

Dermatolojide Yerel Kapsaisin

Doç. Dr. Ümit TÜRSEN¹, Uzm. Dr. Belma TÜRSEN²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü, Mersin

ÖZET

Dermatolojide Yerel Kapsaisin

Yerel kapsaisin herpes zoster infeksiyonları ve diyabetik nöropatili hastalarda nevralsi yakınmalarını geçici olarak tedavi etme amacıyla krem formülasyonlarında dermatoloji bölümlerinde kullanıma girmiştir. Kapsaisin klinik olarak sadece nevralsi belirtilerini geçici olarak kesmek amacıyla kullanıma girmesine karşın, periferik ağrı çalışmalarında da oldukça fazla kullanılmaktadır. Kapsaisin açıkça tekrarlayan uygulamalardan sonra periferik sinir sonlanmalarından P maddesi salınımını azaltmaktadır. Yerel kapsaisin ile ilgili klinik çalışmalar postherpetik nevralsi, postmastektomi nöroma, refleks sempatik distrofi sendromu, diyabetik nöropati, romatoid artrit, psoriasis, hemodiyalizle ilişkili kaşıntı ve vulvar vestibülitini içermektedir. Ek olarak yerel kapsaisin kremlerin apokrin kromhidroz tedavisinde kullanımı da tanımlanmıştır. Bugüne kadar ciddi ve beklenmedik bir yan etkisi tarif edilmemiştir. Güvenli ve etkili olduğundan dolayı kronik ağrı sendromunu içeren bir çok alanda araştırılması gereken bir bileşik olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kapsaisin, dermatoloji

ABSTRACT

Topical Capsaicin in Dermatology

Topical capsaicin has been introduced in the dermatology departments as a cream indicated for temporary relief of neuralgia following episodes of herpes zoster infections and in the treatment of diabetic neuropathy. Although capsaicin is clinically used as an external analgesic for temporary relief of neuralgia, it has also been widely used as a research tool to study peripheral pain. Capsaicin apparently works to release substance P from sensory nerve fibers and after repeated applications, depletes neurons of substance P. Clinical investigations of topical capsaicin include trials in chronic pain syndromes such as postherpetic neuralgia, postmastectomy neuroma, reflex sympathetic dystrophy syndrome, diabetic neuropathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, hemodialysis-associated itching, and vulvar vestibulitis. In addition, therapeutic benefits of capsaicin cream on apocrine chromhidrosis have been described. Further clinical studies are warranted in several of these conditions to establish the efficacy of topical capsaicin. Serious or unexpected adverse reactions from clinical use have not been reported to date. Considering the paucity of safe and effective treatments for the conditions mentioned above, capsaicin cream appears to warrant further clinical investigations to establish its efficacy in a variety of chronic pain syndromes.

Key Words: Capsaicin, dermatology

Giriş

Kapsaisin veya *kapsikum*, Solanaceae familyasından *capsicum* türü meyva olan kırmızı acı biberde bulunan aktif acı bir anahtar bileşiktir. Bilinen en acı maddelerden biridir (1). Temel etki mekanizması sinir uçlarında nörotransmitter uyarımını engelleyerek ağrı gidermesidir. Birçok araştırmacı, psoriasisin inflamatuvar sürecinde ve keratinosit proliferasyonunda nöropeptidlerin etkisine dikkat çekmektedir. Substans P, inflamatuvar süreçte, ağrı iletiminde ve kaşıntı hissinde etkili bir nöropeptiddir. Deride endojen (stres) ve eksojen (travma) nedenlerle salınımı artar. Yani, substans P, psoriasis alevlenmelerinde ve Köbner fenomeninde olaya direkt katılır. Dermiste vazodilatasyona ve plazmanın damar dışına çıkmasına neden olur. Substans P salınımı ile birlikte sitokin aktivasyonu, mast hücre degranülasyonu ve makrofaj kemotaksisi ortaya çıkar. Substans P'ye bağlı histamin artışı pruritusu artırır. Bu nedenle psoriasisli hastaların %67-80'inde orta veya ciddi derecede kaşıntı bulunur. Kapsaisin burada devreye girerek ilk olarak substans P salınımını uyarır,

sonra derideki substans P'yi nöronlardan boşaltarak etkisini gösterir. Kapsaisin kaşıntılı psoriasis, osteoartrit ve zona ile diyabet başta olmak üzere ağrı oluşturabilen diyabetik nöropati, kronik postherpetik nevralsi, postmastektomi ağrı sendromu, postoperatif ağrılar gibi durumlarda, farklı kaşıntı tiplerinde ve apokrin kromhidrozda tedavi amacıyla yerel uygulanabilmektedir (2-4).

Farmakoloji ve Etki Mekanizması

Kapsaisin kırmızı biber ailesi olan *Solanacea* ailesinden derive bir bitki bileşiği olup, kimyasal adı 8-metil-N-vanilil-6-nononamiddir. Gıda katkı maddesi olarak özellikle Güney Doğu Asya ve Latin Amerika'da kullanılmaktadır. Özellikle oral mukoza gibi mukoza temasında yanma ve inflamasyona yol açabilmektedir (1). Temel farmakolojik etkisini C tipi liflerin primer afferent nöronlarının periferik kısmı üzerinden göstermektedir. Kapsaisin nosiseptif C afferentleri eksite ederek, duyu sinir liflerinden substans P başta olmak üzere nörotransmitter salı-

