güncel başka bir çalışmada da 7 gün boyunca 3 mg/kg kapsaisin verilen sıçanlarda antikanser ilaç metabolitinin (SH 38) sistemik maruziyeti ve toksisitesi artmıştır (95). İlaçların kapsaisinle birlikte tüketimiyle emilimlerinin artması

sonucunda yan etkilerin ve toksik etkilerin artabileceği için doz ayarlamasının yapılması gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Yapılan çalışmalarda, kapsaisin bazı ilaçların biyoyararlılığını azaltmıştır. Lipopolisakkarit uygulanmış sıçanlarda kapsaisin verilen gruptaki Digoxin emilimi ve biyoyararlılığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır (105). Yapılan başka bir çalışmada da 7 gün boyunca farklı dozlarda (3, 8 ve 25 mg/kg) kapsaisin verilen sıçanlarda önemli bir kolesterol düşürücü ajan olan Simvastatin (80 mg/kg) tek doz verilerek kapsaisin – ilaç etkileşimi incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre bütün dozlarda ilacın biyoyararlılığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalışın 8 ve 25 mg/kg kapsaisin verildiğinde daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (3 mg/kg kapsaisin için $p < 0.05$; 8 ve 25 mg/kg kapsaisin için $p < 0.01$) (106).

2.9. Yan Etkiler

Kırmızıbiberin yan etkileri uygulama yoluna ve doza göre çeşitlilik gösterir. Yüksek dozda tüketilen kapsaisinoidler genellikle nörotransmitterlerin tükenmesine ve kapsaisinoidlere duyarlı duyu sinirlerinin hasar görmesine yol açarak zararlı etkilere neden olabilmektedir (14). Oral alımda yüksek miktarlarda tüketilen kırmızıbiber bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishale neden olabilmektedir. Aşırı miktarda tüketim nedeniyle gastroenterit gelişimi de gözlenmiştir ki bu durumun uygunsuz hasat, kurutma ve depolama nedeniyle kırmızıbiberde artan mikrobiyal yükten kaynaklı olabileceği üzerinde de durulmuştur. Gözde kapsaisin teması ile yoğun yırtılma, ağrı, konjunktivit ve blefarospazm gelişebilmektedir. Topikal olarak kapsaisinin uzun süreli kullanımı ağrılı uyaranlara karşı duyarsızlaşmaya neden olabilir ve bazı primer duyuusal nöronların seçici dejenerasyonunu indükleyebilmektedir (38).

Kırmızıbiberin aktif bileşenleri ile aktive olan solunum sistemindeki TRPV1 kanalları, öksürük refleksiyle ilişkilidir (5). Anestezi uygulanan sıçanlarda 5 µg/kg kapsaisin enjeksiyonu, solunumun geçici olarak durmasıyla sonuçlanmıştır. Solunumda meydana gelen değişimin nodoz gangliyada bulunan TRPV1 kanallarının uyarılmasından kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (107). Bir olgu sunumunda savunma silahı olarak kullanılan ve içerisinde kapsaisin bulunan biber gazına

maruziyetin pulmoner restriksiyona yol açtığı belirtilmiştir (90). Türkiye’de isot biberinin hasat ve işlenme zamanı olan ağustos ve eylül aylarında astımlı kadınların (73 kişi) ataklarını artıran nedenler araştırıldığında en sık rastlanan etkenin isot biberi özü inhalasyonu (%28,8) olduğu bildirilmiştir (108).

Kardiyovasküler sistemde kapsaisin dozuna bağlı olarak çeşitli etkiler meydana gelebilmektedir. Sıçanlara intravenöz olarak 1µg kapsaisin verildiğinde, kan basıncındaki ve nabızdaki azalışın ardından, kan basıncında başta geçici sonra kalıcı artışın olduğu üç evreli etki kaydedilmiştir. Kapsaisin dozu 50 µg olduğunda ise kan basıncında sürekli yükseliş ve taşikardi gözlenmiştir (3). Ticari olarak satılan ve zayıflama vaat eden acı biber hapları yan etkilere neden olabilmektedir. Acı biber hapı kullanımı, 19 ve 33 yaşlarındaki iki kadında supraventriküler taşikardiye neden olarak kardiyotoksisite oluşturmuştur (109). Bir başka vakada da 25 yaşındaki bir erkekte acı biber hapı kullanımı ile akut miyokard infarktüsü ve koroner vazospazm olduğu bildirilmiştir (110). Çok fazla kırmızıbiber tüketiminden kaynaklanan bazı akut hipertansif kriz vakaları meydana gelmiştir. Bu durumun akut yüksek doz kapsaisine maruziyet nedeniyle CGRP üreten nöronların sıklığının (dansitenin) giderek azalmasından ve tolerans oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (81).

Çatışan epidemiyolojik veriler ve deney sonuçları, kapsaisinin bir karsinojen veya kanser önleyici ajan olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (38, 48). Uzun süre yüksek doz kapsaisine maruziyetin (>100 mg/kg kapsaisin) peptik ülserle neden olabileceği; prostat, mide, duodenum, ve karaciğer kanserlerinin gelişimini hızlandırabileceği ve meme kanseri metastazını artırabileceği üzerinde durulmaktadır (4). Kırmızıbiber tüketimiyle Meksika’da mide kanseri riskinde 5.5 kat ve Hindistan’da ağız boşluğu, farinks, yemek borusu, gırtlak kanseri riskinde 2 – 3 kat artış olduğu bildirilmiştir (3). Güneş ışığı gibi tümör promotörü ile muamele edilen farelerle yapılan bir çalışmada kapsaisinin uzun süreli topikal uygulamasının deri karsinogenezini artırdığı bulunmuştur (38). Diğer yandan, Singapur’daki epidemiyolojik araştırmalara göre Çin’de gastrik ülserin, daha fazla kırmızıbiber tüketme alışkanlığına sahip olan Malezyyalılar ve Hintlilerden üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur (50). Yapılan güncel bir meta analize göre de kırmızıbiber tüketiminin yüksek olduğu Meksika ve Kore’de orta dereceli kapsaisin (< 30 mg/gün) tüketen

kişilerde, hiç tüketmeyenlere kıyasla mide kanseri riskinde önemli bir azalma ($OR=0.55$, $p=0.003$) görülürken yüksek doz kapsaisin tüketen kişilerde mide kanseri riskinde önemli bir artış bildirilmiştir ($OR=1.94$, $p=0.0004$) (111).

Kapsaisinin p450 enzimleri tarafından metabolize edilmesi, farklı yollarla gerçekleşebilmektedir. Bu yollardan bazıları, artan toksisite ile ilişkili olabilen çeşitli metabolitleri üretebilmektedir (38). Yapılan bir çalışmada, sitokrom p450 ve peroksidaz enzimleri tarafından kapsaisin metabolizmasından türetilen elektrofilik ve radikal ürünler tanımlanmıştır. Kapsaisinin bazı p450 enzimleri tarafından reaktif ara maddelere dönüştürülebileceği bulunmuştur. Bu durumun kapsaisinin farklı hücrelerde ve/veya organ sistemlerinde sitotoksik, prokarsinogenik ve kemopreventif etkileriyle ilgili çelişkili raporları kısmen açıklayabileceği belirtilmiştir (112). Kapsaisin insanların tüketimi için güvenli kabul edilse de uzun süreli yüksek doz kullanımının güvenilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (8).

2.10. Toksisite

Kırmızıbiber teratojen ve kanserojen özelliklere sahip aflatoksin ve okratoksin gibi mikotoksinler açısından risk taşımaktadır. Aflatoksin oluşumuna en müsait biber türü kırmızıbiberdir. Küf ve toksin oluşumu, kırmızıbiber daha hasat edilmeden önce başlayabilmekte ve kurutma işlemleri sırasında devam edebilmektedir. Bu yüzden kurutma ve depolama yöntemi önem taşımaktadır. Modern kurutma sistemleri ve uygun depolama koşulları mikotoksin oluşumunu büyük oranda önlemektedir (113). Kırmızıbiberin yoğun tüketimi ile ilişkili kanser riskinin artması, kapsaisinden ziyade bu gıdalarda bulunan aflatoksinler, pestisitler, nitrozaminler gibi mutajenlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (81).

Kapsaisinin akut oral toksisitesi sıçanlarda ve farelerde araştırılmıştır. Farelerde ortalama öldürücü doz (LD_{50}) dişilerde 97.4 mg/kg ve erkeklerde 118.8 mg/kg olarak bulunmuştur. Sıçanlarda LD_{50} değerleri dişilerde 148.1 mg/kg ve erkeklerde 161.2 mg/kg olarak bulunmuştur. Kapsaisin toksisitesinde temel olarak; salya akıtma, ciltte eritem, sendeleyerek yürüme, siyanoz, çarpıntı, klonik konvülsiyon ve solunum güçlüğü gibi semptomlar oluşmuştur. Kapsaisin kaynaklı ölüm nedeni olarak hipotansiyon ve solunum felci üzerinde durulmuştur. Patolojik incelemelerde

toksik dozdan ölen hayvanların mide funduslarında erozyon ve ülser gözlemlenirken toksik dozda sağ kalan hayvanlarda patolojik değişiklik saptanmamıştır (114).

Kodama ve ark. (115) 20 dişi ve 20 erkek sıçan üzerinde farklı dozlardaki kapsinoid oral alımının toksisitesini araştırmıştır. Erkeklerde 178-182 mg/kg kapsinoid, dişilerde ise 356-365 mg/kg kapsinoid dozlarının verilmesi ile yalnızca yüksek doz kapsinoid verilen erkek sıçanlarda karaciğer enzimlerinde ve karaciğer ağırlığında artış gözlenmiştir. Ancak, ölümcül doza ulaşmamıştır. Tek doz oral kapsinoid uygulamasının toksisitesini ölçmek için yapılan bir başka çalışmada da farelere 14 gün 0 mg (plasebo) ya da 5000 mg/kg/gün kapsinoid türevi verilmiştir. Dozların verilmesini takiben her iki cinsiyette de 2 saat içerisinde sendeleyerek yürüme, kahverengi – kırmızı idrar, hareketlerde azalma, titreme veya solunumda zorlanma bulgularından en az biri gözlenmiştir. Deney sonucunda ölüm gözlenmeyip bulgular 6 saat içerisinde düzelmiştir. Sonuç olarak kapsinoid türevi için ölümcül doz > 5000 mg/kg/gün olarak gösterilmiştir (116).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Çalışma, Kasım 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 18-50 yaş aralığında, herhangi bir sağlık sorunu olmayan 12 erkek gönüllü dahil edilmiştir (Etki Genişliği (f): 0.50, Tip I hata oranı: 0.05, Tip II hata oranı: 0.95, Çalışmanın Gücü: 0.95). Tablo 3.1’de çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri.

Dahil Olma Kriterleri	Dışlanma Ktiterleri
* Erkekler	* Madde ve alkol bağımlılığı olanlar
* Normal BKİ (18.5 – 25 kg/m ²)	* Haftada 2 kereden fazla orta – ağır şiddette egzersiz yapanlar
* 18 – 50 yaş aralığında olmak	* Günde 3 kupadan fazla çay - kahve tüketenler
* En az 1 yıldır sigara içmemek	* Beslenme bozukluğu (anorexia, binge eating vb) olanlar
* Diyabet, kalp hastalığı, anormal tiroid profili tanısı almamış olmak	* Son 1 ay vücut ağırlığı stabil olmayanlar
* Tüketilecek besinlere karşı alerjisi veya intoleransı olmamak	* Hiç kırmızıbiber tüketmeyenler ve >10g/öğün kırmızıbiber tüketenler.
* Mide rahatsızlığına sahip olmamak	
* Supleman ve/veya kronik ilaç kullanmamak	

Kırmızıbiberin obeziteye etkisini araştıran çalışmalarda kırmızıbiberin etkinliğinin cinsiyete, kırmızıbiber tüketim alışkanlığına (kullananlar-kullanmayanlar), vücut ağırlığına (normal-obez), kırmızıbiberin veriliş şekline (besinlerle-kapsülle) göre değişiklik gösterebildiği belirtilmiştir (17, 18, 31). Cinsiyet farklılığını ortadan kaldırmak ve menstural döngünün metabolizma hızı üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için çalışmaya yalnızca erkeklerin dahil edilmesi tercih edilmiştir (9). Kırmızıbiber kullanımı ile bireylerin duyarsızlaşabileceği yönünde görüşler mevcuttur (17, 18, 31, 52). Bu nedenle, hiç kırmızıbiber tüketmeyenler ve bir öğünde 10 gramdan fazla kırmızıbiber tüketenler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bireylerin bir öğünde tükettikleri kırmızıbiber miktarlarını ölçmek için, bireylerden

içinde isot, acı toz biber ve pul biber bulunan kavanozlardan bir kaşık ile bir öğünde tükettikleri miktarı göz kararı almaları belirtilmiş ve kırmızıbiber çeşitlerinin ağırlığı hassas terazi ile tartılmıştır (Precisa LS 220A SCS, hassasiyet: 0,001 g). Bir öğünde 10 gramdan fazla kırmızıbiber tüketmeyenler çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuçların katılımcıların normal veya obez oluşuna göre değişebildiği de göz önünde bulundurularak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflandırmasına göre normal BKİ değerlerine ($18.5 - 25 \text{ kg/m}^2$) sahip bireyler çalışmaya dahil edilmiştir (117). Ayrıca metabolizma hızına etki edebilecek diğer değişkenler de dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. Kriterleri sağlayan gönüllülere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılıp bir kopyası verilmiştir.

Çalışma sırasında çalışma kurallarını yerine getirmeyenler ve/veya çalışmadan ayrılmak isteyenler çalışmadan çıkarılmıştır (n: 2 kişi). Çıkarılan gönüllülerin yerine belirlenen örneklem sayısına (n: 12 kişi) ulaşabilmek için yeni gönüllüler dahil edilmiştir. Grip ve nezle varlığında ölçümlerin etkilenmemesi için ziyaretler ertelenmiştir.

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2017 tarihli, KA-17030 karar numaralı etik izin alınmıştır (EK 1).

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma; tek körlü, randomize, çapraz geçişli bir müdahale çalışması olarak planlanmıştır. Çalışma için tüm katılımcılar, aralarında en az 1 hafta arınma süreci olan 3 ziyaret gerçekleştirmiştir. Bu ziyaretlerde katılımcılara rastgele bir sıra ile 0 g (kontrol), 1 g veya 10 g kırmızıbiber içeren standart öğle öğünleri tüketirilmiş. Öğünlerin veriliş sırasındaki rastgeleliği sağlamak için basit randomizasyon uygulanmıştır (EK 2). Her gönüllüye ayrı randevu tarihleri verilmiş ve ziyaret günleri yalnız bir gönüllü ile ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak, besin ögesi kompozisyonunun enerji harcaması ve iştah üzerindeki etkilerini kontrol altına alabilmek için gönüllülerin günlük enerji gereksinimleri hesaplanmış ve negatif enerji dengesinin

oluşmaması için uygun porsiyondaki kahvaltı ve öğle öğünleri araştırmacı tarafından gönüllülere sağlanmıştır (EK 3). Kahvaltı öğünü bireylerin günlük enerji ihtiyacının %15'ini, öğle öğünü de bireylerin günlük enerji ihtiyacının %35'ini karşılamaktadır. Çalışma sırasında verilen öğünlerin enerji ve besin ögesi içerikleri EK 4'te verilmiştir. Ziyaret günlerinde gönüllüler saat 8:30'da kendilerine bir gün önceden ulaştırılan standart kahvaltıyı (kahvaltılık gevrek ve süt) tüketmiştir. Gönüllülerin saat 12:00'da Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Antropometri Laboratuvarında olması istenmiş ve gelişlerini takiben 20 dakika dinlenmeleri sağlanmıştır. Dinlenme sonrası, öğle öğünü tüketimi öncesi, gönüllülerin vital bulguları, iştah parametreleri, solunum katsayısı, yağ oksidasyonu ve DMH ölçülmüştür. Başlangıç noktası olarak adlandırılan bu ölçümlerden sonra saat 12:35'te randomize olarak belirlenen dozda (0g, 1 g veya 10 g) kırmızıbiber içeren standart öğle öğünü (mercimek köftesi) tüketirilmişdir. Mercimek köftesi öğle öğünü aşamasından önce gönüllülerin göremeyecekleri ve kokusunu alamayacakları şekilde kapalı kapta tutulmuştur. Böylece iştahı etkileyebilecek görsel ve duyuşal uyarıların önlenmesi amaçlanmıştır. Öğle yemeğinin tüketimini takiben ölçümler 13:00'da başlamıştır. 15 dk indirekt kalorimetri ile ölçümün ardından 15 dk mola olacak şekilde 14:45'e kadar devam etmiştir. Molaların başında ve sonunda vital bulgular ile iştah parametreleri ölçülmüştür. Kanda 105. dakikadan sonra kapsaisin tespit edilemeyen çalışma baz alınarak test öğününün tüketiminden 105 dakika sonra ziyaretler sonlandırılmıştır (82).

Bireylerin enerji harcaması, yağ oksidasyonu ve iştahları ile ilişkili değişkenleri kontrol altına alabilmek ve sonuçları etkileyebilecek değişkenlikleri elimine etmek için ziyaretlerden 2 gün önce orta ve ağır düzeyde fiziksel aktivite yapmamaları, yemeklerinde tuz dışında baharat kullanmamaları; yeşil çay, siyah çay, kahve gibi kafeinli içecekler ve alkol tüketmemeleri, ağrı kesici ve antibiyotik kullanmamaları istenmiştir. Ziyaret günleri ve ziyaretlerden önceki iki gün dışında gönüllülerin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarına müdahale edilmemiştir.

Kahvaltı: Gönüllülere standart bir kahvaltı vermek amacı ile günlük yaşamlarına uygun olarak her yerde (iş, okul, ev) tüketim kolaylığı olan kahvaltılık gevrek ve süt verilmiştir. Katılımcıların günlük enerji gereksinimlerinin %15'i kahvaltıdan gelecek şekilde tüketmeleri gereken miktarlar hesaplanmıştır.

Katılımcılara her ziyaretten bir gün önce kahvaltıları temin edilmiştir. Ziyaret günü saat 8:30'da verilen standart kahvaltıyı tüketmeleri ve öğle yemeğine kadar su dışında bir şey yiyip içmemeleri belirtilmiştir.

Öğle öğünü: Posa, vitamin, mineral, protein miktarı ve kalitesi açısından zengin olan ve kırmızıbiberin homojen dağılıp matriksinde tutunmasına olanak sağlayan mercimek köftesi verilmiştir. Mercimek köftesinin yapılışında Prof. Dr. Ayşe Baysal'ın Türk Mutfağından Örnekler kitabındaki tarif baz alınmıştır (118). Tariften herhangi bir sinerjik etkileşimin oluşmaması için karabiber ve taze nane çıkarılmıştır. Bireysel tercihlerden dolayı gönüllülerin tüketemeyebileceği düşünülerek taze soğan tariftan çıkarılmıştır. Belirlenen dozlardaki kırmızıbiber, mercimek köftesine sonradan eklenmiştir ve pişirme işlemine maruz bırakılmamıştır. Tüketim kolaylığını artırmak için mercimek köftesi marul ve su ile sunulmuştur. Öğünlerin miktarı, kişilerin, günlük enerji gereksinimlerinin %35'i öğle yemeğinden gelecek şekilde hesaplanmıştır (%53 CHO, %15 protein % 32 yağ). Öğünün içeriğindeki karbonhidrat, yağ ve protein oranları değiştirilmeden enerji gereksinimine göre miktarlarda ayarlama yapılmıştır.

3.3. Test Ürününün ve Dozunun Seçimi

Kullanılan kapsaisin dozları diyetle verilen kırmızıbiberin cinsine, saf halde kapsaisin (kapsül) verilmesine ve uygulama yoluna (oral, topikal, intragastrik vb.) göre farklılık göstermektedir. Özellikle eski çalışmalarda kırmızıbiberin baharat olarak etkinliği araştırılırken teknolojik gelişmelerin artması ile kapsül - tablet çalışmaları ağırlık kazanmıştır. Bunun nedenlerinden biri de doğal yolla alınamayacak yüksek dozların verilebilmesine ve yüksek dozların etkinliğinin araştırılmasına olanak sağlanabilmesidir. Baharat olarak 0.2– 33 mg kapsaisin doz aralığında çalışmalar mevcutken kapsül çalışmalarında 135 – 150 mg kapsaisin dozlarına kadar çıkılabilmektedir (31). Ticari olarak satılan biber hapları, yan etkilere neden olabilmektedir (109, 110). Ayrıca baharat olarak kırmızıbiberin aynı dozlarda oral yolla veya kapsülle verildiği çalışmalarda oral yolla alımın kapsülle alıma kıyasla enerji harcanmasında ve iştahta daha etkili olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi olarak da kırmızıbiberin etkinliğinin henüz ağızdayken bile başlayabilmesi olarak açıklanmıştır (25, 28). Bu bilgiler ışığında, Türk toplumunun beslenme alışkanlığının bir parçası olan kırmızıbiberin diyetle verildiğinde dozların etkinliğini gözlemlemek

için bir basamak olması amacıyla mevcut çalışmada baharat olarak verilmesine karar verilmiştir.