nımına yol açar. Substans P salınımı sonucunda uzamış kutanöz ağrı geçişi, histamin salınımı, patolojik kaşınma duyusu ve eritemle karakterize akson refleksine bağlı vazodilatasyon oluşur. Tekrarlayan kapsaisin uygulamaları sonucunda periferel duyuşsal C liflerinden substans P salınımını azaltarak ağrı hissinde inhibisyona yol açar. Kapsaisin ağrı sendromlarında büyük ve küçük afferent liflerde denge değışikliğı sonucu küçük liflerde iletimi azaltabilir. Diğler nörotransmitterlerin ise aksonal iletimini etkilemez. Lokal kapsaisinin periferel duyuşsal sinir uçlarına uygulanması sonrası hem periferel hem de santral nöronlardan substans P salınımı azalmaktadır. Son bir çalışmada kapsaisin analogu NE-21610'un erkek kişilere kutanöz injeksiyonu sonrası ısıya karşı analjezi sağladığı halde mekanik uyarıya karşı analjezi sağlamadığı görülmüştür. Bu durum ilacın ısıya duyarlı nosiseptör yanıtı seçici olabileceğini düşündürmüştür. Isı uyarımına karşı hiperaljeziye birkaç hafta sürebilen etkisi dolayısıyla klinik olarak yanıklarda kullanılabilceğini göstermektedir. Diğler bir çalışmada ise kapsaisinle uyarılmış hiperaljezi odaklı araştırma yapılmış ve normal insanlara intradermal kapsaisin injekte edilmiştir. Kapsaisin injekte edilen alanlara komşu nosiseptör reseptif alanların mekanik uyarıya karşı nosiseptif duyarlılığının olmadığı gösterilmiştir. Neonatal ratlarda kapsaisinin termal hiperaljezi gelişmesini önleyebildiğini belirtilmiştir. Kapsaisinle tedavi edilmiş ratlarda kontrol grubuna oranla termal hiperaljezi görülmemiştir. Radyoimmünoassay çalışmasında kapsaisin ile tedavi edilmiş ratlarda kontrol grubuna oranla %43 oranında substans P ve %72 oranında kalsitonin gen ilişkili peptit düzeyinde azalma saptanmıştır. Termal hiperaljezi küçük çaplı miyelinsiz kapsaisin duyarlı liflerle iletilmektedir. Kapsaisin duyarlı küçük çaplı lifler, termal ve mekanik allodini (kausalji) geliştirilmiş nöropatik ağrı rat modelinde araştırılmıştır. A, lambda ve C tipi nosiseptif liflerin destrüksiyonu ile sinir hasarı geliştirilmiş ratlara kapsaisin injeksiyonu ile allodiniye (termal ve mekanik uyarılara karşı) karşı santral duyarlılık önlenmiştir. Kapsaisin yanma, karıncalanma ve allodini gibi diyabetik hastalarda gelişen yüzeysel ağrıları tedavi etmede etkili bulunmuştur. Bu tip ağrı, anormal eksitabl veya hasarlı nosiseptif alanda filizlenen rejenerel liflerin artışı sonucu oluşabilmektedir. Kapsaisin subdermal tabakaya penetre olarak miyelinsiz sinir liflerinde kayba yol açabilir ve sinirlerde substans P düzeyini azaltıp substans P'nin aksonal transportunu ve C liflerinden iletimini önler. Devamlı kapsaisin kullanımı sonucunda ise desensitizasyon ile termal, mekanik veya kimyasal uyarıya karşı nosiseptif afferentlerde bloklamaya neden olur. Deneysel olarak kapsaisin doz ve tür bağımlı olarak miyelinsiz liflerde duyuşsal veya mikst sinirlerde kayıp ve kranyal veya spinal ganglionlarda primer duyuşsal nöronların substans P, kolesistokinin, somatostatin ve vazoaaktif intestinal polipeptit üretimini selektif olarak bozar. Bu etkileri neonatal hayvanlarda baskın ve irreversibl olmasına karşı erişkinlerde daha azdır. Deneysel insan ve hayvan derisine yerel uygulandığında kapsaisin başlangıçta termal, kimyasal ve mekanik nosiseptif uyarıyı, lokal ısınma, kızarıklık, yanma ve spontan ağrıya yol açarak direkt reseptör uyarımıyla azaltmaktadır. Devamlı uygulanması ise desensitizasyona yol açarak termal, mekanik ve kimyasal uyarımda artışa, ihtimali olarak polimodal nosiseptörleri bloklayarak, ısı reseptörleri ve

nosiseptif afferentlerde iletime neden olabilmektedir. Kapsaisinin etkinliğı, başlangıç uygulamasından sonra 4 haftaya kadar başlayabilmektedir. Etki süresi her uygulamadan sonra 3-6 saat sürebilmektedir. Eliminasyonu hepatik mikrozomal sitokrom P 450 enzim sistemi yoluyla ortaya çıkmaktadır (4-6).

Yan Etkiler ve Güvenilirlik

En sık görülen yan etkisi ise uygulama bölgesinde duyulan yanma ve batma hissidir. Ancak bu daha sonraki uygulamalarda azalmaktadır. Yanma hissini yanı sıra kapsaisin kan basıncında artışa da yol açabilmektedir. Lokal olarak kızarıklık ve kaşıntıya neden olabilir. Ayrıca anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ilaçlarla da etkileşime girebilmektedir. Kapsaisinin gebelik ve emzirme döneminde güvenilirliğı henüz değerlendirilmemiştir (4).

Wang ve ark.'ı kapsaisinin yol açtığı yanma, karıncalanma ve kaşınma gibi hislerin transient reseptör potansiyel vanilloid subtip 1 aktivasyonu yoluyla ısı ve hiperaljezi uyarımı sonucunda ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Ayrıca yazarlar yerel kapsaisine bağılı nörojenik inflamasyon ve duyuşsal yanıtı farklı etnik popülasyonlarda karşılaştırmıştır. Afrika kökenli Amerikan hastalarda kapsaisin uygulaması sonrası ağrı şiddeti ve deri kan akımı anlamlı olarak değışmemesine karşı, Asya, Hispanik ve Kafkas kökenlilerde hiperaljezi ile vazodilatasyon belirgin bir şekilde meydana gelmiştir. Sonuç olarak Afrika kökenli Amerikalılarda yerel kapsaisin hipersensitivitesinin daha az olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise kapsaisin enjeksiyonuna karşı Hintlilerde, Kafkas kökenlilere oranla daha fazla ağrı duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (7).

Genel Toksikite

Kapsaisinin fazla dozlarda alınımın akut erozif gastrit ve hepatik nekroz gibi histopatolojik ve biyokimyasal değışikliklere yol açabildiğini bildirilmiştir. Kapsaisinin irreversibl karaciğler mikrozomal proteinleriyle etkileşimi bu durumdan sorumlu olabilmektedir ve hepatotoksositeye yol açan veya hepatik ilaç metabolizmasından sorumlu enzimleri etkileyen ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır (4).

Genotoksikite

Kapsaisinin mutajenitesi hem bakteriyel hem de mememli hücre kültürlerinde test edilmiş ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Kültüre insan lenfositlerinde ise kromozom aberrasyonlarına yol açmıştır (4).

Tümörojenite

Yüksek miktarda kırmızı biber tüketen *Mexico City* çevresinde yapılan vaka kotrollü bir çalışmada acı biber tüketimiyle gastrik kanser insidansı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Kapsaisinin kemoprotektif aktivitesini araştırılan yeni çalışmada, bu etkinliğinin bazı kimyasal karsinojenlerin mutajenitesi, DNA

bağlanması ve metabolizma üzerine etkinliği üzerinden ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (4).

Preparatları

Amerika Birleşik Devletleri'nde kapsaisin krem Zostrix® olarak %0.025 ve %0.075'lik tüplerde günde 3-5 kez ağırlı alanlara uygulanmaktadır. Değişik içeriklerle birlikte yerel krem ve merhemleri bulunabilmektedir. Ayrıca kapsaisin içeren Axsain® krem içinde %0.075 kapsaisin bulunup *Euroderma Limited* tarafından üretilmektedir. Bu preparatın %0.075'lik dışında %0.025'lik kremi de bulunmaktadır (4, 8).

Kontrendikasyonları

Kapsaisinin açık yaralarda ve göz çevresinde kullanımı kontrendikedir. Saçlı deri ve 18 yaş altı çocuklarda da kullanılmaması önerilmektedir (4).

Dermatolojide Kapsaisin Kullanım Endikasyonları

Psoriasis

Psoriasis immünoisit infiltrasyonu sonucu hiperplastik rejeneratif epidermal büyüme ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Psoriasis etyolojisi bilinmemesine karşın bazı genetik ve hücrel faktörler suçlanmaktadır. Kapsaisin özellikle primer afferent C lifi tipinde periferel duyuşal sinirleri etkileyerek faydalı olabilmektedir. Hipoksi-indükleyici faktör-1 α (HIF-1 α) psoriatik epidermal proliferasyonda önemli olup, Yu'nun yaptığı bir çalışmada 21 günlük kapsaisin merhem tedavisiyle, psoriatik epidermiste HIF-1 α ekspresyonu bakılmış ve tedavi sonrası psoriatik epidermiste HIF-1 α gen ekspresyonunda anlamlı bir azalma bulunmuştur. Kimyasal adı 8-metil-N-vanilil-6-nonenamid olan kapsaisin neonatal ratlarda termal hiperaljezi gelişimini önlemektedir. Transient reseptör potansiyel vanilloid reseptör subtipi 1 (TRPV1), TRP ailesi üyesi olup, kapsaisin, ısı ve protonlarla aktive edilip, hasar sonucu hipersensitize olabilmektedir. TRPV1 ekspresyonu bronşiyal epitelyum hücreleri, kardiyomyositler, üriner mesane epitelyumu, gastrik epitelyum hücreleri, oral epitelyum ve keratinositler başta olmak üzere nonnöronal hücreler gibi, nöronal hücrelerde de bulunmaktadır. Keratinositlerdeki TRPV1 reseptörleri fizyolojik ve patolojik durumlar altında deri-sinir ilişkisinde görev alır. Kapsaisinle insan keratinositlerindeki TRPV1 aktivasyonu doz bağımlı olarak siklooksijenaz-2 ekspresyonuna yol açar. Psoriasisli hastalarda kapsaisinle uyarılan nörojenik inflamasyon varlığı gösterilmiştir. TRPV-1, bir ısı-kapı kanalı olarak insan keratinositlerinde bulunur ve epidermal aktivasyonu proinflamatuvar mediyatör salınımını uyandır. Bundan dolayı, deneysel insan derisi modellerinde yerel kapsaisin uygulandığında, keratinositlerdeki TRPV1 reseptörleri yoluyla hücrel fonksiyonları etkileyebilmektedir. Kapsaisin, TRPV1 reseptörlerini etkileyerek HIF-1 α mRNA ekspresyonunu düzenleyip psoriatik epidermis hiperproliferasyonunu normale döndürebilmektedir (2).

Psoriasis tanılı 197 hastada 6 hafta süre ile çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada psoriasis lezyonlarında belirgin düzelme ile kaşıntıda rahatlatma saptanmıştır. Ancak plasebo olarak kullanılan baz ile sağlanan kaşıntı rahatlaması yüzde olarak çok farklı bulunmamıştır (Sırasıyla %66 ve %49) (8).

Şiddetli psoriasisli 44 hastada %0.025 kapsaisin kremin altı hafta kullanılması ile lezyonlarda belirgin düzelme görülmüştür. Yanma hissi ve eritem dışında yan etki saptanmamıştır (9).