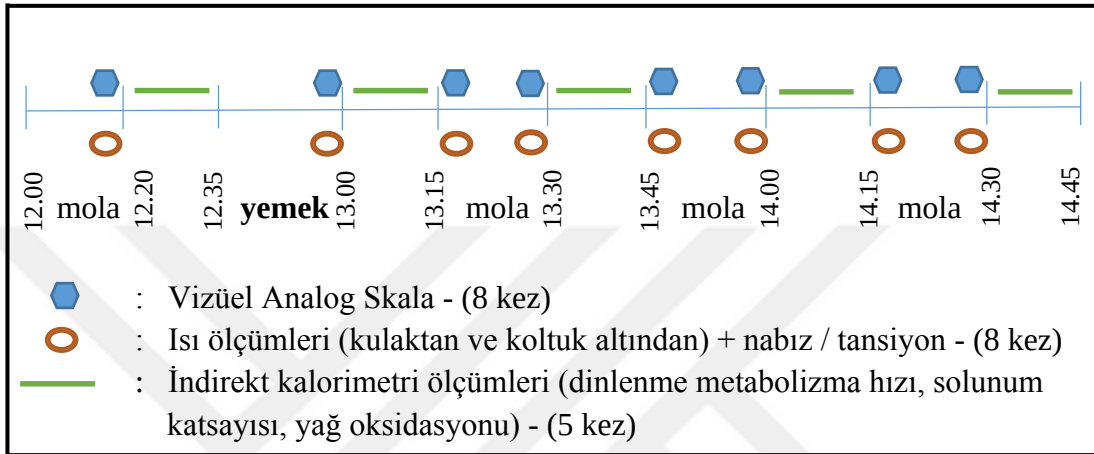
Kullanılacak kırmızıbiberin standardize edilmiş üretim koşulları ile benzer kalitede ürün üretimini ve hijyenik üretim / depolama şartlarını mümkün kılan, üzerinde üretim ve son kullanma tarihi belli olan ambalajlı ürün olarak marketten temin edilmesi uygun bulunmuştur. Market araştırmaları sonucunda ulaşılabilirlik açısından en yaygın bulunan ve bilindik marka seçilerek aynı üretim tarihli 3 çeşidinin (acı toz biber, isot ve pul biber) kapsaisin içerikleri Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde HPLC ile analiz ettirilmiştir (EK 5). Üretici firma tarafından da SHU değeri temin edilmiştir. Pul biber ve isotun aksine sıvı yağ ve tuz içermeyen ve analiz sonuçlarına göre daha yüksek kapsaisin içeren acı toz biber kullanımına karar verilmiştir (1 g = 0.6 mg kapsaisin; 5000 SHU).

İnsan çalışmalarında tek öğünde kullanılan kırmızıbiber miktarı ülkelerin tüketim alışkanlığına göre genelde 1 ila 10 g arasında değişiklik göstermektedir. Amerika'da yapılan çalışmalarda hedonik açıdan uygun doz olarak 1 g/öğün (1995 µg/g kapsaisin) kullanılırken, Japonya'da yapılan çalışmalarda 10 g/öğün (30 mg kapsaisin) kırmızıbiber tüketimi mevcuttur (25, 55, 70). Bu çalışmada da tek doz çalışmalarındaki maksimum ve minimum dozlar baz alınmıştır. Çalışmaların dozlarının sınıflandırıldığı bir meta analize göre maksimum dozu (10 g acı toz biber) 6 mg kapsaisin içeren bu yüksek lisans tez çalışması düşük dozlu (<7 mg kapsaisin) kapsaisin çalışmaları sınıfına girmektedir (31).

10 g acı toz biberin (6 mg kapsaisin) mercimek köftesiyle tüketilebilirliğini test etmek için 20 kişinin (13 kadın, 7 erkek) davet edildiği tadım paneli yapılmıştır. Katılımcıların %90'ı acı tat yoğunluğu açısından mercimek köftesinin tüketilebilir olduğunu belirtmiştir. Çalışmaya katılan 20 kişinin verdiği puanların toplamı maksimum 100 puan yapacak şekilde, acılık açısından mercimek köftesinin tüketilebilirline 1 ile 5 arasında puan verilmesi istenmiştir. Buna göre, total tüketilebilirlik puanı 100 üzerinden 63 puan olarak bulunmuştur.

3.4. Verilerin Toplanması

Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyup uymadığını belirlemek için ziyaretlerden önce antropometrik ölçümler ve anket yapılmıştır. Ziyaret günü yapılacak ölçümler ise Şekil 3.1’de verilen akış şemasında gösterilmiştir. Tüm ölçümler Beslenme ve Diyetetik Bölümü Antropometri Laboratuvarı’nda yapılmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma Akış Şeması.

3.4.1. Antropometrik Ölçümler ve Çalışma Anketi

Ziyaretlere başlamadan önce katılımcıların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi) değerlendirilmiştir (TANITA BC-418 MA). Bireylerin BKİ değerleri hesaplanarak çalışmaya dahil edilme kriterini sağlayıp sağlamadığı kontrol edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin Bazal Metabolizma Hızı (BMH) Formül 3.1’de gösterilen Harris–Benedict formülüyle hesaplanmıştır (119).

$$BMH_{(ERKEK)} = 66 + 13,7 (\text{ağırlık-kg}) + 5 (\text{boy-cm}) - 6,8 (\text{yaş-yıl}) \quad (3.1)$$

Fiziksel aktivite kaydı (EK 6) ile fiziksel aktivite katsayısı (PAL) hesaplanmıştır. Hesaplanan PAL değeri FAO/WHO/UNU ortak raporuna göre sınıflandırılmıştır (120). Elde edilen BMH ve PAL değerleri ile katılımcıların günlük enerji gereksinimleri hesaplanmıştır (Formül 3.2).

$$\text{Enerji Gereksinimi} = BMH \times PAL \quad (3.2)$$

Çalışmaya başvuran gönüllülerin genel profilini ve kırmızıbiber tüketim alışkanlıklarını sorgulayan bir anket uygulanmıştır (EK 6).

3.4.2. İştahın Değerlendirilmesi

İştah duyularının ölçümünde 100 mm Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılmıştır (121). Gönüllülerin öğle öğününden önceki ve sonraki (0. 15. 30. 45. 60. 75. ve 90. dakikalardaki) iştah durumları sorgulanmıştır. Genel olarak bireylerin kendilerini ne kadar aç, ne kadar tok hissettikleri; besin tüketim isteklerinin ne kadar güçlü olduğu, ne kadar besin tüketebilecekleri; ekşi, yağlı, tuzlu ve şekerli besin tüketme istekleri ve test yiyeceğinin acılık açısından tüketilebilirliği ile ilişkili pozitif ve negatif yönde çift uçlu sorular sorulmuştur (EK 6). Örneğin, açlık için: hiç aç hissetmiyorum / hiç bu kadar aç hissetmemiştim, tokluk için: hiç tok hissetmiyorum / hiç bu kadar tok hissetmemiştim. Gönüllülerin VAS skor grafiklerinin eğri altı alan (AUC) değerleri Microsoft Office Excel 2016 paket programı kullanılarak sayısal integraldeki trapez kuralı ile hesaplanmıştır.

3.4.3. Enerji Harcanması, Yağ Oksidasyonu ve Solunum Katsayısı

Bireylerin yemekten önceki ve yemekten sonraki (15. 45. 70. ve 105. dakikalardaki) enerji harcanması, solunum katsayısı ve yağ oksidasyonu verileri indirekt kalorimetri (Cosmed Quark RMR) ile elde edilmiştir. Dinlenme Metabolizma Hızı (DMH) ve solunum katsayısı (RQ), indirekt kalorimetrisinin yazılımındaki formülasyonlar ile saptanabilmektedir. Yağ oksidasyonu ise cihazdan elde edilen O₂ ve CO₂ değerlerinin Peronnet F. ve Massicotte D. tarafından geliştirilen Formül 3.3'te kullanılması ile hesaplanmıştır (59).

$$\text{Yağ oksidasyonu (g/dk)} = (1.695 \times \text{VO}_2 \text{ (L/dk)}) - (1.701 \times \text{VCO}_2 \text{ (L/dk)}) \quad (3.3)$$

Her ziyarette ölçümlere başlamadan önce cihazın en az 15 dakika ısınması sağlandıktan sonra standart gaz karışımını içeren tüp ile gaz kalibrasyonu yapılmıştır. Gaz karışımı referanslara uygun olarak %5 CO₂, %16 O₂ ve Azot (balans) içermektedir. Tüpteki basınç regülatörü 3– 5 bar arasında sabit tutulmuştur.

Bireyler yatar pozisyondayken ölçümler yapılmıştır ve maskeden hava kaçağının olmadığı kontrol edilmeden ölçümlere başlanmamıştır. Her ölçüm 15 dakika sürmüştür ve ilk 5 dakika ortalamaya dahil edilmemiştir.

3.4.4. Vital Bulgular

Gönüllülerin vital bulgularından nabız, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, vücut iç sıcaklığı ve vücut sıcaklığı değerleri ölçülmüştür. Vital bulgular için yemekten önce ve yemekten sonra (0. 15. 30. 45. 60. 75. ve 90. dakikalarda) toplamda 8 tekrarlayan ölçüm yapılmıştır. Ölçümler her seferinde aynı taraftan alınmıştır.

Nabız ve tansiyon (sistolik – diastolik kan basınçları) ölçümleri elektronik tansiyon aleti (Omron M3) ile yapılmıştır. Ölçümler alınırken bireylere dik oturmaları ve hareket etmemeleri gerektiği konusunda uyarıda bulunulmuştur.

Vücut sıcaklığı, koltuk altından elektronik dijital termometre (Omron) ile ölçülmüştür. Vücut iç sıcaklığı kızılötesi kulak termometresi (Braun Irt 6520) ile kulak zarından ölçülmüştür (122).

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulguların analizi için SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Bireylerin genel profili aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SD), medyan ve alt-üst değerler ile saptanmıştır. İştah profilini değerlendirmek için VAS analizlerinden elde edilen AUC değerleri trapez kuralı uygulanarak hesaplanmıştır ve dozlara göre fark olup olmadığının analizi Friedman testi ile yapılmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlılık bulunması durumunda farkın nereden kaynaklandığını bulmak için ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Yağ oksidasyonu, RQ, DMH, vital bulgular ve iştah parametrelerinde “kırmızıbiber ve zaman” etkileşimlerini belirlemek için tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi (genelleştirilmiş doğrusal model) kullanılmıştır. Yağ oksidasyonu, RQ, DMH ve vital bulgularda kırmızıbiber dozlarının etkisini incelemek için her ziyaretin ilk ölçüm değeri (başlangıç noktası), diğer zaman dilimlerindeki

ölçüm değerlerinden çıkarılarak başlangıç değerleri eşitlenmiş ve zamana göre meydana gelen farkların analizi ele alınmıştır. Küresellik varsayımı sağlanmadığında Greenhouse – Geisser düzeltmesi kullanılmıştır.

Bütün ikili karşılaştırmalarda Bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 ($p < 0,05$) olarak değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Profili

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $27,4 \pm 10,1$ yıldır. Çalışmaya katılanlar arasında en küçük yaş 19 (n= 3 kişi) ve en büyük yaş 50'dir (n= 1 kişi). Katılımcıların yaş ve antropometrik ölçümlerinden boy, vücut ağırlığı, BKİ ve yağ yüzdesi verilerine ait bulgular Tablo 4.1'de verilmiştir. Ortalama BKİ değeri $22,9 \pm 1,9$ kg/m² ve ortalama vücut yağ yüzdesi $\%13,4 \pm 3,6$ olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Bireylerin yaş ve antropometrik ölçümleri.

	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer	Medyan
Yaş (yıl)	$27,4 \pm 10,1$	19	50	24,5
Boy (cm)	$174,7 \pm 6,8$	166	186	176,5
Vücut ağırlığı (kg)	$69,8 \pm 7,3$	62,4	86,0	67,9
BKİ (kg/m ²)	$22,9 \pm 1,9$	19,8	25,0	22,9
Vücut yağ yüzdesi (%)	$13,4 \pm 3,6$	7,0	18,5	13,1

Gönüllülerin fiziksel aktivite kayıt formuyla elde edilen PAL ve Harris–Benedict formülünden elde edilen BMH değerleriyle hesaplanan enerji gereksinimleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Buna göre, gönüllülerin günlük enerji gereksinimlerinin ortalaması 2580 ± 215 kkal'dir. Gönüllülerin fiziksel aktivite düzeylerine bakıldığında PAL ortalamaları $1,6 \pm 0,1$ olarak bulunmuştur. Bu değer, FAO/WHO/UNU ortak raporuna göre “sedanter veya hafif aktivite yaşam tarzı” sınıfına girmektedir (PAL: 1.40-1.69).

Tablo 4.2. Bireylerin fiziksel aktivite katsayıları ve günlük enerji gereksinimleri.

	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer	Medyan
PAL	$1,6 \pm 0,1$	1,3	1,8	1,6
BMH (kkal)	1664 ± 111	1460	1855	1663
Enerji Gereksinimi (kkal)	2580 ± 215	2307	2924	2550

Bireylerin memleketlerinin bulunduğu bölge ve en uzun süre ikamet ettikleri bölge Tablo 4.3'te verilmiştir. Bireylerin %41,7'si en uzun süre İç Anadolu bölgesinde ikamet etmiştir. Bireylerin %25'inin memleketi Marmara bölgesidir.

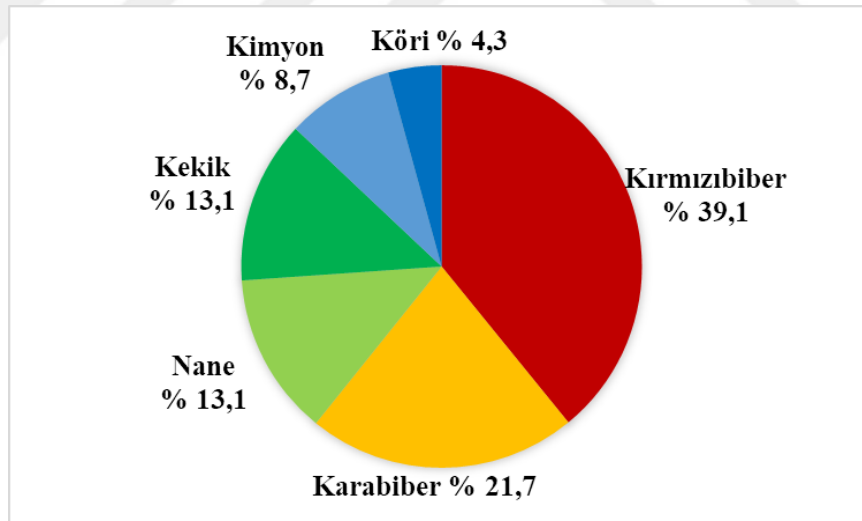
Tablo 4.3. Bireylerin ikamet ettikleri ve memleketlerinin bulunduğu bölgeler.

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Memleket		
İç Anadolu	2	16,7
Doğu Anadolu	2	16,7
Güneydoğu Anadolu	-	-
Marmara	3	25,0
Ege	1	8,2
Akdeniz	2	16,7
Karadeniz	2	16,7
En uzun süre ikamet edilen yer		
İç Anadolu	5	41,7
Doğu Anadolu	-	-
Güneydoğu Anadolu	-	-
Marmara	4	33,3
Ege	1	8,3
Akdeniz	2	16,7
Karadeniz	-	-

Çalışmaya katılan bireylerin baharatlarla ilgili genel bilgi ve tutumları Tablo 4.4'de verilmiştir. Bireylerin %75'i baharatların iştah açıcı olduğunu düşünürken, %16,7'si baharatların iştah açıcı olmadığını ve %8,3'ü fikrinin olmadığını belirtmiştir. Hangi baharatların iştah açıcı olduğunu sorgulandığında bireylerin %39,1'i “kırmızıbiber” cevabını vermiştir (Şekil 4.1). Baharatların tuz tüketimini artırıp artırmadığı sorgulandığında %41,7'si “fikrim yok”, %33,3'ü “hayır” ve %25'i “evet” cevabını vermiştir. Baharatlarla ilgili bilgi düzeyindeki artışın baharat kullanımını etkilediğini düşünenlerin sayısı ile etkilemediğini düşünenlerin sayısı aynıdır (%50). Bireylerin %83,4'ü baharat kullanımının sağlığı etkileyebileceğini düşünmektedir. Diğer yandan, %8,3'ü sağlığı etkilemeyeceğini ve %8,3'ü fikrinin olmadığını bildirmiştir.

Tablo 4.4. Baharatlarla ilgili genel bilgi ve tutumlar.

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Baharatlar iştah açıcı mı?		
Evet	9	75,0
Hayır	2	16,7
Fikrim yok	1	8,3
Baharat kullanımı tuz tüketimini azaltır mı?		
Evet	3	25,0
Hayır	4	33,3
Fikrim yok	5	41,7
Baharatlarla ilgili bilgi düzeyindeki artış baharat kullanımınızı etkiler mi?		
Evet	6	50
Hayır	6	50
Baharat kullanımının sağlığını etkilediğini düşünüyor musunuz?		
Evet	10	83,4
Hayır	1	8,3
Fikrim yok	1	8,3

**Şekil 4.1.** İştah açıcı olduğu düşünülen baharatlar.

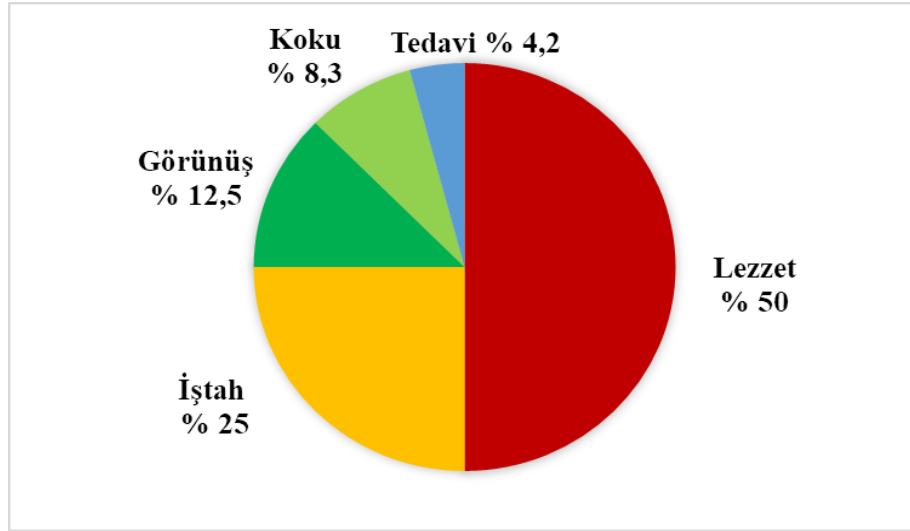
Bireylerin kırmızıbiberle ilgili alışkanlıklarına ve tutumlarına yönelik sonuçlar Tablo 4.5'te verilmiştir. Bireylerin %50'si baharat olarak kullanılan kırmızıbiberi “ambalajlı olarak”, %25'i “aktardan açık olarak” ve %25'i güneşte kurutarak” temin etmektedir. Kırmızıbiber kullanıldığında tuz tüketiminin azalacağını düşünenler ile tuz

tüketiminin azalmayacağını düşünenlerin sayısı eşittir (%50). Bireylerin %41,7'si çok acı tükettiğinde iştahın değişmeyeceğini, %33,3'ü iştahın azalacağını ve %25'i iştahın artacağını düşünmektedir. En çok tercih edilen kırmızıbiber türü sorgulandığında bireylerin %66,7'si “pul biber” ve %33,3'ü “acı toz biber” cevabını vermiştir. Pul biberin tüketim sıklığı sorgulandığında bireylerin %50'si “nadiren”, %33,3'ü “sık” ve %16,7'si “çok sık” tüketmektedir. Acı toz biberin tüketim sıklığı sorgulandığında bireylerin %83,4'ü “nadiren”, %8,3'ü “sık” ve %8,3'ü “çok sık” tüketmektedir. Bir öğünde bireylerin %58,4'ü “bir tutam”, %33,3'ü “bir çay kaşığı” ve %8,3'ü “bir tatlı kaşığından fazla” kırmızıbiber tüketmektedir. Bireylere bir öğünde tükettikleri kırmızıbiber miktarlarını içinde isot, acı toz biber ve pul biber bulunan kavanozlardan bir kaşık ile göz kararı almaları belirtilmiş ve kırmızıbiber çeşitlerinin ağırlığı hassas terazi ile tartılmıştır. Buna göre, bir öğünde tüketilen kırmızıbiber miktarı 0,2 – 3,5 g/öğün arasında çeşitlilik göstermekte ve ortalama olarak yaklaşık 1 g/öğün tüketilmektedir.

Tablo 4.5. Bireylerin kırmızıbiberle ilgili alışkanlıkları ve tutumları.

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Baharat olarak kullanılan kırmızıbiberin temini		
Güneşte kurutup	3	25
Aktardan açık olarak	3	25
Market vb. yerlerden ambalajlı olarak	6	50
En çok tercih edilen kırmızıbiber türü		
Pul biber	8	66,7
Acı toz biber	4	33,3
İsot	-	-
Pul biber tüketim sıklığı		
Çok sık	2	16,7
Sık	4	33,3
Nadiren	6	50
Acı toz biber tüketim sıklığı		
Çok sık	1	8,3
Sık	1	8,3
Nadiren	10	83,4
Bir öğünde kullanılan ortalama kırmızıbiber		
Bir tutam	7	58,4
Bir çay kaşığı	4	33,3
Bir tatlı kaşığı	-	-
Bir tatlı kaşığından fazla	1	8,3
Kırmızıbiber kullanıldığında tuz tüketimi azalır mı?		
Evet	6	50
Hayır	6	50
Çok acı olduğunda iştah		
Azalır	4	33,3
Değişmez	5	41,7
Artar	3	25

Birden fazla seçeneğin seçilebildiği kırmızıbiberin kullanım amaçlarına bakıldığında %50 “lezzeti artırmak”, %25 “iştah açıcı hale getirmek”, %12,5 “görünüşü güzelleştirmek”, %8,3 “kokuyu güzelleştirmek” ve %4,2 “bitkisel tedavi” için tercih edildiği görülmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kırmızıbiberin kullanım amaçları.