Ellis ve ark.'ı ise 1993 yılında yaptıkları çift kör plasebo bir çalışmada yerel kapsaisin tedavisinin etkinliğini pruritik psoriasisli hastalarda değerlendirmişlerdir. Substans P'nin hem psoriasis hem de pruritus patofizyolojisinde önemli rolü olduğundan dolayı, 98 hastaya %0.25'lik kapsaisin kremi günde 4 kez, 6 hafta boyunca uygulamışlar ve psoriasis şiddet skorunda skuam, kalınlık, eritem ve kaşıntı skorlarını tedavi sonrası değerlendirmişlerdir. Psoriasis ve PUVA ile ilişkili ağrıda %0.75'lik kapsaisin krem günde 4 kez 10 gün boyunca uygulandığında ağrı ve kaşıntıda tam düzelmeye yol açabilmektedir. Tedavinin ilk 3 gününde geçici bir yanma hissinde kötüleşme olabilir ve bu durum başlangıçta ortaya çıkan kapsaisinle ilişkili substans P salınımına bağlıdır (3).

Freiburg Üniversitesi'nden yapılan 2010 yılında *American Journal of Clinical Dermatology* dergisinde yer alan bir derlemede kapsaisin kremin standart psoriasis tedavisinde yer alabileceği belirtilmektedir. Ancak yazarlar yine de uzun dönem faydaları ve güvenilirliği için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (5). Maryland Üniversitesi'nde yapılan bir bildiri de tezgah üstü satılan kapsaisin kremlerin psoriasisli hastalarda ağrı, inflamasyon, eritem ve skuamları geriletebileceğini, ancak kısa dönem yanma hissine yol açabileceğini belirtmişlerdir. Yerel kapsaisin kullanımının geleneksel tedavinin yerini alabilmesi için henüz erken gibi görülmektedir. Kapsaisinle tedavi edilen hastalarda, kontrol grubuna oranla klinik bulgularda ve kaşıntıda belirgin düzelme saptamışlardır. En sık gözlenen yan etki ise hem kontrol grubu hem de kapsaisin uygulanan gruplarda yanma hissi olarak not edilmiştir. Sonuç olarak pruritik psoriasisli hastalarda yerel kapsaisin tedavisi etkin olarak bulunmuştur (9, 10).

Pitriyasis Rubra Pilaris

Nees ve ark.'ı ise oldukça kaşıntılı pitriyasis rubra pilarisli bir olguyu re-PUVA ve yerel kapsaisin tedavisiyle kombine olarak tedavi etmişlerdir. Bu olguda yazarlar %0.3'lük kapsaisin solüsyonunu kullanmışlar ve etkinliğinin substans P inhibisyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (11).

Atopik Ekzema

Kaşıntı atopik ekzemalı hastaların en sık şikayet ettiği belirtidir. Bu tip kaşıntının nedeni tam anlamıyla bilinmemektedir ve spesifik kaşıntı gideren bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Sadece ürtiker gibi histaminle ilişkili kaşıntıyı gideren H1 blo-

kerleri kullanılabilir. Kapsaisin, trans-8-metil-N-vanilil-6-nononamid kimyasal formülasyonunda bir alkaloid olup, *Solanasea* (İt üzümlü) ailesinden birçok bitkide bulunabilmektedir. Bu kimyasal madde acı biber içindeki, acı veren kimyasal maddeyi oluşturmaktadır. Bu bitki Avrupa'da 15. yüzyıldan itibaren gıda veya baharat olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yüzyıllar boyunca kapsaisin geleneksel halk tedavisinde kullanılmıştır. Son yıllarda deneysel amaçlı somatosensoriyal C afferent lifleri üzerine etkisi araştırılmaya başlanmıştır. En çok farmakolojik bilgi hayvan modellerinden elde edilmiştir. Kapsaisin salınım ve inhibisyonla, santral ve periferel sinir sisteminde sinir terminaleri ve hücre cisimciklerinden P maddesi birikimini inhibe eder veya önler. Değişik kimyasal veya fizyolojik uyarımla oluşturulan kutanöz vazodilatasyonun yerel kapsaisinle inhibisyonu gösterilmiştir (1, 2).

Allokinezi terimi, deriye hafif dokunuşta oluşan, histamin veya böcek sokmasıyla başlatılabilen lokal kaşıntılı uyarıdır. Santral sinir sistemi sürecinden çok periferel kaşıntıyla ilişkili sinir lifleri aktivasyonu ile ilişkili görünmektedir. Bir hipoteze göre, internöronlar düşük kutanöz mekanopreseptif afferentler ve kaşıntıyla ilişkili C liflerinden uyarı almaktadır. Eksite olduklarında, mekanoreseptör uyarı kaşıntıyla ilişkili spinotalamik kapıya iletim meydana gelir. *Weisshaar* ve ark.'ı histamin ile uyarılmış kaşıntılı 12 sağlıklı birey ve 12 atopik dermatitli hastada %0.05 kapsaisin kremin etkinliğini araştırdıklarında, kapsaisin kremin kontrol grubunda kaşıntı hissini daha belirgin azalttığını gösterip, atopik dermatitte kaşıntının histamin ile ilişkili olamayabileceğini belirtmişlerdir (12).

Apokrin Kromhidroz

Apokrin kromhidroz nadir, kronik ve idiyopatik bir hastalık olup pigmente terleme ile karakterizedir. Olgularda sarı, mavi, yeşil veya siyah terleme tanımlanabilmektedir. *Tato* ve ark.'ı P maddesini azaltarak yerel kapsaisin kremlerin 4-5 aylık tedavi süresince kullanıldığında botulinum toksininden sonra ikinci alternatif tedavi olabileceğini olgu sunusu şeklinde belirtmişlerdir (13). Ayrıca 1989 yılında, *Marks* ve ark.'ı ise %0.025'lik kapsaisin krem tedavisiyle başarılı bir şekilde gerileyen apokrin kromhidrozlu bir olgu tanımlamışlardır (14). *Griffith* ise, 11 yaşındaki areola lokalizasyonlu kromhidrozlu olgusunu %0.025'lik kapsaisin krem tedavisiyle iyileştirebilmiştir (15).