4.2. Kırmızıbiberin İştah Parametrelerine Etkisi

Kırmızıbiberin iştah parametrelerine etkisini incelemek için yapılan VAS’da bireylerin açlık, tokluk, yeme isteğinin ne kadar güçlü olduğu, ne kadar yemek yiyebileceği ile şekerli, tuzlu, ekşi ve yağlı besin tüketme isteği sorgulanmıştır. Her ziyarette 8 kez yapılan skalanın skorlarının zamana göre ortalamaları Tablo 4.6’da verilmiştir. Doz ve zamanın ekileri göz önüne alındığında yalnızca tokluk ve prospektif besin tüketim isteği skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşmuştur. 0 g ile 10 g kırmızıbiber tüketiminin tokluk skorları üzerinde etkisi karşılaştırıldığında, ilk 30 dk bir fark bulunmaz iken, 45. dk ($p=0,022$), 60. dk ($p=0,044$) ve 75. dakikalardaki ($p=0,045$) sonuçlarda istatistiksel düzeyde artış olduğu tespit edilmiştir. Prospektif besin tüketim isteği skorları ise 10 g kırmızıbiber tüketimiyle 0 g’a kıyasla yemekten sonraki 90. dk’da istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,031$). Diğer yandan ekşi / yağlı / tuzlu / şekerli besin tüketme isteği, açlık ve yiyebilme miktarı skorlarında dozlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim oluşmamıştır ($p>0,05$). İştah parametrelerinin skorlarının zamana göre ortalamalarının grafikleri Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.6. Kırmızıbiber dozuna göre iştah parametrelerinin VAS skorlarında (mm) zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları.

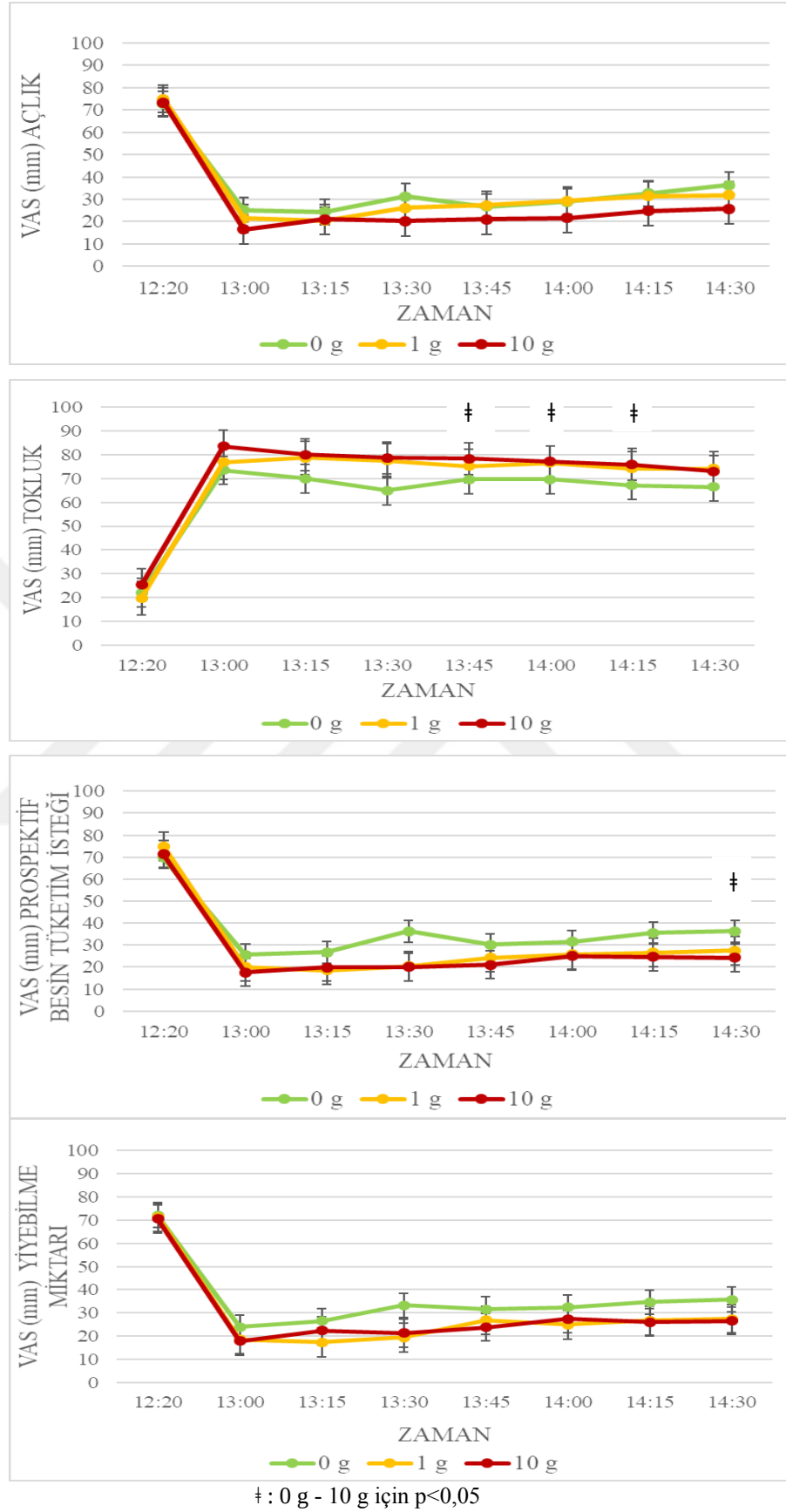
Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri*		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Şu anda kendinizi ne kadar aç hissediyorsunuz?						
Y.Ö.	72,8±14,6	75,0±14,7	73,4±12,3	p>0,05		
Y.S.-0.dk	25,2±18,5	21,4±25,3	16,5±13,2			
Y.S.-15.dk	24,4±19,6	20,4±20,1	21,0±18,6			
Y.S.-30.dk	31,3±26,1	26,2±23,7	20,2±17,7			
Y.S.-45.dk	26,8±21,4	27,4±24,2	21,0±17,6			
Y.S.-60.dk	29,0±23,0	29,3±23,8	21,7±19,2			
Y.S.-75.dk	32,7±23,1	31,6±25,4	24,7±20,1			
Y.S.-90.dk	36,4±24,0	31,8±28,1	25,7±21,6			
Şu anda kendinizi ne kadar tok hissediyorsunuz?						
Y.Ö.	22,1±15,6	19,8±19,4	25,4±16,0	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-0.dk	73,5±19,8	76,7±25,9	83,5±16,7	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-15.dk	70,0±22,7	78,7±19,0	80,0±19,2	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-30.dk	65,0±26,3	77,4±19,0	78,7±18,5	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-45.dk	69,6±21,3	75,2±16,8	78,3±15,0	>0,05	0,022	>0,05
Y.S.-60.dk	69,6±19,7	76,5±15,5	77,1±17,3	>0,05	0,044	>0,05
Y.S.-75.dk	67,1±18,9	74,1±17,9	75,8±18,7	>0,05	0,045	>0,05
Y.S.-90.dk	66,5±20,7	74,1±20,6	73,0±18,0	>0,05	>0,05	>0,05
Şu anda yeme isteğiniz ne kadar güçlü?						
Y.Ö.	69,8±16,4	74,9±21,2	71,4±14,6	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-0.dk	25,6±20,0	20,2±22,3	17,6±16,3	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-15.dk	26,8±22,5	18,6±17,5	19,9±19,5	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-30.dk	36,2±26,5	20,4±19,6	20,0±18,8	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-45.dk	30,2±23,5	24,3±20,2	21,1±18,2	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-60.dk	31,6±22,0	25,7±20,2	25,1±22,7	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-75.dk	35,6±21,7	26,6±21,0	24,7±20,7	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-90.dk	36,3±21,9	27,5±22,6	24,2±19,9	>0,05	0,031	>0,05
Şu anda ne kadar yemek yiyebileceğinizi düşünüyorsunuz?						
Y.Ö.	72,0±11,4	71,4±20,2	70,6±15,7	p>0,05		
Y.S.-0.dk	23,9±19,3	18,7±17,8	17,8±18,5			
Y.S.-15.dk	26,6±21,5	17,4±17,2	22,3±22,3			
Y.S.-30.dk	33,2±25,2	19,5±17,6	21,3±22,0			
Y.S.-45.dk	31,6±24,3	26,8±19,1	23,8±22,6			
Y.S.-60.dk	32,5±22,6	25,0±19,3	27,4±24,7			
Y.S.-75.dk	34,7±21,6	26,7±22,5	26,0±21,9			
Y.S.-90.dk	35,7±20,8	27,5±20,8	26,6±22,7			

Tablo 4.6. Kırmızıbiber dozuna göre iştah parametrelerinin VAS skorlarında (mm) zamanla meydana gelen değişimlerin ortalamaları (devamı).

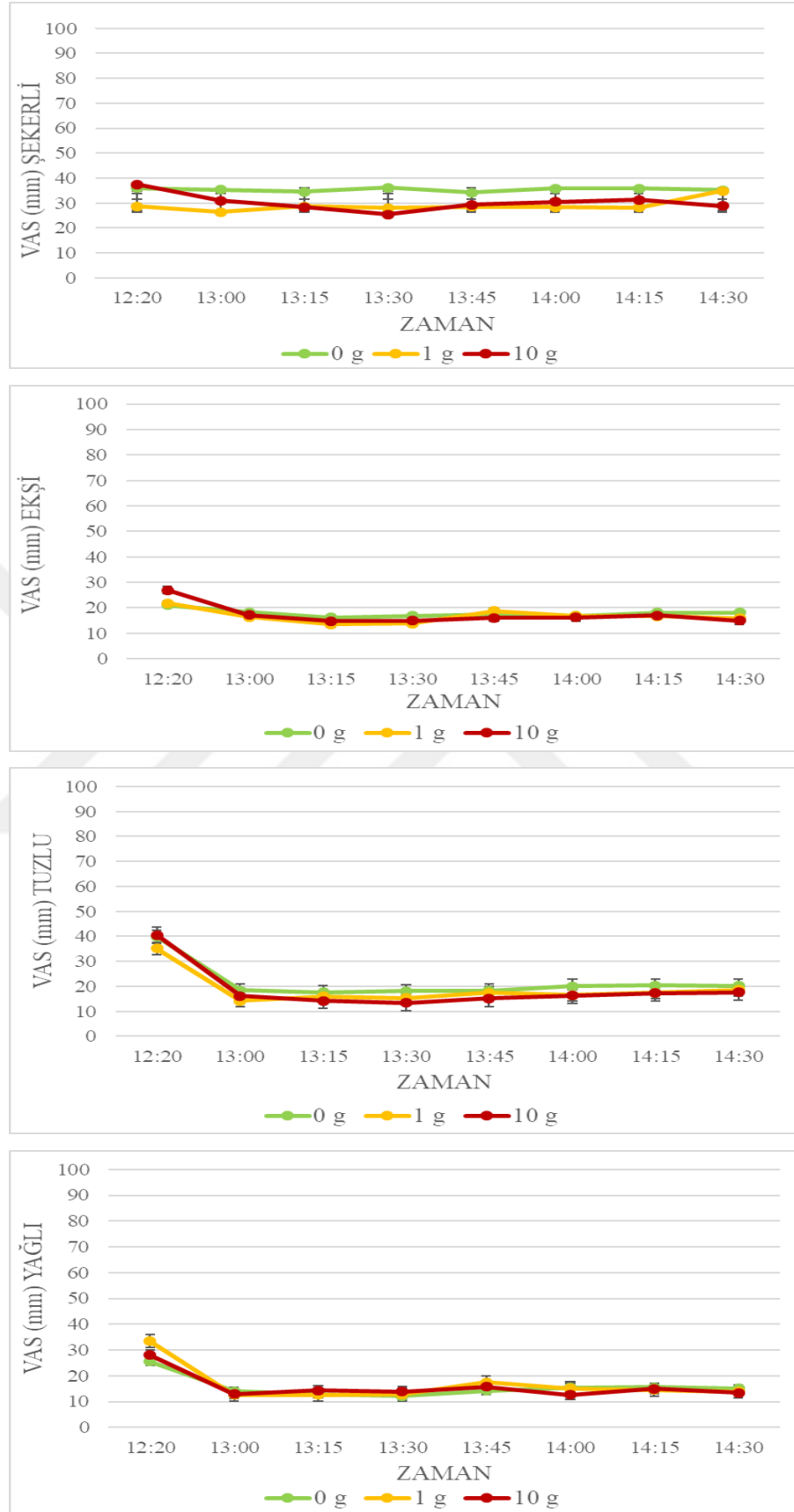
Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri*		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Şu anda şekerli besin tüketim isteğiniz ne kadar?						
Y.Ö.	36,0±22,1	28,7±19,4	37,5±26,6	/	p>0,05	/
Y.S.-0.dk	35,4±25,0	26,3±27,0	31,0±25,5			
Y.S.-15.dk	34,6±26,5	28,7±25,6	28,4±24,0			
Y.S.-30.dk	36,2±28,8	28,1±23,7	25,5±22,1			
Y.S.-45.dk	34,2±28,7	28,6±24,8	29,3±22,7	/	p>0,05	/
Y.S.-60.dk	35,9±29,5	28,4±25,7	30,5±23,2			
Y.S.-75.dk	35,8±30,5	28,2±26,0	31,3±24,3			
Y.S.-90.dk	35,2±27,5	34,9±28,2	28,9±22,7			
Şu anda tuzlu besin tüketim isteğiniz ne kadar?						
Y.Ö.	39,9±25,8	35,2±23,2	40,6±15,5	/	p>0,05	/
Y.S.-0.dk	18,4±15,1	14,2±16,1	16,2±16,9			
Y.S.-15.dk	17,7±15,8	16,0±13,9	14,2±13,6			
Y.S.-30.dk	18,1±14,9	15,2±11,6	13,3±11,9			
Y.S.-45.dk	18,2±15,9	17,5±15,1	15,1±14,2	/	p>0,05	/
Y.S.-60.dk	20,1±18,0	16,4±15,2	16,2±13,9			
Y.S.-75.dk	20,3±16,7	17,5±15,3	17,3±17,1			
Y.S.-90.dk	20,2±16,2	18,6±16,5	17,6±17,9			
Şu anda ekşi besin tüketim isteğiniz ne kadar?						
Y.Ö.	21,0±19,3	21,7±21,2	26,9±25,4	/	p>0,05	/
Y.S.-0.dk	18,2±21,3	16,4±19,7	17,2±23,9			
Y.S.-15.dk	16,2±21,6	13,5±16,8	14,7±19,1			
Y.S.-30.dk	16,8±22,7	13,8±17,8	14,9±20,6			
Y.S.-45.dk	17,5±22,6	18,7±23,1	16,1±22,1	/	p>0,05	/
Y.S.-60.dk	16,9±22,2	16,8±22,7	16,2±20,7			
Y.S.-75.dk	18,1±24,1	16,7±24,6	17,0±23,3			
Y.S.-90.dk	18,1±22,6	15,8±21,5	14,9±17,5			
Şu anda yağlı besin tüketim isteğiniz ne kadar?						
Y.Ö.	25,5±22,4	33,4±27,4	28,1±24,8	/	p>0,05	/
Y.S.-0.dk	14,0±14,2	12,6±14,9	13,0±18,0			
Y.S.-15.dk	13,0±11,9	12,6±15,3	14,4±14,1			
Y.S.-30.dk	12,2±12,0	12,7±11,8	13,9±15,5			
Y.S.-45.dk	14,2±15,9	17,5±16,8	15,7±15,3	/	p>0,05	/
Y.S.-60.dk	15,5±16,5	15,2±16,2	12,6±11,8			
Y.S.-75.dk	15,6±16,8	14,5±15,8	14,9±15,9			
Y.S.-90.dk	15,1±15,9	13,8±17,0	13,3±16,1			

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.3. Açlık, tokluk ve yeme dürtüsündeki ortalama VAS değerleri.



Şekil 4.4. Farklı tatlardaki besinleri tüketme isteğindeki ortalama VAS değerleri.

VAS skorların elde edilen grafiklerdeki (Bkz. Şekil 4.3 ve Şekil 4.4) AUC hesaplamaları yapılarak dozların etkisi incelenmiş ve iştah parametrelerinde kırmızıbiber tüketimiyle meydana gelen genel değişim, skorların medyanlarıyla Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo.4.7. İştah parametrelerinin AUC değerlerinin dozlara göre medyanları.

	0 g	1g	10 g	p değeri
Şu anda kendinizi ne kadar aç hissediyorsunuz?	4630,00	3651,25	3285,00	>0,05
Şu anda kendinizi ne kadar tok hissediyorsunuz?	8218,75 ^a	8956,25 ^{ab}	9570,00 ^{bc}	0,004 *
Şu anda yeme isteğiniz ne kadar güçlü?	4488,75 ^a	3430,00 ^{ab}	3416,25 ^{bc}	0,004 *
Şu anda ne kadar yemek yiyebileceğinizi düşünüyorsunuz?	4366,25 ^a	3545,00 ^a	3323,75 ^a	0,046 *
Şu anda şekerli besin tüketim isteğiniz ne kadar?	3998,75 ^a	2166,25 ^a	3472,50 ^a	0,046 *
Şu anda tuzlu besin tüketim isteğiniz ne kadar?	2168,75	2200,00	2343,75	>0,05
Şu anda ekşi besin tüketim isteğiniz ne kadar?	1566,25	1427,50	1443,75	>0,05
Şu anda yağlı besin tüketim isteğiniz ne kadar?	1477,50	1990,00	1356,25	>0,05

* :Friedman testine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıdır (p<0,05).

^{a-c}:Wilcoxon testine göre istatistiksel olarak farklı çıkan gruplar (Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.)

Açlık skorlarının AUC değerlerinin ortancaları 0 g, 1 g ve 10 g için sırasıyla 4630; 3651,25 ve 3285 olarak bulunmuştur. Buna göre, kırmızıbiber verildiğinde açlık skorlarında azalma görülse de fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0,05).

Tokluk skorlarının AUC değerlerinin medyanları 0 g, 1 g ve 10 g için sırasıyla 8218,75; 8956,25 ve 9570 olarak bulunmuştur. Tokluk skorlarında 0 g’a kıyasla kırmızıbiber tüketimi ile meydana gelen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Tokluk skorlarındaki bu farkın hangi dozdan kaynaklandığına bakıldığında 0 g ziyaretlerine kıyasla 10 g kırmızıbiber verildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış görülmüştür (p=0,004).

Prospektif besin tüketim isteği skorlarının AUC değerlerinin medyanları 0 g, 1 g ve 10 g için sırasıyla 4488,75; 3430 ve 3416,25 olarak bulunmuştur. Prospektif besin tüketim isteği skorlarında 0 g'a kıyasla kırmızıbiber tüketimi ile meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). İkili karşılaştırmalar yapıldığında, 0 g'a kıyasla bireylerin prospektif besin tüketim isteği skorları 10 g kırmızıbiber tüketimi ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,003$).

Yiyebilme miktarı skorlarının AUC değerlerinin medyanları 0 g, 1 g ve 10 g için sırasıyla 4366,25; 3545 ve 3323,75 olarak bulunmuştur. Yiyebilme miktarı skorlarında dozlar arasında Friedman testi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülse de ($p=0,046$). Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldığında Bonferroni düzeltmesinden sonra farklar istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Farklı tatlardaki besinleri tüketme isteğindeki ortalama VAS değerleri incelendiğinde Friedman testi ile dozlar arasında yalnızca şekerli besin tüketme isteğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmuştur ($p=0,046$). Fakat, farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için Wilcoxon testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesinden sonra istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tuzlu, yağlı ve ekşi besin tüketme isteğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Test öğününden hemen sonra işaretlenen vizüel analog skalada öğünün acılık açısından tüketilebilirliği sorgulanmıştır. Tüketilebilirlik skorları 0 g, 1 g ve 10 g için 100 puan üzerinden sırasıyla $92,9 \pm 9,9$; $90,6 \pm 11,7$ ve $61,6 \pm 20,8$ puandır. Çalışmanın sonunda da, çalışmaya başlamadan önce 10 g kırmızıbiberin tüketilebilirliği ile ilgili yapılan pilot çalışmanın skoruna (63 puan) benzer bir skor kaydedilmiştir. Test öğününün acılık açısından tüketilebilirliği 10 g kırmızıbiber verildiğinde 0 g'a kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,005$). Diğer taraftan, 1 g kırmızıbiber verildiğinde tüketilebilirlik skorunda 0 g'a kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).

4.3. Kırmızıbiberin Enerji Harcanmasına Etkisi

Dinlenme metabolizma hızının tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Buna göre 0 g ziyaretlerinin DMH ortalaması 2154 ± 157 kkal, 1 g kırmızıbiber verilen ziyaretlerin DMH ortalaması 2201 ± 210 kkal ve 10 g kırmızıbiber verilen ziyaretlerin DMH ortalaması 2273 ± 206 kkal’dır.

Tablo 4.8. DMH’nın (kkal) dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.