Alopesi Areata

Türkiye'den yapılan bir bildiri ise 14 hastalık alopesi areata grubunda 3 haftalık yerel kapsaisin krem tedavisinin etkili olabileceği bildirilmiştir. Aynı yazarlar 3 aylık takipte, fayda gören grupta alopesi areata nüksü saptamamışlardır. Kapsaisinin insülin benzeri büyüme faktörü sentezini artırarak saç büyümesinde faydalı olabileceği düşünülebilir (16). Kırmızı biber deriye temas ettiğinde kızamık ve irritasyona neden olarak, bu şekilde saçlı deride lokal kan akımı artışı ve bunun sonucunda da saç büyümesinde artışa yol açabilmektedir. Bu şekilde %70'lik alkol içinde kırmızı biber ekstresinin 2 hafta kadar uygulandı-

ğında saç çıkarıcı etkisi olduğu öne sürülmektedir. Minnesota Üniversitesi Dermatoloji Bölümü'nün yaptığı bir çalışmada ise 3 hafta boyunca kapsaisin uygulandığında ince ve açık renkli vellüs kılların gelişimi gözlenmiştir. Kapsaisin saç büyümesini kontrol etmede önemli rolü bulunan transient reseptör potansiyel vanilloid-1 reseptörünü (TRPV1) aktive edebilmektedir. Kumamoto Üniversitesi'nden *Kenji Okajima* ise kapsaisin ve soyada bulunan isoflavon kombinasyonunun, stresle ilişkili kaş ve saçlı deri dökülmelerinde faydalı etkide bulunabileceğini bildirmiştir (17).

Lipodermatoskleroz ve Lobüler Pannikülit

Yosipovitch ve ark.'ı ise 2005 yılında bildirdikleri bir bildiri de 3 haftalık %0.75'lik kapsaisin krem ile lobüler pannikülit ve lipodermatoskleroz gelişmiş iki hastada başarılı sonuç gözlemişlerdir. Yerel kapsaisinin nosiseptif ağrı ve nörojenik inflamasyonu substans P salınımını azaltarak önlediğini, bununla birlikte fibrinolitik ve antitrombotik etkilerinin de olduğunu öne sürmüşlerdir (18).

Pruritus ile Giden Tablolar

Kapsaisin, TRPV1 ligandıyla, substans P birikimini önleyerek ve azaltarak antipruritik etki göstermektedir. Tekrarlayan yerel kapsaisin uygulamaları TRPV1 (+) nöronlardan substans P salınımını uyararak sinir uçlarında substans P azalmasına yol açar. Ayrıca kapsaisinin kaşıntı mediyatörü olan LTB4 oluşumunu da azaltabildiği öne sürülmektedir. Dışarıdan uygulanan kapsaisin kremlerin histamin ile uyarılan kaşıntıyı da önleyebileceği bildirilmiştir. Bu durum kısmen TRPV1 (+) C lifleriyle ko-ekspres edilen H1 reseptörlerinin varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Buna karşın kapsaisin serotonin ile uyarılan kaşıntıyı etkileyememiştir. *Sekine* ve ark.'larının yaptığı bir hayvan çalışmasında %0.25'lik kapsaisin yerel olarak histamin, substans P ve proteaz aktive reseptörü (PAR)-2 agonisti ile uyarılan kaşıntıyı orta derecede baskılayabilmektedir. Aynı yazarlar kapsaisinin substans P ile uyarılan kaşıntıyı TRPV1 (+) C liflerini desensitize ederek veya mast hücre yanıtını değiştirerek etki göstermelerini olasılıksız bulmuşlardır. Kapsaisin, akuajenik pruritus ve soğuk ürtikeri gibi durumlarda kaşıntıyı rahatlatıcı etkiye sahiptir (10, 12).

1. Akuajenik Pruritus

Akuajenik pruritus su teması sonrası kaşıntıyla karakterize bir tablodur. *Lotti* ve ark.'ı ise yaptıkları bir çalışmada kapsaisin kremin günde 3 kez 4 hafta boyunca uygulandığında akuajenik pruritusta faydalı etkisini göstermişlerdir. Yazarlar kapsaisinin kutanöz sinirlerden A delta ve C liflerinden nöropeptit salınımını indüklediğini ve bu şekilde kaşıntılı hastalıklarda etkili olabileceğini belirtmişler ve bu çalışmada kapsaisin tedavisiyle kutanöz nöropeptiderjik liflerin değişimini araştırmışlardır. Bu amaçla 5 hastaya %0.025, %0.5 ve %1.0'lik kapsaisin krem günde 3 kez 4 hafta uygulandıktan sonra direkt immünfloresan ile A delta ve C tip liflerden nöropeptit depolanmasını incelemişler ve tedavi sonrası nöropeptiderjik liflerin azaldığını, bunun sonucunda

da su temasında kaşıntının uyarılmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta substans P başta olmak üzere nöropeptitlerin akuajenik pruritus kaşıntısında etkili olduğu sonucuna varmışlardır (19).