Doz	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer	Medyan
0 g	2154 ± 157	1818	2504	2113
1 g	2201 ± 210	1764	2630	2185
10 g	2273 ± 206	1829	2853	2294

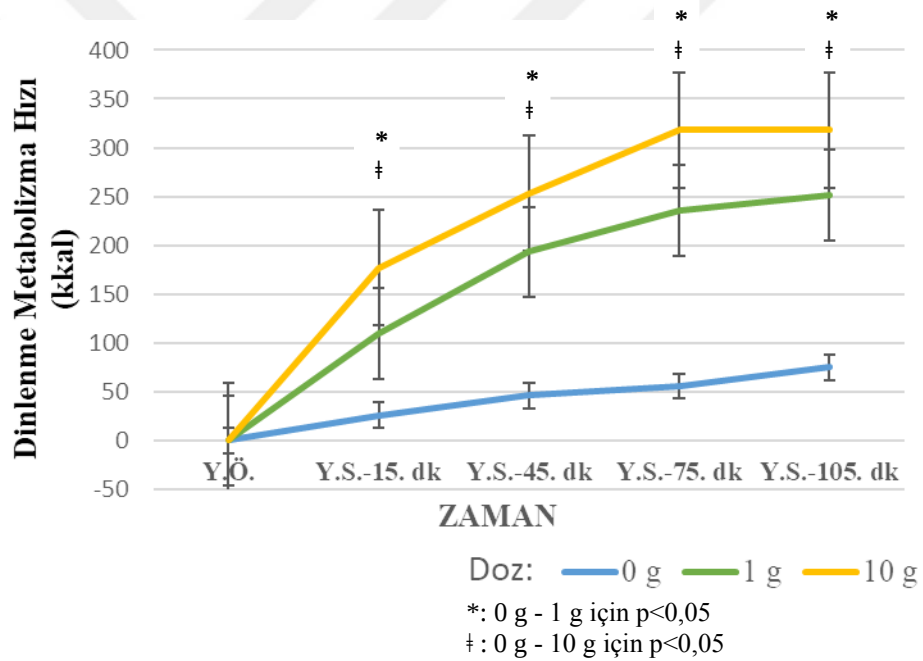
Farklı dozlardaki kırmızıbiberin dinlenme metabolizma hızına etkilerini incelemek için her ziyarette yemekten önce ve yemekten sonra toplam 5 ölçüm gerçekleştirilmiştir. Her ziyarette, başlangıç noktasına (yemekten önceki ölçüme) göre meydana gelen farklar bulunarak bu farkların zamana göre değişimleri analiz edilmiştir. Başlangıç noktasına göre DMH değerlerinde zamanla meydana gelen farkların analizi Tablo 4.9’da verilmiştir. Buna göre, 0 g’la kıyaslandığında her iki kırmızıbiber dozunda da tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşmuştur. Diğer yandan, 10 g kırmızıbiber verildiğinde daha fazla artış oluşsa da 1 g ve 10 g kırmızıbiber verilen ziyaretler arasında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmemiştir. Dozların etkisiyle başlangıca göre zamanla DMH değerlerinde meydana gelen değişimin grafiği Şekil 4.5’te verilmiştir.

Tablo 4.9. Kırmızıbiber dozuna göre DMH (kkal) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri*		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-15.dk	26±58	110±76	177±102	0,043	0,007	>0,05
Y.S.-45.dk	46±78	193±91	253±124	0,001	<0,001	>0,05
Y.S.-75.dk	56±77	236±151	318±128	0,001	<0,001	>0,05
Y.S.-105.dk	75±97	251±86	318±104	<0,001	<0,001	>0,05

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.5. Kırmızıbiber dozuna göre DMH (kkal) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

4.4. Kırmızıbiberin Yağ Oksidasyonuna Etkisi

Yağ oksidasyonunun tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.10'da verilmiştir. Buna göre yağ oksidasyonlarının ortalaması 0 g ziyaretlerinde $92,3 \pm 26,5$ g/dk, 1 g kırmızıbiber verildiğinde 98 ± 32 g/dk ve 10 g kırmızıbiber verildiğinde $104,2 \pm 28,3$ g/dk olarak bulunmuştur.

Tablo 4.10. Yağ oksidasyonun (g/dk) dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.

Doz	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer	Medyan
0 g	92,3±26,5	35,6	158,1	94,6
1 g	98,0±32,0	14,6	163,0	101,7
10 g	104,2±28,3	37,7	166,3	103,5

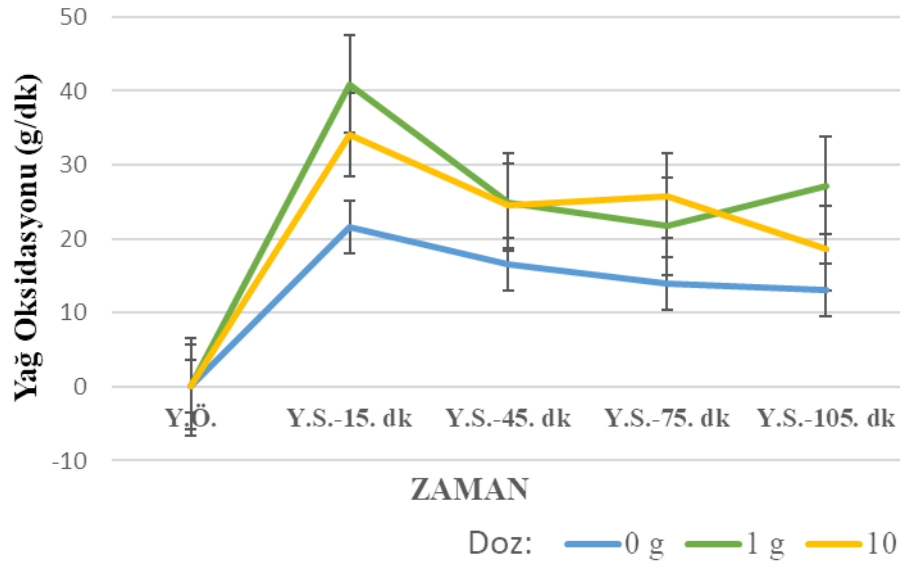
Farklı dozlardaki kırmızıbiberin etkilerini gözlemlemek için her ziyarette yemekten önce ve yemekten sonra toplam 5 defa yağ oksidasyonu hesaplanmıştır. Her ziyarette, başlangıç noktasına (yemekten önceki ölçüme) göre meydana gelen farklar bulunarak bu farkların zamana göre değişimleri analiz edilmiştir. Başlangıç noktasına göre yağ oksidasyonu değerlerinde zamanla meydana gelen farkların analizi Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Buna göre, öğünlere kırmızıbiber eklenmesiyle yağ oksidasyonunda 0 g’a kıyasla artış olsa da bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Verilen kırmızıbiber dozlarının etkisiyle başlangıca göre zamanla yağ oksidasyonu değerlerinde meydana gelen değişimin grafiği Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Kırmızıbiber dozuna göre yağ oksidasyonu (g/dk) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri*		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-15.dk	21,6±30,2	40,9±39,7	34,1±15,5	p>0,05		
Y.S.-45.dk	16,5±32,2	24,9±31,0	24,5±23,7			
Y.S.-75.dk	13,9±33,1	21,7±25,3	25,8±21,0			
Y.S.-105.dk	13,1±22,8	27,2±18,4	18,7±23,4			

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şelil 4.6. Kırmızıbiber dozuna göre yağ oksidasyonu (g/dk) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

4.5. Kırmızıbiberin Solunum Katsayısına Etkisi

Solunum katsayısının tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Solunum katsayılarının ortalaması 0 g ziyareti için $0,823 \pm 0,046$; 1 g kırmızıbiber için $0,816 \pm 0,059$ ve 10 g kırmızıbiber için $0,809 \pm 0,053$ değerindedir.

Tablo 4.12. Solunum katsayısının dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.

Doz	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer	Medyan
0 g	$0,823 \pm 0,046$	0,73	0,93	0,820
1 g	$0,816 \pm 0,059$	0,71	0,97	0,813
10 g	$0,809 \pm 0,053$	0,66	0,92	0,814

Kırmızıbiber dozlarının solunum katsayısına etkilerini bulmak için her ziyarette yemekten önce ve yemekten sonra toplam 5 ölçüm yapılmıştır. Her ziyarette, başlangıç noktasına kıyasla RQ değerlerinde zamana göre meydana gelen farklar hesaplanarak analiz edilmiştir. Başlangıç noktasına göre RQ değerlerinde zamanla meydana gelen farkların analizi Tablo 4.13’te gösterilmiştir. Buna göre, öğünlere kırmızıbiber eklenmesi ile RQ değerlerinin ortalamasında 0 g ziyaretlerine kıyasla azalma olsa da bu azalış istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p > 0,05$). Kırmızıbiber

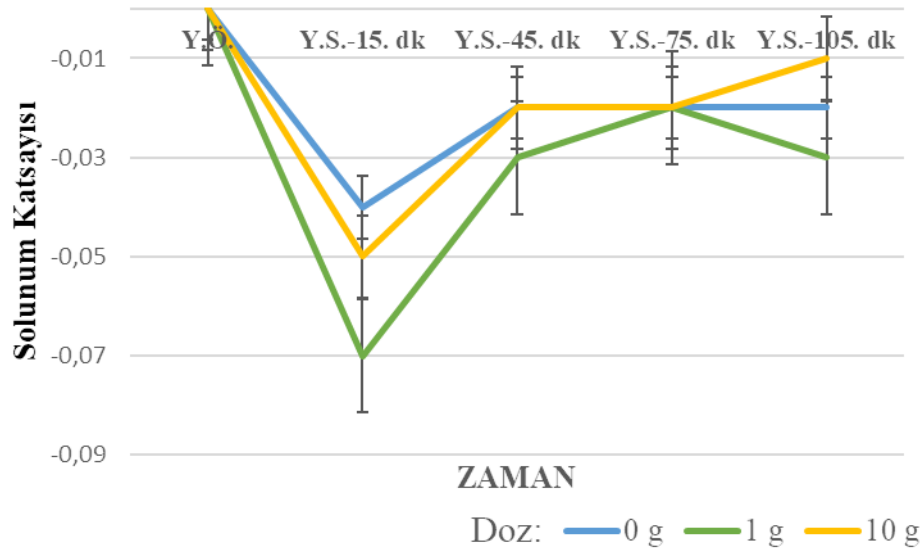
dozuna göre RQ değerlerinde zamanla meydana gelen değişimlerin grafiği Şekil 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.13. Kırmızıbiber dozuna göre solunum katsayısı değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri*		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-15.dk	-0,04±0,05	-0,07±0,08	-0,05±0,03	p>0,05		
Y.S.-45.dk	-0,02±0,06	-0,03±0,06	-0,02±0,05			
Y.S.-75.dk	-0,02±0,06	-0,02±0,06	-0,02±0,05			
Y.S.-105.dk	-0,02±0,04	-0,03±0,04	-0,01±0,04			

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.7. Kırmızıbiber dozuna göre RQ değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

4.6. Kırmızıbiberin Vital Bulgulara Etkisi

Vital bulguların dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.14’te verilmiştir. Nabız değerlerinin ortalaması kırmızıbiber dozlarına göre 0 g için $76,1 \pm 9,4$; 1 g için $77,0 \pm 7,0$ ve 10 g için $78,0 \pm 7,8$ olarak bulunmuştur. Sistolik kan basıncı ortalamaları 0g,

1g ve 10 g kırmızıbiber dozları için sırasıyla 106,0±9,9 mmHg, 106,3±9,9 mmHg ve 107,5±8,8 mmHg'dır. Diastolik kan basıncı ortalamaları ise 0g, 1g ve 10 g için sırasıyla 64,2±8,3 mmHg, 64,7±7,1 mmHg ve 65,4±6,4 mmHg olarak bulunmuştur. Vücut sıcaklığı ortalamaları 0g, 1g ve 10 g için sırasıyla 35,76±0,27 °C, 35,87±0,25 °C ve 35,91±0,32 °C derecedir. Vücut iç sıcaklığı ortalamaları ise 0g, 1g ve 10 g için sırasıyla 36,85±0,24 °C, 36,91±0,26 °C ve 36,96±0,21 °C değerindedir.

Tablo 4.14. Vital bulguların dozlara göre tanımlayıcı istatistikleri.

	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer	Medyan
Nabız				
0 g	76,1±9,4	56	95	77,0
1 g	77,0±7,0	58	93	77,0
10 g	78,0±7,8	59	98	78,0
Sistolik Kan Basıncı				
0 g	106,0±9,9	77	125	108
1 g	106,3±9,9	75	127	106
10 g	107,5±8,8	86	139	108
Diastolik Kan Basıncı				
0 g	64,2±8,3	41	83	66,5
1 g	64,7±7,1	48	85	63,0
10 g	65,4±6,4	45	81	65,5
Vücut Sıcaklığı				
0 g	35,76±0,27	35,1	36,3	35,8
1 g	35,87±0,25	35,1	36,4	35,9
10 g	35,91±0,32	35,0	36,5	35,9
Vücut İç Sıcaklığı				
0 g	36,85±0,24	36,1	37,2	36,9
1 g	36,91±0,26	36,0	37,4	36,9
10 g	36,96±0,21	36,2	37,3	37,0

Kırmızıbiber dozlarının nabız, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, vücut sıcaklığı ve vücut iç sıcaklığına etkilerini incelemek için her ziyarette ilki test öğünü tüketiminden önce olmak üzere toplamda 8 ölçüm yapılmıştır. Her ziyarette, başlangıç

noktasına göre meydana gelen farklar bulunmuştur. Bu farkların zamanla meydana gelen değişimlerinin istatistiksel analizi gerçekleştirilmiş ve değerlendirilmiştir.

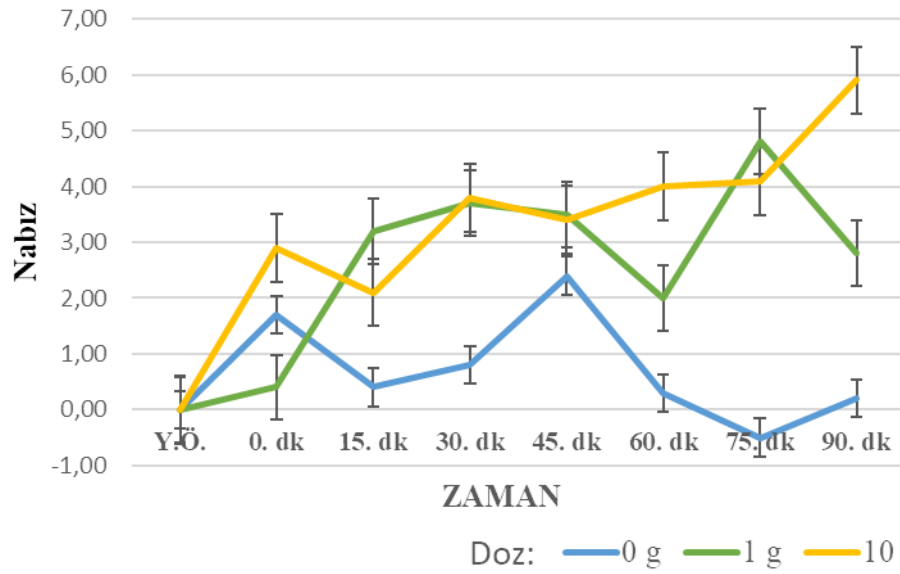
Farklı dozdaki kırmızıbiberlerin verilışı ile nabız değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler Tablo 4.15'te gösterilmiştir. 0 g kıyasla 1 g ve 10 g kırmızıbiber verildiğinde nabız değerlerinin ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir. Şekil 4.8'de nabız değerlerinin ortalamalarının başlangıç noktasına kıyasla zamanla meydana gelen değişimlerin grafiği görülmektedir.

Tablo 4.15. Kırmızıbiber dozuna göre nabız değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri*		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-0.dk	1,7 $\pm$ 9,3	0,4 $\pm$ 6,2	2,9 $\pm$ 5,5	p>0,05		
Y.S.-15.dk	0,4 $\pm$ 4,7	3,2 $\pm$ 6,2	2,1 $\pm$ 4,9			
Y.S.-30.dk	0,8 $\pm$ 7,0	3,7 $\pm$ 6,9	3,8 $\pm$ 5,4			
Y.S.-45.dk	2,4 $\pm$ 8,8	3,5 $\pm$ 8,8	3,4 $\pm$ 8,6			
Y.S.-60.dk	0,3 $\pm$ 6,4	2,0 $\pm$ 6,1	4,0 $\pm$ 6,7			
Y.S.-75.dk	-0,5 $\pm$ 6,0	4,8 $\pm$ 8,3	4,1 $\pm$ 4,5			
Y.S.-90.dk	0,2 $\pm$ 9,6	2,8 $\pm$ 6,8	5,9 $\pm$ 6,2			

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.8. Kırmızıbiber dozuna göre nabız değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

Sistolik kan basıncında başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler Tablo 4.16'da gösterilmiştir. 10 g kırmızıbiber tüketimiyle yemekten hemen sonra (0. dk) ve yemekten sonraki 60. dk ve 75. dakikalarda 0 g'a kıyasla meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0,037$, $p=0,045$ ve $p=0,025$). 1 g kırmızıbiber verildiğinde ise yemekten sonraki 15. dk, 30. dk ve 75. dakikalarda sistolik kan basıncı istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (sırası ile $p=0,043$, $p=0,041$ ve $p=0,021$). Sistolik kan basınçlarının ortalamalarındaki değişimin grafiği Şekil 4.9'da verilmiştir.

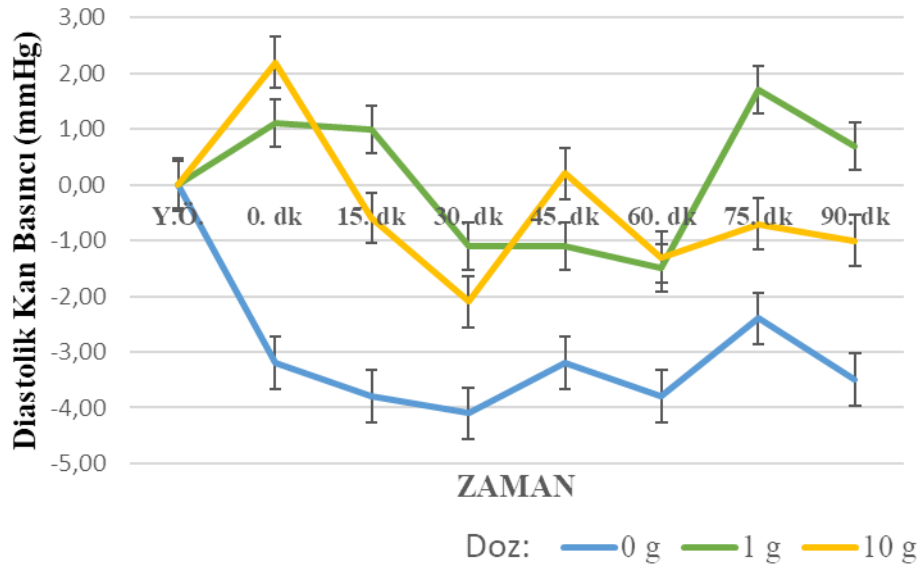
10 g kırmızıbiber tüketimi ile 0 g'a kıyasla diastolik kan basıncında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır. Diastolik kan basınçlarının ortalamalarındaki değişimin grafiği Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Kırmızıbiber dozuna göre diastolik kan basıncı (mmHg) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-0.dk	-3,2±7,9	1,1±5,3	2,2±5,5	p>0,05		
Y.S.-15.dk	-3,8±6,5	1,0±5,1	-0,6±6,2			
Y.S.-30.dk	-4,1±5,9	-1,1±3,6	-2,1±8,9			
Y.S.-45.dk	-3,2±8,2	-1,1±6,0	0,2±6,1			
Y.S.-60.dk	-3,8±6,6	-1,5±4,2	-1,3±7,0			
Y.S.-75.dk	-2,4±7,5	1,7±5,7	-0,7±6,4			
Y.S.-90.dk	-3,5±8,0	0,7±4,4	-1,0±10,0			

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.10. Kırmızıbiber dozuna göre diastolik kan basıncı (mmHg) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

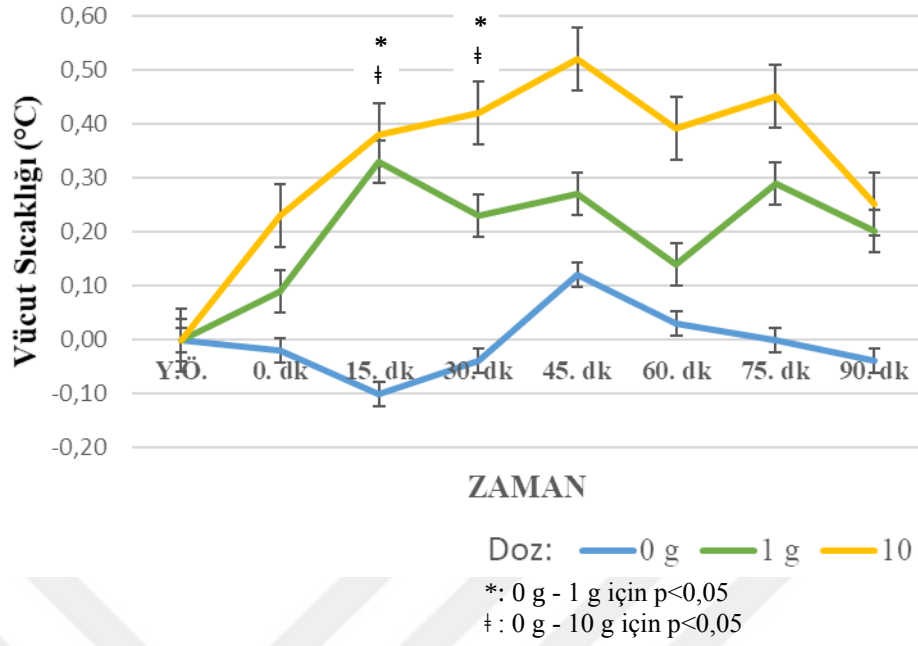
Vücut sıcaklığında başlangıç noktasına göre meydana gelen değişimlerin ortalamaları Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Yemek tüketimini takiben 15. dakikada 0 g’a kıyasla 1 g ve 10 g kırmızıbiber tüketimi ile vücut sıcaklığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir (1g için $p=0,007$ ve 10 g için $p=0,032$). Yemekten sonraki 30. dakikada da 0 g’a kıyasla 1 g ve 10 g kırmızıbiber tüketimi ile vücut sıcaklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (1g için $p=0,045$ ve 10 g için $p=0,024$). 10 g ile daha fazla artış oluştursa da 1g ve 10 g karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Kırmızıbiber dozuna göre vücut sıcaklığında zamanla meydana gelen değişimlerin grafiği Şekil 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Kırmızıbiber dozuna göre vücut sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x}\pm\text{SD}$			p değeri		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-0.dk	-0,02 $\pm$ 0,4	0,09 $\pm$ 0,3	0,23 $\pm$ 0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-15.dk	-0,10 $\pm$ 0,4	0,33 $\pm$ 0,2	0,38 $\pm$ 0,4	0,007	0,032	>0,05
Y.S.-30.dk	-0,04 $\pm$ 0,4	0,23 $\pm$ 0,2	0,42 $\pm$ 0,5	0,045	0,024	>0,05
Y.S.-45.dk	0,12 $\pm$ 0,4	0,27 $\pm$ 0,3	0,52 $\pm$ 0,5	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-60.dk	0,03 $\pm$ 0,3	0,14 $\pm$ 0,3	0,39 $\pm$ 0,5	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-75.dk	0 $\pm$ 0,5	0,29 $\pm$ 0,3	0,45 $\pm$ 0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Y.S.-90.dk	-0,04 $\pm$ 0,4	0,20 $\pm$ 0,3	0,25 $\pm$ 0,5	>0,05	>0,05	>0,05