2. Brakioradyal Pruritus

Brakioradyal pruritus, brakioradyal kasların proksimal bölgesindeki deriyi klasik olarak etkileyen üst kollardaki kaşıntılı bir tablodur. İlk kez 1968 yılında Waisman tarafından orta yaşlı erkeklerde yaz aylarında brakioradyal kasların proksimal bölgesindeki deride kaşıntılı yanma hissi ile karakterize olarak tanımlanmıştır. Güneş ışığı veya ısı ile tetiklenebilmektedir. Deri üzerinde bazı bulgular gelişebilir ve aktinik hasar veya kserotik deri yapısı gözlenebilmektedir. Etkilenen alanı güneşten korumak en etkili tedavi yöntemidir. Barry ve ark.'ı 7 hastalık bir serisinde yerel kapsaisin tedavisi uygulamışlar ve 4 tanesinde başarılı sonuç elde etmişlerdir. Çalışmada kullanılan %0.25'lik kapsaisin krem günde 4 kez 6-8 hafta boyunca uygulanmıştır. Bazı yazarlar brakioradyal pruritusun kaşıntıya yol açan spinal disfonksiyonu olan hastalarda gelişen ultraviyole ışınlarının tetiklediği solar dermopati olduğunu öne sürmektedir. Bu durumun servikal sinir hasarı veya servikal omurlarda sıkışma sonucu gelişen dejeneratif değişiklikler veya notaljiya parestetikaya analog bir şekilde ekstraspinal kompresyon sonucu oluşabileceği düşünülmektedir ve bu durum elektrofizyolojik çalışmalarda servikal radikülopatilerin gösterilmesiyle doğrulanmıştır. Brakioradyal pruritusta gözlenen yanma veya tırılama hissi PUVA tedavisi sonucu gelişen kaşıntı ve ağrı tablosuna benzediği için yerel kapsaisin tedavisinin etkili olabileceği düşünülmektedir. Nöropatik ağrı zor tedavi edilebilen ve kaşıntı hissinin de eşlik edebildiği bir durumdur. Kapsaisin substans P reuptake inhibitörü olarak brakioradyal pruritusta etkili olabilir. Etkili olmadığı durumlarda ise amitriptilin, oral steroidler, fizyoterapi, akupunktur, boyun traksiyonu, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, doksepin ve gabapentin gibi alternatifler tercih edilebilmektedir (20).

3. Renal Pruritus

Prospektif çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada yerel kapsaisin substans P'yi azaltarak kaşıntıyı azaltmada etkili olabileceği Tarnag ve ark.'ı tarafından gösterilmiştir (21).

Nevraljiler

Herpes zoster infeksiyonu sonrası nevralljide etkili olabildiği gibi, periferik ağrı yapan diğer durumlarda da yerel kapsaisin uygulanabilmektedir. Kapsaisin keskin ve irrite edici bir ajan olmasına karşın postmastektomi nöroma, meraljiya parestetika, nöraljiya parestetika, refleks sempmetik distrofi, ağrılı diyabetik nöropati, romatoid artrit, fibromiyalji ve artrit gibi ağrılı kas-iskelet hastalıkları, hemodiyaliz kaşıntısı, hipersensitif mesane hastalığı, küme başağrısı ve vulvar vestibülit gibi ağrılı durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir (6).

1. Postherpetik nevrallji

Postherpetik nevrallji tedavisi sıkıntılı olabilmektedir. Standart analjezikler olarak lidokain içeren yamalar, asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve opioid analjeziklerin yanı sıra yerel kapsaisin içeren kremler de etkili olabilmektedir. Ayrıca nöropatik ağrı ilaçları olarak ta gabapentin, pregabalin ve trisiklik antidepressanlardan nortriptilin ile desipramin kullanılabilir (22). Ayrıca %8 kapsaisin içeren yamalar postherpetik nevralljiyi %30 oranında azaltabilmektedir. Bu yamalar diğer periferik nöropatik ağrılarda da kullanılabilir (23). Ağrılı bir durum olan disestezi, parestezi ve allodini/hiperpati ile karakterize kronik postherpetik nevralljilerin tedavisinde kullanılan %0.025'lik kapsaisin kremlerin 8 hafta boyunca günde 4 kez uygulanması önerilmektedir. Bu uygulamadan sonra %48 hastada düzelme, %12 hastada yanma veya mastit gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma ve %38 hastada ise herhangi bir fayda görmeme tespit edilmiştir. Ağrıda azalma uygulamanın ilk 3 haftasında başlamış ve maksimum ağrı giderici etkisi 5. haftada gözlenmiştir. Postherpetik ağrı, dorsal boynuzdaki hipersensitif nöronların miyelinsiz afferentlerinin aktivitesinde inhibisyon olmamasına bağlanmıştır. Buna uygun olarak, kapsaisinle uyarılan blokaj veya dejenerasyona bağlı olarak C liflerinde azalma da bu hastalarda ağrıda kaybolmaya yol açabilmektedir (6).

2. Notaljiya Parestetika

Notaljiya parestetika sırt bölgesinde kaşıntıyla karakterize nedeni bilinmeyen bir durumdur. İlk kez Rus nörolog Astwazator tarafından 1934 yılında tanımlanmıştır. Lokal ağrı, yanma veya parestezi gibi belirtilere yol açabilmektedir. Bu belirtiler normal görünümlü veya likenifiye deride oluşabilmektedir. Parestetik ağrı ve yakınmalar sıklıkla T2-T6 spinal sinirlerin dağılım bölgesinde görülmektedir ve bu sinirlerin posterior ramide sıkışması neticesinde oluşmaktadır. Hastalar sıklıkla orta veya üst sırt bölgesinde şiddetli tek taraflı kaşıntıyla başvurur ve bazen etkilenen bölgede hiperpigmente yamalar meydana gelir. Spinal sinir hasarları, kutanöz innervasyonda artış, refleks mekanizmalar, nörotoksisite ve herediter faktörler etyopatogenezinde suçlanmaktadır. Sıklıkla dejeneratif değişiklikler ve herniye nükleus pulposus gibi diğer vertebral patolojiler eşlik etmektedir. Pruritus kutanöz sinirlerde spinal sinir basısına yol açan vertebral patoloji, servikal fibröz bant, tümörler veya kas spazmlarına sekonder oluşabilmektedir. Kesin bir tedavi yöntemi olmamasına karşın, dermatologlar arasında en sık kullanılan tedavi ajanı yerel kapsaisin kremlerdir. Transkutanöz elektrik uyarımı, gabapentin, oksakarbazepin, ultraviyole B ve botulinum toksini gibi tedavilerin son zamanlarda etkinlikleri gösterilmiştir. Yerel kapsaisin %0.25'lik gibi düşük konsantrasyonlarının yanma hissine pek yol açmadığı belirtilmiş ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Yeni yapılan bir çalışmada yazarlar yerel kapsaisin kremin günde 5-6 kez sürülmesi gerektiği, elbiseleri ve yatak örtülerini boyayabildiği ve hastanın kremi yüz, burun veya göz gibi bölgelerine temas ettirmesi sonucu irritasyon gelişebilme potansiyelinden dolayı %8 kapsaisin içeren yamaların uygulamasının daha pratik olabildiğini 2 ayrı hastada göster-