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.11. Kırmızıbiber dozuna göre vücut sıcaklığı (°C) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

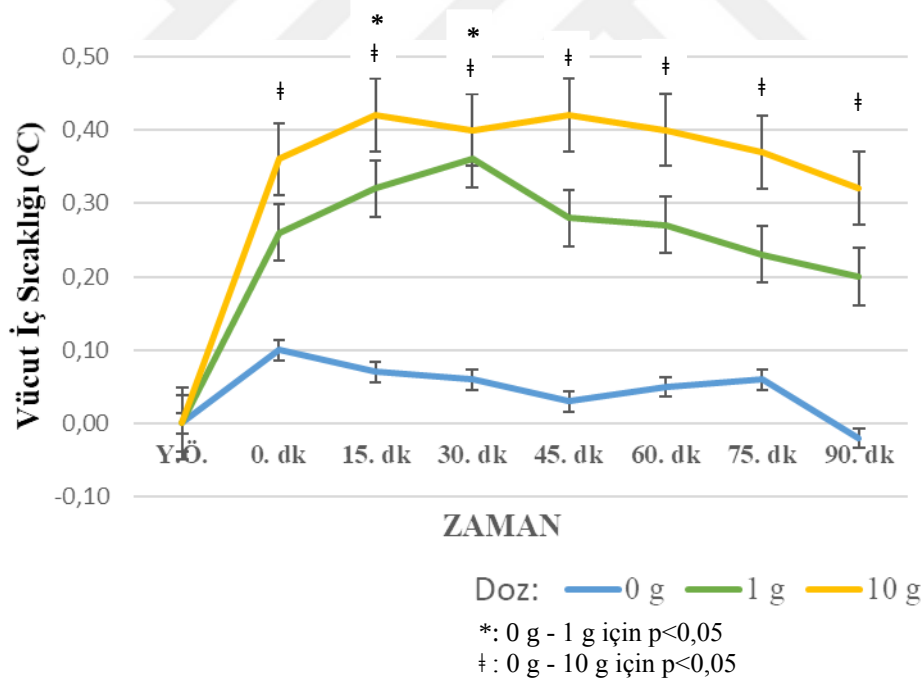
Vücut iç sıcaklığında başlangıç noktasına göre meydana gelen değişimlerin ortalamaları Tablo 4.19’da yer almaktadır. Vücut iç sıcaklığı 1 g kırmızıbiber içeren öğün tüketimini takiben 15. ve 30. dakikalarda 0 g’a kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,001$). Diğer yandan, 10 g kırmızıbiber içeren öğün tüketimi ile 0 g öğününe kıyasla tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0,05$). Vücut iç sıcaklığı değerlerinde zamanla meydana gelen değişimlerin grafiği şekil 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Kırmızıbiber dozuna göre vücut iç sıcaklığı (°C) değerlerinde başlangıç noktasına göre zamanla meydana gelen değişimler.

Zaman	$\bar{x} \pm SD$			p değeri		
	0 g	1 g	10 g	0g-1g	0g-10g	1g-10g
Y.Ö.	0	0	0	-	-	-
Y.S.-0.dk	0,10±0,2	0,26±0,2	0,36±0,2	>0,05	0,024	>0,05
Y.S.-15.dk	0,07±0,2	0,32±0,2	0,42±0,2	0,006	0,012	>0,05
Y.S.-30.dk	0,06±0,3	0,36±0,2	0,40±0,2	0,001	0,019	>0,05
Y.S.-45.dk	0,03±0,3	0,28±0,3	0,42±0,2	0,070	0,033	>0,05
Y.S.-60.dk	0,05±0,3	0,27±0,2	0,40±0,2	0,067	0,021	>0,05
Y.S.-75.dk	0,06±0,3	0,23±0,3	0,37±0,2	0,064	0,030	>0,05
Y.S.-90.dk	-0,02±0,2	0,20±0,3	0,32±0,2	>0,05	0,007	>0,05

* Tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü (zaman x doz) varyans analizi.

Y.Ö.: yemekten önce, Y.S.: yemekten sonra. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır.



Şekil 4.12. Kırmızıbiber dozuna göre vücut iç sıcaklığı (°C) değerlerinde zamanla meydana gelen değişim grafiği.

4.7. Kırmızıbiberin Yan Etkileri

Kırmızıbiberin 3 farklı dozu ile yapılan bu çalışmada 0 g ve 1 g uygulamalarında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Diğer yandan, 10 g kırmızıbiber tüketimini takiben bir bireyde 15. ve 30. dakikalarda diastolik kan basıncı ve nabızı normal aralıkta seyrederken sistolik kan basıncı yüksek - normal aralığında bulunmuştur (sırası ile 138 ve 139 mmHg). Sistolik kan basıncı değeri de 45. dakikadan itibaren normal aralığa ulaşmıştır. Aynı bireyde akşam mide bulantısının olduğu ve sabah bulantının devam etmediği bildirilmiştir. Başka bir gönüllüde de 10 g kırmızıbiber içeren öğünün tüketimini takiben yan etkiler olarak uzun süren mide yanması ve ağrılı defekasyon oluşmuştur.

5. TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Genel Özelliklerine Göre Değerlendirme

Kırmızıbiberin etkinliğinin bireylerin vücut ağırlığına (normal - obez) göre değişebildiği bildirilmiştir (17, 60, 123, 124). Yapılan bir meta analize göre bireylerin BKİ değeri 25 kg/m^2 'nin altında olan çalışmalarda enerji harcanması ve RQ değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, BKİ değeri 25 kg/m^2 'nin üstünde olan çalışmalarda enerji harcanması $69,79 \text{ kkal/gün}$ artmış ($p=0.023$) ve RQ değeri $0,26$ birim azalmıştır ($p=0,036$) (17). Ahuja ve ark. (60) gerçekleştirdiği bir çalışmada $16,5 \text{ g}$ kırmızıbiber (33 mg/gün kapsaisin) içeren bir diyetin 4 hafta uygulanmasının etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin ortalama BKİ değeri olan $26,3 \text{ kg/m}^2$ değeri baz alınmış ve katılımcılar iki gruba ayrılarak analiz yapılmıştır. Bu durumda, enerji harcanması yalnızca $\text{BKİ} > 26,3 \text{ kg/m}^2$ olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak artış göstermiştir. Diğer yandan, Matsumoto ve ark. (123) normal ağırlıklı ($n= 8$) ve obez ($n= 8$) kadınlarla tek öğünde 3 mg kapsaisin vererek yaptıkları bir çalışmada enerji harcanması normal ağırlık grubunda artarken (540 kJ - yaklaşık 129 kkal , $p<0,01$) obez grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Normal ağırlıktaki bireylerle yapılan mevcut çalışmada da bazı parametrelerde, özellikle çalışmanın en önemli bulgusu olan enerji harcanmasında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 4.9).

Yüksek doz ve uzun süreli kırmızıbiber tüketimine bağlı olarak kırmızıbiberin etki mekanizmasında önemli bir yere sahip olan TRPV1 reseptörlerinin defosforilasyona uğrayıp duyarsızlaşmaya neden olabileceği üzerinde durulmuştur. Uzun süreli aktivasyonun presinaptik nörotransmitterlerin (örn. P maddesi) tükenmesi ile sonuçlanması nedeniyle kapsaisine karşı daha az duyarlılık oluşabilmektedir (5, 31, 52). Düzenli olarak kırmızıbiber tüketen ve tüketmeyen kişilerde kırmızıbiberin etkinliğini araştıran çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Ludy ve Mattes'in (25) yaptıkları bir çalışmada düzenli olarak kırmızıbiber kullanmayan bireylerin iştah parametrelerinde, enerji alımında ve solunum katsayısında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlenirken düzenli olarak kırmızıbiber tüketenlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Diğer yandan, düzenli olarak kırmızıbiber tüketen

gönüllülerle yapılan çalışmalarda da istatistiksel açıdan anlamlı etkilerin oluşabileceği gösterilmiştir (22, 24).

Hiç kırmızıbiber tüketmeyen ve bir öğünde çalışmadaki maksimum dozdan (10 g) daha fazla miktarda kırmızıbiber tüketenlerin dahil edilmediği bu tez çalışmasında, bireylerin bir öğünde tükettikleri kırmızıbiber miktarının 0,2 – 3,5 g/öğün arasında değişiklik gösterdiği ve ortalama olarak ~1 g/öğün olduğu bulunmuştur. Bu değer Amerika'da genel popülasyonun 1 öğünde tercih ettiği kırmızıbiber dozu ile (~1g/öğün) ile benzerdir (25). Yapılan bu tez çalışmasında, katılımcıların alışkın olduğu kırmızıbiber dozu (1 g) ile alışkın olmadıkları kırmızıbiber dozunun (10 g) farkını incelemek açısından önem taşımaktadır. İştah üzerinde yalnızca 10 g kırmızıbiberin istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olduğu gözlenirken; enerji harcanması (Bkz. Tablo 4.9), sistolik basınç (Bkz. Tablo 4.16) ve termojenik açısından (Bkz. Tablo 4.18 ve Tablo 4.19) 10 g kırmızıbiberin yanı sıra 1 g kırmızıbiberin de istatistiksel açıdan anlamlı etkilerinin olduğu bulunmuştur. Çalışmanın bulguları, alışkın oldukları kırmızıbiber dozuna karşı bireylerde duyarsızlaşmanın gelişmeyebileceğini göstermektedir.

5.2. İştahın Değerlendirilmesi

Kırmızıbiberin çeşitli mekanizmalarla enerji alımına, besin seçimine ve iştaha etki edebileceği üzerinde durulmuştur (29, 61, 64). Ludy ve Mattes (25) yaptığı bir çalışmada tek öğüne 1 g kırmızıbiber (1995 µg/g kapsaisin) eklenmesiyle düzenli kırmızıbiber tüketmeyen bireylerin (12 kişi) yağlı besin yeme isteği ($p=0,007$), tuzlu besin yeme isteği ($p=0,004$) ve şekerli besin yeme isteği ($p=0,08$) kırmızıbiberi düzenli olarak kullananlara (13 kişi) kıyasla daha düşük bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ekşi besin tüketme isteğinin kırmızıbiber kapsülü (510 mg kırmızıbiber, 40.000 SHU) alımı ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir ($p<0,05$) (63). Diğer bir çalışmada ise şekerli besin tüketme isteğinin 0,6 mg kırmızıbiber (0,4 mg kapsaisin) tüketimiyle istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir ($p<0,05$). Tuzlu, ekşi, yağlı besin tüketme isteğinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır (24). Genel olarak, yapılan çalışmalarda kırmızıbiber tüketimi ile farklı tatlardaki besinlerin tüketim tercihleri arasında ortak bir sonuç yoktur. Yapılan bu çalışmada da yalnızca şekerli besin tüketme isteğinde

azalış görülmüştür, fakat ikili karşılaştırmalarda herhangi bir fark gözlenmemiştir. Tuzlu, yağlı ve ekşi besin tüketiminde de kontrole kıyasla bir fark oluşmamıştır.

Kırmızıbiberin iştah üzerindeki etkisi diyet örüntüsüne, doza, uygulama yoluna ve uygulama süresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Janssens ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada, 15 kişiye günde 3 öğün 1,03 g/öğün kırmızıbiber (2,56 mg/öğün kapsaisin, 39,050 SHU) tükettirilmiş ve 36 saatlik iştah parametreleri değerlendirmiştir. Kırmızıbiber tüketimiyle tokluk skorları ($p<0,05$) ve doyunluk skorları ($p=0,01$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sağlıklı gönüllü 13 Japon kadınla yapılan bir çalışmada, kahvaltı öğününe 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) eklenmesi ile prospektif besin tüketim isteği skorları istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır (55). Diğer yandan iştah parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişimlerin olmadığı çalışmalar da mevcuttur. Öğle öğününe 1,03 g kırmızıbiber (80,000 SHU) eklenmesiyle oluşan akut etkilerin araştırıldığı bir çalışmada iştah parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (61). Türkiye’de yapılan bir çalışmada 10 erkeğe tek öğünde 1 g kırmızıbiber verilmesi ile açlık ve tokluk skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark kaydedilmemiştir (35). Uzun dönem (13 hafta) yüksek doz kapsaisinin (135 mg kapsaisin) kapsül olarak verilmesiyle iştah üzerinde etki görülmemiştir (59).

Negatif enerji dengesinde artan açlık hissinin kırmızıbiber tüketimi ile azalabileceği üzerinde durulmuştur. Yapılan bir çalışmada bir gün boyunca bireylerin enerji ihtiyacının tam olarak sağlandığı 3 öğün ile enerji ihtiyacının %25 eksik verilerek negatif enerji dengesinin oluşturulduğu 3 öğün kıyaslanmıştır. Negatif enerji dengesi sonucunda prospektif besin tüketim isteği skoru istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Negatif enerji dengesinin oluşturulduğu gün, öğünlere toplam 3,09 g/gün kırmızıbiber (7,68 mg/gün kapsaisin) eklenmesi ile prospektif besin tüketim isteği skorlarında enerji ihtiyacının tam olarak sağlandığı güne kıyasla fark bulunamamıştır. Bu nedenle, negatif enerji dengesinde artan prospektif besin tüketim isteğinin kırmızıbiberle dengelenebildiği sonucuna varılmıştır (22). Başka bir çalışmada da kırmızıbiber kapsülünün (510 mg kırmızıbiber, 40.000 SHU) diyetle eklenmesi ile negatif enerji dengesindeki tokluk ve doyunluk skorları kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla $p=0,043$ ve

$p=0,007$) (63). Smeets ve ark. (58) yaptıkları kısa dönemli bir çalışmada bireylerin doygunluk skorları, hem negatif enerji dengesinde (%75) hem de tam enerji dengesinde (%100) kapsülle 1,03 g kırmızıbiber tüketimi neticesinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Tam enerji dengesinin sağlandığı bu tez çalışmasında da iştah parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenebilmiştir (Bkz. Tablo 4.7).

Akut etkilerin değerlendirildiği bu tez çalışmasında, öğüne 1 g kırmızıbiber (0,6 mg kapsaisin) eklenmesi durumunda, Türkiye’de daha önce 1 g kırmızıbiber ile yapılan çalışma ile benzerlik göstererek iştah parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır (35). Yiyebilme miktarı skorlarında üç doz arasında fark bulunsa da ikili karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tokluk ve prospektif besin tüketim isteği skorlarında kontrole kıyasla yalnızca 10 g kırmızıbiber (6 mg kapsaisin) tüketimi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,0036$ ve $p=0,003$). Bu durum özellikle 13 Japon kadınla yapılan ve kahvaltı öğününe 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) eklenen çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermiştir (55). Su tüketiminin iştah duyusundan ziyade besin alımını etkileyebileceğinden dolayı bireylerin ziyaret günü kahvaltı ve öğle öğünü arasında tükettikleri su miktarı sorgulanmamıştır. İştah parametrelerinde daha iyi bir değerlendirme yapabilmek için bireylerin tükettikleri su miktarları sorgulanabilir.

Tokluk skorlarındaki istatistiksel açıdan anlamlı artış ve prospektif besin tüketim isteğindeki istatistiksel açıdan anlamlı azalış nedeniyle kırmızıbiberin iştahı baskılayabileceğine yönelik kurulan hipotez sağlanmıştır. Yalnızca 10 g ile istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmesi nedeni ile doz arttıkça etkinin anlamlılığının artabileceği hipotezi iştah açısından geçerlidir.

5.3. Enerji Harcanmasının Değerlendirilmesi

Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin katekolaminlerin salgılanmasındaki ve termogenezdeki artış gibi mekanizmalarda rol oynayarak enerji harcanmasını artırabileceği üzerinde durulmuştur (8, 16, 20). Tam enerji dengesi sağlanarak gerçekleştirilen bu tez çalışmanın en önemli bulgusu olan enerji harcanmasındaki artış da bu görüşü desteklemektedir. Kırmızıbiberin enerji harcanmasındaki etkisi, negatif

enerji dengesinin oluşturulduğu çalışmalarda da gözlenmiştir. Janssens ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada 15 bireye 3 öğünde 1,03g/öğün kırmızıbiber (2,56 mg/öğün kapsaisin, 39.050 SHU) verilmesi, yapılan bu çalışmanın aksine, tam enerji dengesinde (%100) istatistiksel açıdan anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır ($p>0,05$). Fakat negatif enerji dengesinde (%80) meydana gelen azalışı önlemiştir. Smeets ve ark. (58) gerçekleştirdiği benzer çalışmada 1,03 g kırmızıbiber eklenmesi ile hem tam enerji dengesinde (%100) hem de negatif enerji dengesinde (%75) enerji harcanması istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$).

Farklı enerji dengesinin yanı sıra; kırmızıbiberin enerji harcanmasına etkisi, farklı uzunluklardaki ve farklı dozlardaki çalışmalarda da gösterilmiştir. Yapılan bir meta analizde kısa dönemli (tek öğünde) ve uzun dönemli (en az 1 gün boyunca) çalışmalarda kırmızıbiber uygulamasının etkinliği araştırılmıştır. Buna göre, uzun dönemli çalışmalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmazken kısa dönemli çalışmalarda enerji harcanmasında önemli bir artış bulunmuştur (175,4 kkal/gün, $p=0,006$) (17). Ahuja ve ark. (60) yaptıkları bir çalışmada 4 hafta boyunca 16,5 g kırmızıbiber (33 mg/gün kapsaisin) içeren diyetin etkinliği araştırıldığında enerji harcanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır. Diğer yandan, enerji harcanmasında uzun dönemli bir çalışmada kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir artış bulunmuştur. Lejenue ve ark. (59) yaptığı uzun dönemli çalışmada, 4 hafta boyunca çok düşük enerjili diyetle 91 kişide ağırlık kaybı gerçekleştirildikten sonra bireyler iki gruba ayrılarak 13 hafta boyunca ağırlık koruma periyodu uygulanmıştır. Birinci gruba (42 kişi) 13 hafta boyunca kapsaisin kapsülü (135 mg/gün kapsaisin) ikinci gruba da (49 kişi) plasebo verilmiştir. Kapsaisin verilen grupta dinlenme metabolizma hızı istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (kapsaisin: 0,7 MJ/gün, kontrol: 0,2 MJ/gün; fark ~119 kkal/gün, $p<0,05$). Bu durum Lejenue ve ark. kullandıkları dozdan kaynaklı olabilir.

Kısa dönemli çalışmalarda da çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Yoshioka ve ark. (70) kırmızıbiberin tek öğünde verilmesinin enerji harcanmasına etkisini 150 dk boyunca araştırmıştır. Sağlıklı gönüllü 8 erkeğin katıldığı çalışmada 20 dakikada tüketilen kahvaltıya 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) eklenmesi ile yemekten sonraki 10. dakikada istatistiksel açıdan anlamlı bir artış (%30 artış, $p<0,05$)

kaydedilirken diğer sürelerde kontrole kıyasla herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Benzer çalışma kadınlarla yapıldığında da 20 dakikada tüketilen kahvaltıya 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) eklenmesiyle yemekten sonraki 70.dk, 130.dk ve 160. dakikada enerji harcanması istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (125). Daha düşük dozun kullanıldığı ve bu tez çalışmasındaki minimum dozla (1 g) benzer dozun baharat olarak verildiği Ludy ve Mattes'in (25) çalışmasında da 1g kırmızıbiber (1995 µg kapsaisin, 53,800 SHU) içeren çorbanın tüketiminden sonra 60-90, 120-150 ve 240-270. dakikalarda enerji harcanması kontrole kıyasla artmıştır ($p=0,015$). Diğer yandan tek öğünde kırmızıbiberin akut etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada kapsül olarak verilen 500 mg kırmızıbiberin (1.25 mg kapsaisin, 40,000 SHU) enerji harcanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (49). Tek öğünde kapsülle 1,03 g kırmızıbiber (80,000 SHU) verilerek akut etkilerin araştırıldığı bir çalışmada da enerji harcanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (61). Bu durum bireysel farklılıklardan veya kırmızıbiberin baharat yerine kapsül olarak verilışinden kaynaklı olabilir.

Kısa dönemli çalışma olarak planlanan bu çalışmada, literatürdeki benzer dozlarından daha az kapsaisin içerse de, öğüne 10 g (6 mg kapsaisin, 5000 SHU) ve 1 g (0,6 mg kapsaisin, 5000 SHU) kırmızıbiber eklenmesiyle enerji harcanması istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (Bkz. Tablo 4.9). Erkek bireylere baharat olarak tek öğünde 10 g (30 mg kapsaisin) kırmızıbiber verilen çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da erkek bireylerin baharat tüketiminden kısa süre sonra etki görülmeye başlamıştır (70). Fakat bu çalışmada diğer çalışmadan farklı olarak etki süresi çalışma boyunca devam etmiştir ($p<0,05$). Yapılan bu çalışmada da Ludy ve Mattes'in (25) çalışmasıyla benzer şekilde, baharat olarak 1g kırmızıbiber (0,6 mg kapsaisin, 5000 SHU) içeren öğünün tüketimiyle istatistiksel açıdan anlamlı artış gözlenmiştir. Diğer çalışmada 60-90, 120-150 ve 240-270. dakikalarda enerji harcanması kontrole kıyasla artsa da bu çalışmada yemekten hemen sonra etki başlayıp deneyin süresi olan 105 dakika boyunca devam etmiştir ($p<0,05$). Çalışma 105. dakikada sonlandırıldığı için, hem 1 g hem de 10 g kırmızıbiber tüketimi ile meydana gelen enerji harcanmasındaki artışın ne kadar süre daha devam edeceği bu çalışmada gözlenememiştir.

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada farklı acılığa sahip 3 kırmızıbiber türünün (düşük: 0,095 mg/g kapsaisin, orta: 0,234 mg/g kapsaisin, yüksek: 0,625 mg/g kapsaisin) insanlarda yaklaşık 3 g/gün kırmızıbiberle eş değer olan dozlarının diyetle eklenmesiyle acılık şiddetine bağlı olarak enerji harcanması kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (12). Yapılan bu çalışmada ise 10 g kırmızıbiber tüketimiyle enerji harcanmasında daha fazla artış görülse de, 1 g ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle çalışmanın başında kurulan kırmızıbiber tüketiminin enerji harcanmasını artırabileceği hipotezi geçerli kabul edilirken doz arttıkça etkinin anlamlılığının artabileceği hipotezi enerji harcanması açısından geçersizdir.

5.4. Yağ Oksidasyonunun Değerlendirilmesi

Kırmızıbiberin SSS aktivasyonunu artırarak yağ oksidasyonunu artırabileceği üzerinde durulsa da yapılan çalışmalarda bu görüşü destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur. Lejenue ve ark. (59) 91 kişiyle yaptığı çalışmada 13 hafta boyunca günde 135 mg kapsaisin tüketildiğinde yağ oksidasyonunda %20'lik bir artış oluşmuştur ($p<0,05$). Smeets ve ark. (58) yaptığı kısa dönemli bir çalışmada da kapsül olarak 1,03 g kırmızıbiber tüketimi ile hem negatif enerji dengesinde (%75) hem de tam enerji dengesinde (%100) kontrole kıyasla yağ oksidasyonu artış göstermiştir ($p<0,05$). Diğer yandan, Janssens ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada enerji ihtiyacını tam karşılayan diyetle günde 3 öğünde 1,03 g/öğün kırmızıbiber (2,56 mg kapsaisin, 39.050 SHU) eklenmesi ile yağ oksidasyonu değerlerinde istatistiksel açıdan istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tek öğünde kırmızıbiberin akut etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada da kapsül olarak 500 mg kırmızıbiber (1.25 mg kapsaisin, 40,000 SHU) tüketimi ile yağ oksidasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (49).

Yağ oksidasyonunda meydana gelen çelişkili sonuçlar, aynı doz kırmızıbiber ve aynı doz kapsaisin tüketimiyle de görülmüştür. Kırmızıbiberin akut etkilerinin incelendiği çapraz geçişli bir çalışmada sağlıklı gönüllü 13 Japon kadına 0 veya 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) içeren kahvaltı öğünü 20 dakikada tükettirilmiştir. Kahvaltıyı takiben 10. dakikadan 40. dakikaya kadar ve 100. dakikadan 130. dakikaya kadarki sürelerde kırmızıbiber tüketimi ile yağ oksidasyonu istatistiksel açıdan anlamlı

olarak artmıştır (125). Diğer çalışmaların aksine, aynı dozla yapılan iki farklı çalışmada ise 10 g kırmızıbiberin (30 mg kapsaisin) tek öğüne eklenmesiyle kontrole kıyasla yağ oksidasyonunun azaldığı rapor edilmiştir ($p<0,05$) (56, 70).

Yapılan bu çalışmada hem 1g hem de 10 g kırmızıbiber tüketimiyle yağ oksidasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ve yağ oksidasyonunda fark bulunmayan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ($p>0,05$). Bu durum, kırmızıbiberin yağ oksidasyonunu artırabileceği hipotezini geçersiz kılmaktadır. Çalışmanın 105. dakikada sonlandırılması, yağ oksidasyonunda meydana gelebilecek değişimi gözlemlemek için yeterli olmamış olabilir.

5.5. Solunum Katsayısının Değerlendirilmesi

Solunum katsayısının azalması, yağ oksidasyonundaki artışın göstergesidir. Kırmızıbiber tüketimiyle yağ oksidasyonunda meydana gelebilecek artış neticesinde RQ değerlerinin düşmesi beklenmektedir. Kırmızıbiberin enerji harcanmasına etkisinin araştırıldığı bir meta analizde solunum katsayısında 0,22 birim azalış saptanmıştır ($p=0,031$) (17). Yapılan bu tez çalışmasında kullanılan 1 g ve 10 g ile aynı dozların verildiği fakat farklı kapsaisin içeriklerine sahip çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Ludy ve Mattes'in (25) yaptıkları bir çalışmada tek öğüne baharat olarak 1 g kırmızıbiber (1995 $\mu\text{g/g}$ kapsaisin) eklenmesi ile RQ değerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir. Akut etkinin incelendiği başka bir çalışmada da hem negatif enerji dengesinde (%80) hem de enerji ihtiyacını tam karşılayan diyetle (%100) günde 3 öğünde 1,03 g/öğün kırmızıbiber (2,56 mg kapsaisin, 39.050 SHU) tüketimi ile RQ değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamıştır (21). Diğer yandan, Smeets ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada kapsül olarak 1,03 g kırmızıbiber tüketimi ile negatif enerji dengesinde de tam enerji dengesinde de kontrole kıyasla RQ değerleri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Yoshioka ve ark. (125) gerçekleştirdiği bir çalışmada, 20 dakikada 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) içeren kahvaltı tüketimini takiben 10. ve 40. dakikalarda RQ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ahuja ve ark. (60) yaptıkları uzun dönemli bir çalışmada 4 hafta boyunca 16,5 g kırmızıbiber (33 mg/gün kapsaisin) içeren diyetin etkinliği araştırıldığında, RQ değerlerinde kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Beklenenin aksine, yapılan bir çalışmada 10 g kırmızıbiberin (30 mg

kapsaisin) tek öğünde tüketimi ile RQ değerinin kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmiştir (70).

Bu çalışmada, yağ oksidasyonu değerlerindeki gibi RQ değerlerinde de 1g ve 10 g kırmızıbiber tüketimi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiş ve tek öğünde benzer dozlardaki kırmızıbiber tüketimiyle RQ değerlerinde fark gözlenmeyen çalışmalarla paralellik göstermiştir. Çalışmanın 105. dakikada sonlandırılması, solunum katsayısında meydana gelebilecek değişimi incelemek açısından yeterli olamayabilir.

5.6. Diyetin Termik Etkisi

Kırmızıbiberin aktif bileşenlerinin TRPV1 kanalları aracılığı ile SSS aktivasyonuna yol açarak termogeneji artırabileceği üzerinde durulmuştur (5, 8) Yoshioka ve ark. (125) tek öğünde verilen yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyet örüntülerine baharat olarak 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) eklenmesinin termogeneze etkisini araştırmıştır. Hem yüksek karbonhidratlı hem de yüksek yağlı öğüne kırmızıbiber eklenmesi ile termogeneze kontrol öğünlerine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir. Chaiyata ve Puttadechakum (26) tarafından yapılan çalışmada 5 g *C. frutescens* türü taze biber (3,5 mg kapsaisin) tüketen 10 Taylandlı kadında termogenezin ilk 30 dakikaya kadar istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir ($p<0,05$). Ohnuki ve ark. (122) 11 sağlıklı bireyle gerçekleştirdiği bir çalışmada 0,1 g/kg kırmızıbiber tüketimiyle 10. ila 60. dakikalar arasındaki vücut iç sıcaklığında ve 10. ila 15. dakikalardaki vücut sıcaklığında istatistiksel açıdan anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Ludy ve Mattes (25) tek öğünde baharat olarak 1g kırmızıbiber (1995µg/g kapsaisin) tüketimini takiben 270 dk boyunca vücut iç sıcaklığının istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığını belirtmiştir (0,02 °C, $p=0,023$). Fakat 1g kırmızıbiber tüketimini takiben vücut sıcaklığı 270 dk boyunca azalış göstermiştir ($p=0,041$). Vücut iç sıcaklığının ve vücut sıcaklığının ortalama değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (21, 49, 71).

Yapılan bu çalışmada da vücut sıcaklığında 1 g ve 10 g kırmızıbiber tüketimini takiben 15. - 30. dk boyunca istatistiksel açıdan anlamlı bir artış meydana gelmiştir

(Bkz. Tablo 4.18). Gözlenen bu artışın yemekten kısa süre sonra meydana gelmesi, Ohnuki ve ark. (122) yaptığı çalışma ile Chaiyata ve Puttadechakum'ın (26) yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Vücut iç sıcaklığında kontrole kıyasla 1 g kırmızıbiber tüketimiyle 15. - 30. dk aralığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış oluşurken, 10 g kırmızıbiber tüketimini takiben 90 dk boyunca artış oluşmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Tablo 4.19). 10 g ile meydana gelen artış 1 g kıyasla daha fazla olsa da bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bu durumda, doz arttıkça etkinin anlamlılığı artabileceği hipotezi diyetin termik etkisi açısından geçersizdir. Diğer yandan, 10 g verildiğinde etki süresinin daha uzun oluşu önem taşımaktadır.

5.7. Nabız ve Tansiyonun Değerlendirilmesi

Yoshioka ve ark. (54) yaptığı ve sağlıklı gönüllü 8 beyaz erkeğin katıldığı bir çalışmada 3 g kırmızıbiber içeren aperatif tüketiminin hemen ardından nabızda yaklaşık 9,5 birimlik bir artış tespit edilmiştir (kontrol: $70,4\pm 17,9$ ve kırmızıbiber: $79,9\pm 6,7$) ($p=0,02$). Nabız, sistolik ve diastolik kan basıncında kırmızıbiberin akut alımı ile istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (21, 49, 51). Bu durum uzun dönem yüksek doz kırmızıbiberin etkisinin araştırıldığı ve 12 hafta boyunca 11,9 g kırmızıbiber verildiği çalışmada da gözlenmiştir (27). Yapılan bu çalışmada da nabız değerlerinde ve diastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmayışı nedeniyle fark bulunmayan diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir (Bkz. Tablo 4.15 ve Tablo 4.17). Sistolik kan basıncı değerlerinde ise çoğu çalışmanın aksine, kontrole kıyasla 1 g kırmızıbiber (0,6 mg kapsaisin) tüketimiyle 15-30 dk ve 75. dakikalarda, 10 g kırmızıbiber (6 mg kapsaisin) tüketiminde ise yemekten hemen sonra (0.dk) ve 60. dk – 75. dk aralığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.16). Meydana gelen artış 10 g ile daha fazla olsa da, 1 g ile kıyaslandığında fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. Bu nedenle, doz arttıkça etkinin anlamlılığı artabileceği hipotezi sistolik kan basıncı açısından geçersizdir.

5.8. Yan Etkiler

Yüksek doz kapsaisin tüketimi ile mide rahatsızlıkları ve boşaltım sırasında anüste yanma hissi oluşabileceği bildirilmiştir (31). Yapılan bir çalışmada 3 ay

boyunca kapsül formunda 135 mg/gün kapsaisin tüketen 42 kişiden 10'unda midede yanma hissi nedeni ile kapsaisin dozu yarıya düşürülmüştür (59). Snitker ve ark. (71) yaptıkları bir çalışmada 12 hafta boyunca kapsinoid kapsülü (6 mg/gün) verilen 41 bireyden ikisinde dispepsi, birinde bağırsak düzensizliği ve birinde diyare olgusu bildirilmiştir. Uzun dönemli başka bir çalışmada ise 8 hafta boyunca kapsülle 450 mg kırmızıbiber (1,2 mg kapsaisin, 240.000 SHU) tüketimiyle kontrole kıyasla gastrointestinal problem açısından fark bulunmamıştır (99). Uzun dönemli çalışmaların yanı sıra kırmızıbiberin akut alımında da gastrointestinal sistemde yan etkiler görülebilmektedir. Nazoduodenal yolla akut olarak 30 dk içerisinde 75 ml kapsaisin (1,5 mg saf kapsaisin) infüzyonu ile mide ağrısı, yanma hissi, mide bulantısı ve şişkinlik skorları istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (67). Diğer yandan, tek öğünde baharat olarak 10 g kırmızıbiber (30 mg kapsaisin) tüketen 13 Japon kadında ve 6 g kırmızıbiber (18 mg kapsaisin) tüketen 10 beyaz erkekte herhangi bir yan etkinin oluşmadığı bildirilmiştir (55). Sonuç olarak çalışmanın uzunluğu veya dozun yüksek – düşük oluşu fark etmeksizin bireysel toleranslara göre yan etkiler oluşabilmekte veya oluşmayabilmektedir. Gerçekleştirilen bu kısa dönemli çalışmada da 10 g kırmızıbiber (6 mg) tüketimi ile bir kişide mide bulantısı, başka bir kişide de midede yanma hissi ve ağrılı defekasyon oluşmuştur.

Kırmızıbiberin TRPV1 aracılığıyla SSS'nde meydana getirebileceği artışın hemodinamik yan etkilere neden olabileceği belirtilmiştir (3, 81). Diğer yandan kapsül olarak 1,03 g kırmızıbiber verilen bir çalışmada herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (58). Tek seferde yüksek doz kapsaisin alımı ile (150 mg) de kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyonda herhangi bir yan etki oluşmamıştır (69). Kısa dönemli çalışmaların yanı sıra, 4 hafta boyunca kırmızıbiber tüketilen iki çalışmada da kardiyovasküler risk açısından zararlı bir bulgu saptanmamıştır (30, 124). Bu çalışmada da yalnız bir gönüllüde 10 g kırmızıbiber (6 mg kapsaisin) tüketimiyle sistolik kan basıncının DSÖ sınıflandırmasına göre yüksek – normal aralığında (130 – 139 mmHg) olduğu görülmüştür (15. ve 30. dakikalarda sırasıyla 138 ve 139 mmHg) (126).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Farklı dozlardaki kırmızıbiberin baharat olarak tek öğüne eklenmesiyle enerji metabolizması, yağ oksidasyonu ve iştah üzerindeki akut etkileri sağlıklı gönüllü 12 erkeğin katılımı ile incelenmiştir ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Bireylerin yaş ortalaması $27,4 \pm 10,1$ yıldır.
2. Bireylerin antropometrik ölçümlerine bakıldığında ortalama BKİ değeri $22,9 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$ ve ortalama vücut yağ yüzdesi $13,4 \pm 3,6$ olarak bulunmuştur.
3. Fiziksel aktivite kayıtlarına göre ortalama PAL değeri $1,6 \pm 0,1$ olarak hesaplanmıştır.
4. Bireylerin günlük enerji gereksinimleri hesaplarına göre ortalama enerji gereksinimi $2580 \pm 215 \text{ kkal}$ 'dir.
5. Bireylerin %75'i baharatları iştah açıcı olarak nitelendirmiştir. İştah açıcı olduğu düşünülen baharatlar sorgulandığında en sık "kırmızıbiber" (%39) cevabı verilmiştir.
6. Baharatların tuz tüketimini artırıp artırmadığı konusunda çoğunluğun cevabı "fikrim yok" (%41,7) olmuştur.
7. Baharat kullanımının sağlığı etkileyip etkilemediği konusundaki genel kanı baharatların sağlığı etkilediği yönündedir (%83,3).
8. Çok acı besin tüketildiğinde iştahın değişmeyeceği belirtilmiştir (%41,7).
9. Kırmızıbiber en sık "lezzet vermesi" (%50) özelliği nedeni ile tercih edilmektedir.
10. Baharat olarak kullanılan kırmızıbiber en sık ambalajlı olarak (%50) temin edilmektedir.
11. En çok tercih edilen kırmızıbiber türü pul biberdir (%66,7). Tüketim sıklığı sorgulandığında tüm kırmızıbiber çeşitleri çoğunlukla "nadiren" tüketilmektedir. Bir öğünde genel olarak bir tutam (%58,4) kırmızıbiber kullanılmaktadır. Bireylere bir öğünde tükettikleri kırmızıbiber miktarları hassas terazi ile tartıldığında $0,2 - 3,5 \text{ g/öğün}$ arasında değişiklik gösterdiği ve ortalama olarak yaklaşık 1 g/öğün tüketildiği bulunmuştur.

12. İştah parametrelerinde kırmızıbiber dozu ve zamanın etkileri incelendiğinde (VAS mm) 10 g kırmızıbiber tüketimiyle 0 g kırmızıbiber içeren ziyaretlere kıyasla yemekten sonraki 45. dk, 60. dk ve 75. dakikalarda tokluk skorları istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,044$ ve $p=0,045$). Prospektif besin tüketim isteği skorları da yalnızca 10 g kırmızıbiber tüketimiyle 0 g'a kıyasla yemekten sonraki 90. dk'da istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,031$). Diğer parametrelerde fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p<0,05$).
13. Zamandan bağımsız olarak, iştah parametrelerinde kırmızıbiber dozunun genel etkisi (AUC) incelendiğinde açlık skorlarında azalma görülse de fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). Tokluk skorlarında 10 g kırmızıbiber tüketimi ile kontrole kıyasla meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0036$). Benzer şekilde, kontrole kıyasla bireylerin prospektif besin tüketim isteği skorları 10 g kırmızıbiber tüketimi ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,003$). Yiyebilme miktarı ($p=0,046$) ve şekerli besin tüketme isteği ($p=0,046$) skorlarında görülen fark, ikili karşılaştırmalar yapıldığında istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Kırmızıbiberin iştahı baskılayabileceğine yönelik kurulan hipotez 10 g verilen kırmızıbiber ile tokluk hissinde meydana gelen artış ve prospektif besin tüketim isteğindeki azalış yönünden sağlanmıştır. Ayrıca yalnızca 10 g ile istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmesi nedeni ile doz arttıkça etkinin anlamlılığı artabileceği hipotezi iştah açısından geçerlidir.
14. Acılık açısından test öğününün tüketilebilirlik skorları 0 g, 1 g ve 10 g kırmızıbiber için 100 puan üzerinden sırasıyla $92,9 \pm 9,9$; $90,6 \pm 11,7$ ve $61,6 \pm 20,8$ puandır. Kırmızıbiber dozunun artması ile 10 g kırmızıbiber içeren test öğününün acılık açısından tüketilebilirliği 0 g öğününe kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,005$). 0 g ile 1 g arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
15. Dinlenme metabolizma hızlarının ortalaması 0 g için 2154 ± 157 kkal, 1 g için 2201 ± 210 kkal ve 10 g için 2273 ± 206 kkal'dir. Yemekten sonraki 105. dakikaya kadar yapılan tüm ölçümlerde kontrole kıyaslandığında iki

kırmızıbiber dozunda da istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşmuştur ($p<0,05$). Bu durum kırmızıbiber tüketiminin enerji harcanmasını artırabileceği hipotezini desteklemektedir. Diğer yandan, 10 g kırmızıbiber verildiğinde DMH değerinde daha fazla artış oluştursa da 1 g ve 10 g kırmızıbiber verilen ziyaretler arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktur ($p>0,05$). Bu durum doz arttıkça etkinin anlamlılığının artabileceği hipotezini enerji harcanması açısından desteklememektedir.

16. Yağ oksidasyonlarının ortalaması 0 g için $92,3\pm 26,5$ g/dk, 1 g için $98,0\pm 32,0$ g/dk ve 10 g için $104,2\pm 28,3$ olarak bulunmuştur. Özellikle 10 g verildiğinde yağ oksidasyonunda artış görülse de dozlar arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktur ($p>0,05$). Kırmızıbiber tüketiminin yağ oksidasyonunu artırabileceğine yönelik kurulan hipotez, çalışmanın sonuçlarına göre reddedilmiştir.
17. Solunum katsayılarının ortalaması 0 g için $0,823\pm 0,046$; 1 g için $0,816\pm 0,059$ ve 10 g için $0,809\pm 0,053$ değerindedir. Özellikle 10 g verildiğinde RQ değerinde azalış kaydedilse de istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).
18. Nabız değerlerinin ortalaması 0 g için $76,1\pm 9,4$; 1 g için $77,0\pm 7,0$ ve 10 g için $78,0\pm 7,8$ olarak bulunmuştur. Özellikle 10 g verildiğinde nabızda daha fazla artış oluştursa da nabız değerlerinde istatistiksel açıdan bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
19. Sistolik kan basıncı ortalamaları 0 g, 1g ve 10 g için sırasıyla $106,0\pm 9,9$ mmHg, $106,3\pm 9,9$ mmHg ve $107,5\pm 8,8$ mmHg olarak bulunmuştur. Kontrole kıyasla 10 g kırmızıbiber verildiğinde yemekten hemen sonra ($p=0,037$), yemekten sonraki 60. dk ($p=0,045$) ve 75. dakikada ($p=0,025$) istatistiksel açıdan anlamlı artış gözlenmiştir. Kontrole kıyasla 1 g kırmızıbiber verildiğinde yemekten sonraki 15. dk ($p=0,043$), 30. dk ($p=0,041$) ve 75. dakikada ($p=0,021$) gözlenen artışlar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Tüketilen 1 g ve 10 g arasında sistolik kan basıncında meydana gelen değişim açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır.
20. Diastolik kan basıncı ortalamaları 0 g, 1g ve 10 g için sırasıyla $64,2\pm 8,3$ mmHg, $64,7\pm 7,1$ mmHg ve $65,4\pm 6,4$ mmHg'dır. Hiçbir zaman diliminde

diastolik kan basıncı değerleri açısından dozlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

21. Vücut sıcaklığı ortalamaları 0 g, 1g ve 10 g için sırasıyla $35,76\pm0,27$ °C, $35,87\pm0,25$ °C ve $35,91\pm0,32$ °C'dir. Kontrole kıyasla 1g ve 10 g kırmızıbiber verildiğinde test öğünün tüketimini takiben 15. ve 30. dakikalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir artış oluşmuştur (15. dk için 1 g'da $p=0,007$ ve 10 g'da $p=0,032$; 30. dk için 1 g'da $p=0,045$ ve 10 g'da $p=0,024$). 1 g kırmızıbibere kıyasla 10 g kırmızıbiber tüketildiğinde meydana gelen artış daha fazla olsa da istatistiksel açıdan fark yoktur ($p>0,05$).
22. Vücut iç sıcaklığı ortalamaları 0 g, 1g ve 10 g için sırasıyla $36,85\pm0,24$ °C, $36,91\pm0,26$ °C ve $36,96\pm0,21$ °C'dir. Yemekten sonra 90. dakikaya kadar yapılan tüm ölçümlerde 10 g kırmızıbiber tüketiminin kontrole kıyasla vücut iç sıcaklığını istatistiksel açıdan anlamlı olarak artırdığı gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Kontrole kıyasla 1 g kırmızıbiber içeren öğün tüketimini takiben 15. dk, ve 30. dakikadaki ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış kaydedilmiştir (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,001$). Kırmızıbiber dozları açısından 1 ve 10 g arasında istatistiksel bir fark bulunamasa da 10 g kırmızıbiber verildiğinde etki süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir.
23. Yan etkiler yalnızca 10 g kırmızıbiber tüketimi ile görülmüştür. Bir bireyde 15. ve 30. dakikalarda sistolik kan basıncı normal sınırı aşmıştır (sırası ile 138 ve 139 mmHg). Aynı bireyde akşam mide bulantısı oluşmuştur. Başka bir bireyde mide yanması ve ağrılı defekasyon bildirilmiştir.