miştir. Notaljiya parestetika skapulanın mediyal sınırına yakın bölgesinde lokalize kaşınma ve ağrı hissiyle giden bir durum olup, %0.025'lik kapsaisin kremle günde 4 kez 3 ay boyunca uygulandığında %70 kadar hasta fayda görebilmektedir. Yan etki olarak bu tip hastalarda yanma ve karıncalanmaya yol açabilmektedir (23, 24).

3. Ağrılı Diyabetik Nöropati

Kontrollü 8 hafta kadar süren bir çalışmada %0.075 kapsaisin kremin kronik şiddetli diyabetik nöropatili hastalarda klinik faydası gözlenmiştir. Kapsaisin krem ağrılı alanlara günde 4 kez uygulanmıştır. Takipte 22. haftada bireylerde %50 oranında ağrıda düzelme veya kaybolma, %25 oranında durumlarında değişiklik olmama ve %25 oranında da kötüleşme saptanmıştır. Aynı yazarlar tarafından yapılan başka bir çalışmada, kapsaisin uygulanmasının güvenliği test edilmiş ve bu ilacın yerel olarak iğne batırma, vibrasyon veya dokunma duyarlılığı üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Tedaviden 8 hafta sonra ısı ve vibrasyon duyusunda değişiklik yapmamasına karşın, soğuk duyusunda kapsaisin ile taşıyıcı grubunda eşit derecede azalmaya neden olmuştur. Kapsaisine bağlı önceden nöropatik duysal bozukluğu olanlarda herhangi bir duysal fonksiyon üzerine yan etki gözlenmemiştir. Yerel kapsaisinin kutanöz duysal etkisi kullanılan konsantrasyon ve tedavi süresine bağlıdır. Yerel kapsaisin %0.1-%1'lik konsantrasyonlarda intradermal substans P ve histamin enjeksiyonuna yanıtı azaltır ve yok eder. Bununla birlikte yerel kapsaisinin maksimum uygulama konsantrasyonu %0.075'tir. Yanma, karıncalanma ve alodini ile karakterize yüzeysel ağrı tanımlayan 50 diyabetik hasta, 12 hafta boyunca %0.075'lik kapsaisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (6).

4. Romatoid Hastalıklar

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada 70 diz osteoartritli ve 31 diz eklemi tutulumu olan romatoid artritli hastada *Deal* ve ark.'ı tarafından %0.25'lik kapsaisin krem günde 4 kez 4 hafta boyunca uygulatılmıştır. Sonuçta plasebo gruba oranla kapsaisinle tedavi edilenlerde belirgin olarak ağrıda daha fazla azalma saptanmıştır. Tedavinin 4. haftasında romatoid artritli hastaların %57 ve osteoartritli hastaların %33'ünde ağrıda belirgin azalma tespit edilmiştir. Bu yerel tedavi diyatermi, egzersiz, akupunktur, transepidermal elektrik uyarımı, düşük enerjili lazer veya pulse elektromanyetik alan gibi diğer nonmedikal ve noninvaziv tedavilerle kombine edilebilmektedir. Yerel kapsaisin romatoid artritli veya osteoartritli hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaç dozajlarını da düşürebilmektedir. Kapsaisin %0.25 krem günde 4 kez, 5 hafta boyunca fibromiyalji ve miyofasiyal ağrı sendromu adı verilen ağrılı omuz ve boyun tablolarında da başarılı bir şekilde kullanılabilir. Maksimum 5 bölgeye olmak üzere 30 saniye boyunca hafif yedirilerek uygulandığında faydalı olabilmektedir. Bu hastaların %74'ünde uygulama bölgesinde hafif yanma hissi tanımlanabilmektedir. Bilek ve omuz tutulumu olan 40 romatoid artrit hastasına intradermal kapsaisin enjeksiyonunda, pe-

riartiküler küçük duysal liflerin aktivitesine bağlı, eklem üzeri deride vazodilatasyon artışı saptanmıştır (6).

5. Postmastektomi Ağrı Sendromu

Temel olarak aksiller cerrahi temizleme sırasında interkostob-rakiyal sinir hasarına bağlı oluşan postmastektomi ağrı sendromu, 2 ay boyunca günde 3 kez %0.25 kapsaisin krem uygulamasıyla başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu çalışmada %68 hastada belirgin olarak ağrıda azalma saptanmıştır (6).

6. Küme Baş Ağrısı

Küme baş ağrısı, nöropeptit içeren trigeminal primer duysal nöron C lifleriyle ilişkili bir durum olup, 30 gün boyunca günde 1 kez 10 mM'da 100 µl intranasal kapsaisin süspanasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların %70'inde ipsilateral burun deliklerinde belirgin iyileşme saptanmış olup, maksimum iyileşme periyodu 40 güne kadar uzatılabilmiştir. Başka bir çalışmada 5-7 gün boyunca nazal mukozaya 50 nmol 50 µl kapsaisin uygulanmış ve hemen hemen tam desensitizasyon saptanıp, uzamış kapsaisin tedavisinin, kendisine veya hidrojen iyonlarına bağlı aljezik uyarıya selektif desensitizasyon yaptığı sonucuna varılmıştır (25).