6.2. Öneriler

Bu çalışma, kırmızıbiberin farklı dozları verilerek 12 sağlıklı gönüllü erkekte enerji metabolizması, yağ oksidasyonu ve iştah üzerinde meydana gelen akut etkilerin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar için ve çalışmada görülen eksikliklere yönelik ileride yapılabilecek çalışmalar için aşağıdaki öneriler verilebilir:

1. Kırmızıbiberin bu çalışmada ve diğer çalışmalarda enerji harcanmasını artırmayacağı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda iştah ve enerji alımı üzerinde de etki edebileceği rapor edilmiştir. Diğer yandan, herhangi bir etkinin görülmediği çalışmalara da rastlanmaktadır. Kırmızıbiberin obezitede etkinlik gösterebileceğine yönelik kanıtlar yetersizdir. Bu yüzden kırmızıbiberin zayıflama amacıyla kullanılmasına yönelik herhangi bir öneride bulunulamaz.
2. Kırmızıbiberin bazı ilaçların biyoyararlılığını artırarak yan etkileri ve toksik etkileri artırabileceği; bazı ilaçların ise biyoyararlılığını azaltabileceği göz önünde bulundurularak ilaç kullanan bireylerde kırmızıbiber tüketimine dikkat edilmesi gerekebilir. Bu bireylerin özellikle yüksek doz kırmızıbiber kullanması uygun olmayabilir.
3. Kırmızıbiber ile geçmişten günümüze yapılan çalışmalarda aydınlatılamayan en önemli nokta, kırmızıbiberin terapötik etkinlik sergileyebilmesi için kullanılması gereken dozdur. Bu çalışmada da olduğu gibi doz arttıkça acılığın artışına bağlı olarak tüketilebilirlik azalabilmektedir. Yüksek dozun bir diğer etkisi de TRPV1 kanallarında geçici olarak desensitizasyona neden olup bireylerin kırmızıbiberin etkinliğine duyarsızlaşmasına yol açabileceğidir. Diğer yandan, düşük doz verildiğinde kırmızıbiberin terapötik etkinliği meydana gelemez. Bu çalışmada 1 g kırmızıbiber ile enerji harcanması, sistolik kan basıncı ve vücut sıcaklığı gibi bazı parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmuştur. 1 g ve 10 g kırmızıbiber tüketimi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamasa da bazı parametrelerde 10 g kırmızıbiber tüketimi ile etki süresinin daha uzun olduğu görülmektedir. Kırmızıbiberin terapötik etkinlik sergileyebilmesi için kullanılması gereken minimum dozu belirleyebilmek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
4. Literatürdeki bilgilerle paralel olarak, yapılan bu çalışmada da gözlemlendiği üzere kırmızıbiberin düşük doz tüketimi ile olumsuz etkilerin oluşumundan söz edilmezken yüksek doz kırmızıbiber alımı ile mide yanması, bulantı gibi olumsuz etkiler oluşabilmektedir. Diğer yandan, düşük dozun terapötik

etkinlik sergilemede yeterli olamayabileceği de belirtilmektedir. Bu hususta düşük dozla bile etkinlik sergilemesini teşvik edecek stratejiler geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Bunun için kırmızıbiberle birlikte verildiğinde sinerjik etki gösteren kateşin, tirozin, kafein, resveratrol ve zerdeçal (kurkumin) gibi besin ögeleri araştırılarak farklı diyet örüntülerinde düşük doz kırmızıbiberin etkinliğinin araştırılması önerilmektedir.

5. Gerçekleştirilen bu yüksek lisans tez çalışmasının en büyük kısıtlaması zaman olmuştur. Çalışmada gerçekleştirilen bir haftalık arınma periyodunu erkeklerde uygulamak mümkün iken menstrual döngü nedeniyle metabolizma hızında değişimler meydana geldiği için kadınlarda uygulamak mümkün olmayacaktır. Kadınlarda da menstrual döngülerinin aynı evrelerine denk gelecek şekilde 4 haftalık arınma periyodu ile ziyaretler gerçekleştirilerek kırmızıbiberin etkinliğinin araştırılması önerilmektedir.
6. Çalışmaların geneli kısa dönemli olduğu için, kırmızıbiberin etkinliğinin sürdürülebilirliği ve uzun süreli yüksek doz kullanımının güvenilirliği tam olarak anlaşılamamıştır. Uzun süre yüksek doz tüketilen kırmızıbiberin bakılan parametreler üzerindeki etkilerinin nasıl olacağı, yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanılıp kullanılamayacağı konusunda araştırmalar yetersizdir. Yapılan bu çalışmada da kırmızıbiberin yalnızca akut etkilerine bakılmış ve kanda 105. dakikadan itibaren kapsaisin tespit edilmeyen bir çalışma baz alınarak ölçümler 105. dakikaya kadar alınmıştır. Diğer yandan bu süre de bazı gönüllüler tarafından uzun bulunmuştur. Enerji harcanmasında bu çalışmada gözlenen artışın ne kadar süre devam edebileceği aydınlatılamamıştır.
7. Kırmızıbiberin etkinliğinin bireylerin BKİ sınıflandırmasına göre (normal – obez) değişebildiği yapılan araştırmalarda ve meta analizlerde gösterilmiştir. Bu çalışmada yine zaman kısıtlaması nedeni ile yalnızca normal BKİ değerlerine sahip bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan bu çalışmanın ilerleyen dönemlerde obez bireylerle de gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

8. Çalışmada kırmızıbiberin iştaha etkisi yalnızca subjektif olarak değerlendirilebilmiştir. İndirekt kalorimetri ile ölçümlerin bitimini takiben (yemekten sonraki 105. dk) gönüllülere açık büfe sunularak enerji alımları ölçülebilir.
9. Çalışmada her ziyaretten önce bireylerin bir günlük besin tüketim kaydı alınabilirdi. Ayrıca bireylerin baharat tüketim tutumlarını ve kırmızıbiber tüketim sıklıklarını değerlendiren anketin yanı sıra, çalışmanın başında besin tüketim sıklığı sorgulanabilirdi.

Özetle, ülkemizde daha çok katılımcının olduğu, farklı besin örüntüleriyle ve farklı dozlarda birlikte verilen kırmızıbiberin uzun süreli etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Demiray E, Tülek Y. Kurutma işleminin kırmızı biberdeki renk maddelerine etkisi. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi. 2012;7(3):1-10.
2. Kadakal Ç, Poyrazoğlu E, Yemiş O, Artık N. Kırmızıbiberlerde acılık ve renk bileşikleri. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi. 2001;7(3):359-66.
3. Şener E, Şahin S. Kapsaisin: farmakokinetik, toksikolojik ve farmakolojik özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2010;29:149-63.
4. Rollyson WD, Stover CA, Brown KC, Perry HE, Stevenson CD, McNees CA, et al. Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery. Journal of Controlled Release. 2014;196:96-105.
5. Yazğan B, Yazğan Y, Nazıroğlu M. Ağrı moleküler yollarında TRPV1 katyon kanalının önemi. Fırat Tıp Dergisi. 2016;21(1):1-10.
6. Bley KR, Malmberg AB. Turning up the Heat on Pain: TRPV1 Receptors in Pain and Inflammation. Basel: Birkhäuser; 2005. Part V, TRPV1 agonist-based therapies: mechanism of action and clinical prospect; p.191-209.
7. Zsombok A. Vanilloid receptors—do they have a role in whole body metabolism? Evidence from TRPV1. Journal of Diabetes and Its Complications. 2013;27(3):287-92.
8. Hursel R, Westerterp-Plantenga M. Thermogenic ingredients and body weight regulation. International Journal of Obesity. 2010;34(4):659-69.
9. Baysal A. Beslenme. 12. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2009. Bölüm 1, Enerji metabolizması; s.83-102.
10. Astrup A, Kristensen M, Gregersen NT, Belza A, Lorenzen JK, Due A, et al. Can bioactive foods affect obesity? Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1190(1):25-41.
11. Mattes RD. Spices and energy balance. Physiology & Behavior. 2012;107(4):584-90.
12. Yang HJ, Kwon DY, Kim MJ, Kim DS, Kang S, Shin BK, et al. Red peppers with different pungencies and bioactive compounds differentially modulate energy and glucose metabolism in ovariectomized rats fed high fat diets. Journal of Functional Foods. 2014;7:246-56.
13. Saito M. Capsaicin and related food ingredients reducing body fat through the activation of TRP and brown fat thermogenesis. Advances in Food and Nutrition Research. 2015;76:1-28.
14. Luo X-J, Peng J, Li Y-J. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. European Journal of Pharmacology. 2011;650(1):1-7.
15. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. European Journal of Pharmacology. 2013;720(1-3):55-62.

16. Whiting S, Derbyshire E, Tiwari B. Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence. *Appetite*. 2012;59(2):341-8.
17. Zsiborás C, Mátics R, Hegyi P, Balaskó M, Pétervári E, Szabó I, et al. Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: a meta-analysis of human studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018;58(9):1419-27.
18. Whiting S, Derbyshire E, Tiwari B. Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. *Appetite*. 2014;73:183-8.
19. Ludy M-J, Tucker RM, Tan S-Y. Chemosensory properties of pungent spices: their role in altering nutrient intake. *Chem Percept*. 2015;8(3):131-7.
20. Tremblay A, Arguin H, Panahi S. Capsaicinoids: a spicy solution to the management of obesity? *International Journal of Obesity*. 2016;40(8):1198-1204.
21. Janssens PL, Hursel R, Martens EA, Westerterp-Plantenga MS. Acute effects of capsaicin on energy expenditure and fat oxidation in negative energy balance. *PloS one*. 2013;8(7):e67786.
22. Janssens PL, Hursel R, Westerterp-Plantenga MS. Capsaicin increases sensation of fullness in energy balance, and decreases desire to eat after dinner in negative energy balance. *Appetite*. 2014;77:46-51.
23. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science*. 2003;299(5608):853-5.
24. Reinbach HC, Martinussen T, Møller P. Effects of hot spices on energy intake, appetite and sensory specific desires in humans. *Food Quality and Preference*. 2010;21(6):655-61.
25. Ludy M-J, Mattes RD. The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite. *Physiology & Behavior*. 2011;102(3-4):251-8.
26. Chaiyata P, Puttadechakum S, Komindr S. Effect of chili pepper (*capsicum frutescens*) ingestion on plasma glucose response and metabolic rate in Thai. *J Med Assoc Thai*. 2003;86:854-60.
27. Cha Y-S, Kim S-R, Yang J-A, Back H-I, Kim M-G, Jung S-J, et al. Kochujang, fermented soybean-based red pepper paste, decreases visceral fat and improves blood lipid profiles in overweight adults. *Nutrition & Metabolism*. 2013;10(1):24-32.
28. Westerterp-Plantenga M, Smeets A, Lejeune M. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *International Journal of Obesity*. 2005;29(6):682-8.
29. Yoshioka M, Imanaga M, Ueyama H, Yamane M, Kubo Y, Boivin A, et al. Maximum tolerable dose of red pepper decreases fat intake independently of spicy sensation in the mouth. *British Journal of Nutrition*. 2004;91(6):991-5.

30. Ahuja K, Robertson I, Geraghty D, Ball M. The effect of 4-week chilli supplementation on metabolic and arterial function in humans. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;61(3):326-33.
31. Ludy M-J, Moore GE, Mattes RD. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses*. 2011;37(2):103-21.
32. Demircioğlu Y, Yaman M, Şimşek I. Kadınların baharat kullanım alışkanlıkları üzerine bir araştırma. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2007;6(3):161-8.
33. Yıldız G, Kılınç E. Rize ili kentsel alanda tüketicilerin baharat tüketim alışkanlıklarının belirlenmesi. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*. 2010;5(2):28-34.
34. Canter Arıkan B. Acı kırmızı biber'in (*capsicum annum* l.) serum leptin ve serum nitrik oksit düzeylerine akut etkisinin araştırılması [Yüksek lisans tezi]. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2004.
35. Isleem M. Acı biber, sumak ve çiğnemenin inkretin hormon salgısı üzerindeki etkisi [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2010.
36. Verit A, Yeni E, Ünal D. Tarihten günümüz ürolojisine kırmızı acı biber. *Türk Üroloji Dergisi*. 2001;27(4):399-402.
37. Duman AD, Zorlugenç B, Evliya B. Kahramanmaraş'ta kırmızı biberin önemi ve sorunları. *KSÜ Fen ve Müh Derg*. 2002;5(1):111-7.
38. Srinivasan K. Biological activities of red pepper (*Capsicum annum*) and its pungent principle capsaicin: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;56(9):1488-500.
39. Suresh D, Manjunatha H, Srinivasan K. Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (*Curcuma longa*), red pepper (*Capsicum annum*) and black pepper (*Piper nigrum*). *Journal of Food Composition and Analysis*. 2007;20(3-4):346-51.
40. Manjunatha H, Srinivasan K. Hypolipidemic and antioxidant potency of heat processed turmeric and red pepper in experimental rats. *African Journal of Food Science*. 2008;2(1):001-6.
41. Batchelor JD, Jones BT. Determination of the scoville heat value for hot sauces and chilies: an HPLC experiment. *Journal of Chemical Education*. 2000;77(2):266-7.
42. Musfiroh I, Mutakin M, Angelina T, Muchtaridi M. Capsaicin level of various capsicum fruits. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;5(1):248-51.
43. Günşen U. Gıda analizlerinde kullanılan kromatografik yöntemler-I: HPLC. *Türkiye Klinikleri J Food Hyg Technol-Special Topics*. 2016;2(1):23-32.
44. Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y, Matsumura S, Kimura W, Kadowaki M, et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Biosci Biotechnol. Biochem*, 2009;73(12):2690-7.

45. Lang Y, Kisaka H, Sugiyama R, Nomura K, Morita A, Watanabe T, et al. Functional loss of pAMT results in biosynthesis of capsinoids, capsaicinoid analogs, in *Capsicum annuum* cv. CH- 19 Sweet. *The Plant Journal*. 2009;59(6):953-61.
46. Kirazlı Y. Osteoartrit tanı ve tedavi kılavuzlarına güncel bakış. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011;4:119-25.
47. Çeliker R. Kalça ve diz osteoartriti tedavisinde güncel kılavuzlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2008;39:36-44.
48. Bode AM, Dong Z. The two faces of capsaicin. *Cancer Research*. 2011;71(8):2809-14.
49. Schwarz NA, Spillane M, La Bounty P, Grandjean PW, Leutholtz B, Willoughby DS. Capsaicin and evodiamine ingestion does not augment energy expenditure and fat oxidation at rest or after moderately-intense exercise. *Nutrition Research*. 2013;33(12):1034-42.
50. Satyanarayana M. Capsaicin and gastric ulcers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2006;46(4):275-328.
51. Galgani JE, Ryan DH, Ravussin E. Effect of capsinoids on energy metabolism in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(1):38-42.
52. Smutzer G, Devassy RK. Integrating TRPV1 receptor function with capsaicin psychophysics. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2016;2016:1-16.
53. Lo Y-C, Yang Y-C, Wu I-C, Kuo F-C, Liu C-M, Wang H-W, et al. Capsaicin-induced cell death in a human gastric adenocarcinoma cell line. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(40):6254-57.
54. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, Dionne I, Tremblay A. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. *British Journal of Nutrition*. 2001;85(2):203-11.
55. Yoshioka M, St-Pierre S, Drapeau V, Dionne I, Doucet E, Suzuki M, et al. Effects of red pepper on appetite and energy intake. *British Journal of Nutrition*. 1999;82(2):115-23.
56. Lim K, Yoshioka M, Kikuzato S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, et al. Dietary red pepper ingestion increases carbohydrate oxidation at rest and during exercise in runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1997;29(3):355-61.
57. Erden Y, Tekin S, Kirbag S, Sandal S. Beyindeki mitokondriyal eşleşme bozucu proteinler: yapısı, işlevi ve fizyolojik rolleri. *Med-Science*. 2015;4(2):2289-307.
58. Smeets AJ, Janssens PL, Westerterp-Plantenga MS. Addition of capsaicin and exchange of carbohydrate with protein counteract energy intake restriction effects on fullness and energy expenditure, *The Journal of Nutrition*. 2013;143(4):442-7.
59. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2003;90(3):651-9.

60. Ahuja KD, Robertson IK, Geraghty DP, Ball MJ. Effects of chili consumption on postprandial glucose, insulin, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):63-9.
61. Smeets AJ, Westerterp-Plantenga MS. The acute effects of a lunch containing capsaicin on energy and substrate utilisation, hormones, and satiety. *Eur J Nutr.* 2009;48(4):229-34.
62. Baboota RK, Murtaza N, Jagtap S, Singh DP, Karmase A, Kaur J, et al. Capsaicin-induced transcriptional changes in hypothalamus and alterations in gut microbial count in high fat diet fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2014;25(9):893-902.
63. Reinbach HC, Smeets A, Martinussen T, Møller P, Westerterp-Plantenga M. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance. *Clinical Nutrition.* 2009;28(3):260-5.
64. Fukuda H, Mizuta Y, Isomoto H, Takeshima F, Ohnita K, Ohba K, et al. Ghrelin enhances gastric motility through direct stimulation of intrinsic neural pathways and capsaicin-sensitive afferent neurones in rats. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2004;39(12):1209-14.
65. Güler S, Önal ED. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics.* 2015;8(2):76-81.
66. Debrececi A, Abdel-Salam OM, Figler M, Juricskay I, Szolcsányi J, Mózsik G. Capsaicin increases gastric emptying rate in healthy human subjects measured by ¹³C-labeled octanoic acid breath test. *Journal of Physiology-Paris.* 1999;93(5):455-60.
67. Van Avesaat M, Troost FJ, Westerterp-Plantenga MS, Helyes Z, Le Roux CW, Dekker J, et al. Capsaicin-induced satiety is associated with gastrointestinal distress but not with the release of satiety hormones. *Am J Clin Nutr.* 2015;103(2):305-13.
68. Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Nutrition and Metabolism.* 2013;24(1):71-7.
69. Shin KO, Moritani T. Alterations of autonomic nervous activity and energy metabolism by capsaicin ingestion during aerobic exercise in healthy men. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007;53(2):124-32.
70. Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, et al. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1995;41(6):647-56.
71. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X, Furuhashi Y, et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr.* 2008;89(1):45-50.
72. Lee GR, Shin MK, Yoon DJ, Kim AR, Yu R, Park NH, et al. Topical application of capsaicin reduces visceral adipose fat by affecting adipokine levels in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity.* 2013;21(1):115-22.

73. Leung FW. Capsaicin-sensitive intestinal mucosal afferent mechanism and body fat distribution. *Life Sciences*. 2008;83(1-2):1-5.
74. Ibrahim M, Jang M, Park M, Gobianand K, You S, Yeon S-H, et al. Capsaicin inhibits the adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by regulating cell proliferation, apoptosis, oxidative and nitrosative stress. *Food Funct*. 2015;6(7):2165-78.
75. Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food ingredients as anti-obesity agents. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(11):585-7.
76. Kida R, Yoshida H, Murakami M, Shirai M, Hashimoto O, Kawada T, et al. Direct action of capsaicin in brown adipogenesis and activation of brown adipocytes. *Cell Biochem Funct*. 2016;34(1):34-41.
77. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(4):845-50.
78. Türker P, Yücel S. Aşırı aktif mesane tedavisinde intravezikal uygulamalar, kombinasyon tedavileri ve yeni ajanlar. *Turk Urol Sem*. 2010;1:37-41.
79. Ghilardi JR, Röhrich H, Lindsay TH, Sevcik MA, Schwei MJ, Kubota K, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(12):3126-31.
80. Bortolotti M, Porta S. Effect of red pepper on symptoms of irritable bowel syndrome: preliminary study. *Dig Dig Sci*. 2011;56(11):3288-95.
81. McCarty MF, DiNicolantonio JJ, O'keefe JH. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. *Open Heart*. 2015;2(1):e000262.
82. Weerapan Khovidhunkit M. Pharmacokinetic and the effect of capsaicin in *Capsicum frutescens* on decreasing plasma glucose level. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(1):108-13.
83. Monsereenusorn Y. Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1983;41(1):95-110.
84. Zhang L, Zhou M, Fang G, Tang Y, Chen Z, Liu X. Hypocholesterolemic effect of capsaicinoids by increased bile acids excretion in ovariectomized rats. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(6):1080-8.
85. Güldür T. Çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid metabolizmasına etkileri ve etki mekanizmaları: hangi yağ? *Ankara Ecz Fak Derg*. 38(3):191-210.
86. Fragasso G, Palloshi A, Piatti PM, Monti L, Rossetti E, Setola E, et al. Nitric-oxide mediated effects of transdermal capsaicin patches on the ischemic threshold in patients with stable coronary disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44(3):340-47.
87. Srinivasan K. Spices as influencers of body metabolism: an overview of three decades of research. *Food Research International*. 2005;38(1):77-86.

88. Oyagbemi A, Saba A, Azeez O. Capsaicin: a novel chemopreventive molecule and its underlying molecular mechanisms of action. *Indian Journal of Cancer*. 2010;47(1):53-8.
89. Büyükçöşkun Nİ. Stres ülseri ve nöropeptidler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;28(3):109-13.
90. Safçi SB, Arbak PM, Balbay EG. Göz Yaşartıcı Gaz İnhalasyonu Sonrası Gelişen Pulmoner Restriksiyon Olgusu. *Respir Case Rep*. 2015;4(2):105-7.
91. Kramer P. Effect of specific foods, beverages, and spices on amount of ileostomy output in human subjects. *American Journal of Gastroenterology*. 1987;82(4):327-32.
92. Thomson T, Runcie J, Khan A. The effect of diet on ileostomy function. *Gut*. 1970;11(6):482-5.
93. Prakash UN, Srinivasan K. Beneficial influence of dietary spices on the ultrastructure and fluidity of the intestinal brush border in rats. *British journal of nutrition*. 2010;104(1):31-9.
94. Prakash UN, Srinivasan K. Enhanced intestinal uptake of iron, zinc and calcium in rats fed pungent spice principles–Piperine, capsaicin and ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013;27(3):184-90.
95. Wang N, Zhu C, Zhang X, Zhai X, Lu Y. Food–drug interactions involving multiple mechanisms: A case study with effect of Capsaicin on the pharmacokinetics of Irinotecan and its main metabolites in rat. *Journal of Functional Foods*. 2018;40:292-8.
96. Lin Y-T, Wang H-C, Hsu Y-C, Cho C-L, Yang M-Y, Chien C-Y. Capsaicin induces autophagy and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(7):1343-59.
97. Athanasiou A, Smith PA, Vakilpour S, Kumaran NM, Turner AE, Bagiokou D, et al. Vanilloid receptor agonists and antagonists are mitochondrial inhibitors: how vanilloids cause non-vanilloid receptor mediated cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;354(1):50-5.
98. Kawada T, Suzuki T, Takahashi M, Iwai K. Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1984;72(3):449-56.
99. Belza A, Frandsen E, Kondrup J. Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: a placebo-controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. *International Journal of Obesity*. 2007;31(1):121-30.
100. Vendrely V, Peuchant E, Buscail E, Moranvillier I, Rousseau B, Bedel A, et al. Resveratrol and capsaicin used together as food complements reduce tumor growth and rescue full efficiency of low dose gemcitabine in a pancreatic cancer model. *Cancer Letters*. 2017;390:91-102.

101. Manjunatha H, Srinivasan K. Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low- density lipoprotein, iron- induced hepatotoxicity and carrageenan- induced inflammation in experimental rats. *The FEBS journal*. 2006;273(19):4528-37.
102. Manjunatha H, Srinivasan K. Hypolipidemic and antioxidant effects of curcumin and capsaicin in high-fat-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(6):588-96.
103. Seyithanoğlu M. Deneysel yüksek yağlı beslenme modelinde kurkumin ve kapsaisin uygulamasının karaciğer yağlanması üzerine etkileri [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2015.
104. Friedman JR, Perry HE, Brown KC, Gao Y, Lin J, Stevenson CD, et al. Capsaicin synergizes with camptothecin to induce increased apoptosis in human small cell lung cancers via the calpain pathway. *Biochemical Pharmacology*. 2017;129:54-66.
105. Kato R, Higashitani A, Irie T, Kusakawa Y, Yamamoto Y, Nakagawa M, et al. Influence of capsaicin on fluctuation of digoxin pharmacokinetics in lipopolysaccharide-treated rats. *Xenobiotica*. 2012;42(8):798-807.
106. Zhai X-j, Chen J-g, Liu J-m, Shi F, Lu Y-n. Food–drug interactions: effect of capsaicin on the pharmacokinetics of simvastatin and its active metabolite in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;53:168-73.
107. Kaczynska K, Szereda-Przestaszewska M. Respiratory effects of capsaicin occur beyond the lung vagi in anaesthetized rats. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2000;60(2):159-66.
108. Ceylan E. İsoot biberi özü (kapsaisin) inhalasyonuna bağlı gelişen astım atakları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(3):331-4.
109. Söğüt Ö, Kaya H, Gökdemir MT, Nimetoğlu MS, Solduk L. Zayıflama amacıyla acı biber hapi kullanımı sonrasında gelişen kardiyotoksisite: iki olgu sunumu. *Turk J Emerg Med*. 2010;10(3):133-6.
110. Sogut O, Kaya H, Gokdemir MT, Sezen Y. Acute myocardial infarction and coronary vasospasm associated with the ingestion of cayenne pepper pills in a 25-year-old male. *International Journal of Emergency Medicine*. 2012;5(1):1-5.
111. Pabalan N, Jarjanazi H, Ozcelik H. The impact of capsaicin intake on risk of developing gastric cancers: a meta-analysis. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2014;45(3):334-41.
112. Reilly CA, Henion F, Bugni TS, Ethirajan M, Stockmann C, Pramanik KC, et al. Reactive intermediates produced from the metabolism of the vanilloid ring of capsaicinoids by P450 enzymes. *Chemical research in toxicology*. 2012;26(1):55-66.
113. Dokuzlu C. Kırmızı toz biberlerde aflatoksin. *J Fac Vet Med*. 2001;20:19-23.
114. Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1996;21(3):195-200.
115. Kodama T, Watanabe E, Masuyama T, Tsubuku S, Otabe A, Mochizuki M, et al. Studies of the toxicological potential of capsinoids: II. A 26-week daily gavage

- dosing toxicity study of CH-19 Sweet extract in rats. *International Journal of Toxicology*. 2008;27(3):11-27.
116. Watanabe E, Kodama T, Masuyama T, Tsubuku S, Nakajima M, Bernard B. Studies of the toxicological potential of capsinoids: VI. Single-dose toxicity study and micronucleus test of commercial-grade dihydrocapsiate. *International journal of toxicology*. 2008;27(3):73-77.
 117. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization. Geneva: 2000.
 118. Baysal A. MTK, Cigirim N. Türk mutfağından örnekler. 4. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2005. Kurubaklagil yemekleri; s.149.
 119. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı Hatiboğlu Yayınevi* Ankara: 2008; s.23.
 120. Human energy requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU expert consultation. food and nutrition technical report series. Rome: 2001.
 121. Flint A, Raben A, Blundell J, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International Journal of Obesity*. 2000;24(1):38-48.
 122. Ohnuki K, Niwa S, Maeda S, Inoue N, Yazawa S, Fushiki T. CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, increased body temperature and oxygen consumption in humans. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;65(9):2033-6.
 123. Matsumoto T, Miyawaki C, Ue H, Yuasa T, Miyatsuji A, Moritani T. Effects of capsaicin-containing yellow curry sauce on sympathetic nervous system activity and diet-induced thermogenesis in lean and obese young women. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2000;46(6):309-15.
 124. Inoue N, Matsunaga Y, Satoh H, Takahashi M. Enhanced energy expenditure and fat oxidation in humans with high BMI scores by the ingestion of novel and non-pungent capsaicin analogues (capsinoids). *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(2):380-9.
 125. Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, Tremblay A. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *British Journal of Nutrition*. 1998;80(6):503-10.
 126. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83

8. EKLER

EK 1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırmızı Biber Tüketiminin Enerji Harcanması, Yağ Oksidasyonu ve İştah Üzerine Akut Etkilerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-----

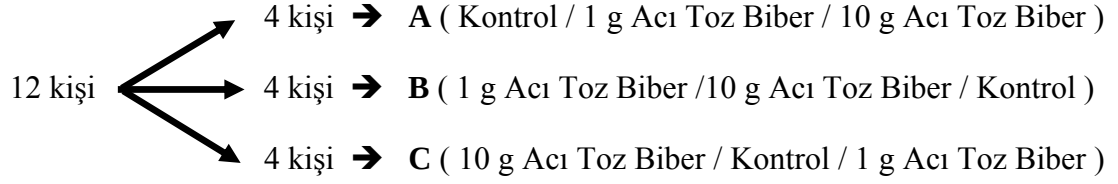
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 07.02.2017 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	ILAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/03- 41 (KA-17030)	Toplantı Tarih: 30.03.2017 (İlk değerlendirme tarihi: 16.02.2017)
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Gürhan DÖNMEZ'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Yrd. Doç. Dr. Mehmet FISUNOĞLU'nun danışman ve proje yürütücüsü olduğu, Diyetisyen Elif TUNÇIL'ın uzmanlık tezi olan "Kırmızı Biber Tüketiminin Enerji Harcanması, Yağ Oksidasyonu ve İştah Üzerine Akut Etkilerinin Belirlenmesi" başlıklı proje öneri dosyası; araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması <u>gerekmemektedir.</u>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. F. Alev TÜRKER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*		İmza	
Prof. Dr. F. Alev Türker Başkan	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KONGREDE	
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Fatma Gümrük	Çocuk Sağl. ve Hst. Hematoloji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KONGREDE	
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Nülgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. İnci Erdemli	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Eczacılık F.	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KONGREDE	
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Ümit Murat Şahiner	Çocuk Sağl. ve Hst. Alerji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

* :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

EK 2: Randomizasyon Listesi**Randomizasyon Şeması****Gönüllülerin Geliş Sırasına Göre Randomizasyon Listesi.**

Gönüllü kodu	Uygulama	Gönüllü kodu	Uygulama
1	A	7	C
2	A	8	A
3	B	9	C
4	B	10	B
5	C	11	A
6	B	12	C

EK 3: Öğünlerde Verilen Kahvaltılık Gevrek ve Mercimek Köftesi Porsiyonları

Gönüllü Kodu	Kahvaltılık Gevrek (g)	Mercimek Köftesi (g)
1	70	475
2	90	550
3	85	525
4	80	500
5	80	500
6	75	485
7	80	500
8	60	450
9	65	465
10	75	485
11	70	475
12	70	475

EK 4: Öğünlerin Besin İçeriği ve Farklı Dozlardaki Öğle Öğünlerinin Resimleri

KAHVALTI

	Kahvaltılık Gevrek (100 g)*	Süt (200 ml)
Enerji	372 kkal	115 kkal
Protein	8,5 g	5,6 g
CHO	76,1 g	9,2 g
Yağ	2,1 g	6,2 g
Posa	7,3 g	–

* Miktarı kişiye göre değişmektedir.

ÖĞLE ÖĞÜNÜ

Mercimek köftesi (1 porsiyon yaklaşık 500 g) *

İçindekiler	Miktar	Enerji (kkal)	Protein (g)	CHO (g)	Yağ (g)	Posa (g)
Kırmızı mercimek	100 g	309	23,5	49,3	1,4	10,6
İnce bulgur	90 g	292,8	8,1	48,2	0,9	9,3
Kuru soğan	70 g	19,4	0,8	3,4	0,2	1
Maydanoz	25 g	13,1	1,1	1,8	0,1	1,1
Domates salçası	20 g	7,6	0,5	1,1	0,1	0,6
Zeytinyağı	15 g	132,8	0	0	15	0
Ayçiçek yağı	15 g	132,6	0	0	15	0
Tuz	1,5 – 2 g	–	–	–	–	–
Su	400 – 500 ml	–	–	–	–	–
TOPLAM		907,2	34	117,7	32,7	22,5

* Porsiyon miktarı kişiye göre değişmektedir. BeBiS 8.1 programı ile hesaplanmıştır.



**0 g acı toz biber içeren öğün
(kontrol öğünü)**



1 g acı toz biber içeren öğün



10 g acı toz biber içeren öğün

EK 5: Kırmızıbiber Çeşitlerinin Kapsaisin Analizi Sonuçları

222 nm

	ppm			mg/g numune		
	I. Okuma	2.Okuma	3.Okuma	I. Okuma	2.Okuma	3.Okuma
Pul biber	9,98	9,91	9,9728	0,49	0,48	0,49
İsot biber	5,70	5,82	5,71	0,28	0,29	0,28
Acı toz biber	12,71	13,29	13,18	0,62	0,64	0,63

1 gramdaki yaklaşık kapsaisin değerleri:

- Pul biber: ~0,5 mg kapsaisin
- İsot: ~0,3 mg mg kapsaisin
- Acı toz biber: ~0,6 mg kapsaisin

EK 6: Çalışmada Kullanılan Anket ve Formlar**24 SAATLİK FİZİKSEL AKTİVİTE KAYIT FORMU**

Gönüllü Kodu:

AKTİVİTE TÜRÜ	Saat	Dakika
Uyku		
Uzanarak yapılan işler (dinlenme, TV izleme, bilgisayar, kitap okuma, müzik dinleme)...		
Oturarak yapılan işler (ofis işleri, ev işleri (ütü, örgü, sebze ayıklama) araba sürme, resim yapma, ayakkabı boyama ...		
Ayakta yapılan hafif aktiviteler (ev temizleme, çocuk bakımı, çamaşır-bulaşık yıkama, yemek yapma ...		
Ayakta yapılan orta aktiviteler (orta hızda yürüme, bahçe işleri, hayvan bakımı ...		
Ayakta yapılan ağır aktiviteler (tarla işleri, ağaç, odun kesme, hammallık, inşaat işleri ...		
Hafif egzersiz spor faaliyetleri (aerobik, hızlı yürüme ...		
Orta egzersiz spor faaliyetleri (voleybol, tenis, dans ...		
Ağır egzersiz spor faaliyetleri (basketbol, yüzme, uzun mesafe koşu, vücut geliştirme ...		
TOPLAM	24	1440

ANKET**Gönüllü kodu:****Yaş:**

1. En uzun süre ikamet ettiğiniz yer
a) İç Anadolu b) Doğu Anadolu c) Güneydoğu Anadolu d) Marmara
e) Ege f) Akdeniz g) Karadeniz

2. Memleketiniz (Coğrafi olarak)
a) İç Anadolu b) Doğu Anadolu c) Güneydoğu Anadolu d) Marmara
e) Ege f) Akdeniz g) Karadeniz

3. Baharatların iştah açıcı olduğunu düşünüyor musunuz?
a) Evet b) Hayır c) Fikrim yok
(Cevabınız evet ise 4. soruya geçiniz.)

4. Hangi baharatların iştah açıcı olduğunu düşünüyorsunuz?
-

5. Baharat kullanımının tuz tüketimini azalttığını düşünüyor musunuz?
a) Evet b) Hayır c) Fikrim yok

6. Baharatlarla ilgili bilgi düzeyinizin artması daha çok baharat kullanmanızda etkili oluyor mu?
a) Evet b) Hayır

7. Baharat kullanımının sağlığını etkilediğini düşünüyor musunuz?
a) Evet b) Hayır c) Fikrim yok

8. Baharat olarak kullandığınız acı kırmızıbiberi siz veya aileniz nasıl temin ediyorsunuz?

- a) Güneşte kurutup kullanıyoruz
- b) Aktardan açık olarak alıyoruz
- c) Market vb. yerlerden ambalajlı olarak satın alıyoruz

9. Kullanmayı en çok tercih ettiğiniz kırmızıbiber türünü seçiniz.

- a) Pul biber
- b) Acı toz biber
- c) İso

10. Kırmızıbiber tüketim sıklığınızı işaretleyiniz:

	Çok Sık	Sık	Nadiren
Pul biber			
Acı toz biber			
İso			

11. Bir öğünde ortalama ne kadar pul biber / iso / acı toz biber kullanıyorsunuz?

- a) Bir tutam
- b) Bir çay kaşığı
- c) Bir tatlı kaşığı
- d) Bir tatlı kaşığından daha fazla

Ağırlığı ***

***** Katılımcılara bir öğünde genelde kullandığı kadar kırmızıbiberi kavanozdan almaları söylenip hassas terazide tartılacak.**

12. Kırmızıbiber kullanım amaçlarınızı işaretleyiniz (Birden fazla cevap olabilir).

- a) Lezzeti artırmak
- b) Kokuyu güzelleştirmek
- c) Görünüşü güzelleştirmek
- d) İştah açıcı hale getirmek
- e) Bitkisel tedavi

13. Pul biber/ isot/ acı toz biber kullandığımda daha az tuz tüketirim:

- 1. Evet
- 2. Hayır

14. Çok acı olduğunda iştahım: 1. Azalır 2. Değişmez 3. Artar

100 mm Vizüel Analog Skala (VAS) Formu

Gönüllü Kodu:

Ziyaret no: 1 2 3

VAS: 1 2 3 4 5 6 7 8

Şu anda kendinizi ne kadar aç hissediyorsunuz?

Hiç aç _____ Hiç bu kadar
hissetmiyorum aç
hissetmemiştim

Şu anda kendinizi ne kadar tok hissediyorsunuz?

Hiç tok _____ Hiç bu kadar
hissetmiyorum tok
hissetmemiştim

Şu anda yeme isteğiniz ne kadar güçlü?

Çok zayıf _____ Çok güçlü

Şu anda ne kadar yemek yiyebileceğinizi düşünüyorsunuz?

Çok az _____ Çok fazla

Test yiyeceğinin acılık açısından tüketilebilirliğini değerlendiriniz.

Tüketimi _____ Tüketimi
zor kolay

Şu anda sekerli besin tüketim isteğiniz ne kadar?

Çok az | _____ | Çok fazla

Şu anda tuzlu besin tüketim isteğiniz ne kadar?

Çok az | _____ | Çok fazla

Şu anda ekşi besin tüketim isteğiniz ne kadar?

Çok az | _____ | Çok fazla

Şu anda yağlı besin tüketim isteğiniz ne kadar?

Çok az | _____ | Çok fazla

EK 7: Orijinallik Raporu**Digital Receipt**

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Elif Tuncil
Assignment title: ElifTuncil_YLTez
Submission title: Kırmızıbiber Tüketiminin Enerji Harc...
File name: ElifTuncilTez_Turnitin.docx
File size: 4.42M
Page count: 115
Word count: 25,404
Character count: 174,384
Submission date: 03-Sep-2018 03:45PM (UTC+0300)
Submission ID: 996307492

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KIRMIZIBİBER TÜKETİMİNİN ENERJİ HARCANMASI,
YAĞ OKSİDASYONU VE İŞTAH ÜZERİNE AKUT
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Elif TUNCİL

Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2018

Kırmızıbiber Tüketiminin Enerji Harcanması, Yağ Oksidasyonu Ve İştah Üzerine Akut Etkilerinin Belirlenmesi

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

3%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

- 1 PAZARBAŞI, İlker, AKBIYIK, Filiz and MUTLU, Aslı Akyol. "Sütlü ve Bitter Çikolatanın Kan Glikoz, İnsülin ve Subjektif Doğunluk Yanıtı Üzerine Etkisi", Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2016.
Publication <1%
- 2 www.sporbilimleri.org.tr
Internet Source <1%
- 3 ekutuphane.tusak.gov.tr
Internet Source <1%
- 4 teknolojikarastirmalar.com
Internet Source <1%
- 5 www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080
Internet Source <1%
- 6 www.sporbilim.com
Internet Source <1%
- 7 G. Arman, E. Tuncil, M. Fisunoglu. "SUN-P227: Food Choice According to General Health <1%

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Ad-Soyad: Elif TUNÇİL

Doğum yeri ve tarihi: Kocasinan / 16.03.1992

Uyruğu: T.C.

E mail: elif.tuncil@hacettepe.edu.tr

Telefonu: +90 (312) 3051094- 151

II- Eğitimi

Yüksek Lisans (2015-Halen) Hacettepe Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü / Diyetetik Ana Bilim Dalı

Lisans (2010-2014) Erciyes Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Lise Mezuniyet (2010) Muharrem Hasbi Anadolu Lisesi (Balıkesir)

III- Mesleki Deneyimi

2016-2018 **Kurum:** Hacettepe Üniversitesi
Pozisyon: ÖYP Araştırma Görevlisi

2015-2016 **Kurum:** Balıkesir Üniversitesi
Pozisyon: ÖYP Araştırma Görevlisi

IV- Bilimsel Faaliyetleri

Yayınları:

E. Tuncil, G. Arman, M. Fisunoglu, The role of gender and marital status on food choice, Clinical Nutrition, Volume 37, page: S130, September 2018

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.1488>

G. Arman, E. Tuncil, M. Fisunoglu, Does educational status affect the food choice?, Clinical Nutrition, Volume 37, page: S131, September 2018

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.1491>

G. Arman, E. Tuncil, M. Fisunoglu, SUN-P227: Food Choice According to General Health Perceptions and Mental Health, Clinical Nutrition, Volume 36, page: S138, September 2017

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614\(17\)30401-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614(17)30401-6)

Çelik N., Tunçil E., Çelebi N., Arslan Çevik S., Yaşar Y. “Besin Hazırlama ve Pişirmede Baharatlar”, 2. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Öğrenci Kongresi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 23-26 Mart 2017, pp.222-222

Çelik N., Tunçil E., Çelebi N., Çevik S., Yaşar Y., "Women's Attitudes, Beliefs and Knowledge Levels Towards Spice Use", The 3rd International Symposium on Traditional Foods from Adriatic to Caucasus Congress, Saraybosna, BOSNA HERSEK, 1-4 Ekim 2015, pp.536-536

Katıldığı güncel kongreler, sempozyumlar, kurslar:

- | | |
|------|--|
| 2017 | 39th Espen Congress on Clinical Nutrition and Metabolism |
| 2017 | Hacettepe Beslenme ve Diyetetik Günleri VI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu |
| 2016 | Laboratuvar Hayvanları Kullanımı Kursu |