7. Hipersensitif Vezikal Sendrom

Bu durum infeksiyon ve/veya detrusor kontraksiyonu olmadan alt üriner yolda algılamada anormal artışla karakterize olup, 20 günde 0, 14 ve 28. günler olmak üzere 3 kez 10 µM tuzlu suda intravezikal kapsaisin kullanılarak tedavi edilebilmiştir. Kapsaisin duyarlı sinir lifleri insan mesanesinde de bulunup, ağrı ve mesane kapasitesiyle ilişkilidir. Mesanenin %30 etanolü serum fizyolojik içinde 1 mmol/L kapsaisin solüsyonuyla yıkanması paraplejik hastalarda detrusor refleksi arkının düzelmesinde faydalı olmuştur (6).

8. Bel Ağrısı/Hematüri Sendromu

Bu durum nedeni ve patolojisi bilinmeyen, akut ataklarda uzamış ağrıyla giden bir durum olup, renal pelvise 1 mmol/L solüsyon şeklinde kapsaisin uygulanmasıyla tedavi edilmiş ve tek bir uygulamada 2-5 ay kadar ağrı gözlenmemiştir (6).

Diğer

De Argila ve ark.'ı ise multiple endokrin neoplazi 2A eşlik eden kutanöz amiloidozlu bir hastada yerel kapsaisin tedavisini etkisiz bulmuşlardır (26).

Sonuç

Yerel kapsaisin TRPV1 ekspres edilen duysal sinir uçlarında substans P gibi nöropeptitlerin salınımını etkileyerek özellikle pruritusla giden hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Yerel kapsaisinin etkinliği kronik ve lokalize kaşıntılı hastalık-

ların yanı sıra, nöropatik orjinli notaljiya parestetika ve brakiyordyal pruritus, ayrıca prurigo nodularis, akuajenik pruritus ve kronik böbrek yetmezliği kaşıntılarında, ve son zamanlarda psoriasis, pitriyasis rubra pilaris, atopik ekzema ve alopesi areata gibi nöropeptit mekanizmaların etyolojide suçlanabildiği inflamatuvar dermatozlarda kullanılabilirdiği belirtilmiştir. Yerel uygulaması sırasında yanma etkisi dışında ciddi başka bir yan etkisi olmayan bu ajanın gelecekte yapılacak yeni çalışmalar sonucunda diğer inflamatuvar dermatozlarda da kullanılabilirliği söz konusu olabilir. NGX-4010, yüksek konsantrasyonda %8 oranında kapsaisin içeren dermal plaklar olup, FDA tarafından periferik nöropatik ağrı gidermek için kullanımı son zamanlarda onaylanmış bir ajandır. Diğer inflamatuvar dermatozlarda da kullanım alanı bulabilecektir.

Kaynaklar

1. Norton SA. Useful plants of dermatology. V. Capsicum and capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 626-628.
2. Yu C. Study on HIF-1 α Gene Translation in Psoriatic Epidermis with the Topical Treatment of Capsaicin Ointment. *ISRN Pharm* 2011; 821874: 1-3.
3. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI ve ark. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 438-442.
4. Markovits E, Gilhar A. Capsaicin—an effective topical treatment in pain. *Int J Dermatol* 1997; 36: 401-404.
5. Reuter J, Merfort I, Schempp CM. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 247-267.
6. Rumsfield JA, West DP. Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP* 1991; 25: 381-387.
7. Wang H, Papoiu AD, Coghill RC, Patel T, Wang N, Yosipovitch G. Ethnic differences in pain, itch and thermal detection in response to topical capsaicin: African Americans display a notably limited hyperalgesia and neurogenic inflammation. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1023-1029.
8. Durusoy Ç, Ulusal BG. Dermatolojide Bitkisel Tedavi-Fitoterapi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; 1: 47-50.
9. Ernst E. The usage of complementary therapies by dermatological patients: a systemic review. *Br J Dermatol* 2000; 142: 857-861.
10. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 2012; 21: 201-204.
11. Neess CM, Hinrichs R, Dissemond J ve ark. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 209-211.
12. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Handwerker HO. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 306-311.
13. Tato BP, Martinez EZ, Albusia BS ve ark. Facial and axillary apocrine chromhidrosis. *Dermatol Online J* 2010; 18: 13.
14. Marks JG. Treatment of apocrine chromhidrosis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 418-420.
15. Griffith JR. Isolated Areolar Apocrine Chromhidrosis. *Pediatrics* 2005; 115: e239-e241.
16. Guven YB, Akar A, Erbil H, Eskioğlu F, Canpolat F, Gur AR. Topical capsaicin as a new therapeutic modality for alopecia areata. 20th World Congress of Dermatology, Paris, P20, July 1-5, 2002.
17. Capsaicin for Hair Growth | eHow.com http://www.ehow.com/facts-5931118_capsaicin-hair-growth.html#ixzz1xln0aSTR
18. Yosipovitch G, Mengesha Y, Facliaru D, David M. Topical capsaicin for the treatment of acute lipodermatosclerosis and lobular panniculitis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 178-180.
19. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 232-235.
20. Barry R, Rogers S. Brachioradial pruritus—an enigmatic entity. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 637-638.
21. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996; 72: 617-622.
22. Bowsher D. The management of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med J* 1997; 73: 623-629.
23. Metz M, Krause K, Maurer M, Magerl M. Treatment of notalgia parasthetica with an 8% capsaicin patch. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1359-1361.
24. Subaşı V, Aşkın Ü. Notalgia Parestetika: Olgu Sunumu. *Firat Tıp Dergisi* 2012; 17: 43-45.
25. Gazerani P, Arendt-Nielsen L. The impact of ethnic differences in response to capsaicin-induced trigeminal sensitization. *Pain* 2005; 117: 223-229.
26. de Argila D, Ortiz-Romero PL, Ortiz-Frutos J, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias L. Cutaneous macular amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia 2A. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 313-314.