

Zayıflama Amacıyla Kullanılan Çok Etken Maddeli Bazı Preparatların Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi: Fen-Phen ve Usnik Asit

Received : 05.06.2009
Revised : 21.04.2010
Accepted : 29.04.2010

Belma Giray*o, Pınar Erkekoğlu*, Gönül Şahin*

Giriş

Günümüzde zayıflama amacıyla birden çok etken madde içeren preparatlar tüketicilerin kullanımına sunulmuştur. Ancak bunlardan bazıları ciddi yan etkilere ve hatta ölüme kadar gidebilen tablolara neden olmaktadır. Bu karışımların içindeki maddelerin toksikolojik açıdan değerlendirilmeleri gerekmektedir. Bu yazıda bu preparatlara örnek olarak Fen-Phen kombinasyonları ve usnik asit ile beraber çok etken madde içeren preparatlar değerlendirilecektir.

A.B.D.'de her yıl yaklaşık 33 milyar doların zayıflamak için kullanılan gıda destekleyicilerine ve diyet programlarına ödendiği bilinmektedir¹. Ülkemizde de bu rakam gittikçe artmakta ve büyük boyutlara ulaşmaktadır. Lisans alması gereken ilaçların aksine, gıda destekleyicilerinin satışı sunulmadan önce Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almaları gerekmemektedir. Bu nedenle piyasada bulunan ve özellikle bitkisel birçok ürünün içeriği tam belli değildir; ürünün içerdiği etken madde miktarı seriler arası büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Daha da

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasotik Toksikoloji Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye, Ankara
E-mail: bgiray@hacettepe.edu.tr

önemlisi bu ürünler ağır metaller gibi (kurşun, arsenik, civa) istenmeyen birçok maddeyle kontamine olmuş olabilirler²⁻⁵. Bu ürünlerin kullanımıyla ilişkilendirilen çok sayıda hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir^{6,7}. Bu ürünler ülkemizde de sadece Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'ndan onay alınarak satışa sunulmakta ve gerekli kontroller yapılmamaktadır. Son yıllarda özellikle Çin ve Hindistan'dan gelen bu ürünlerin güvenilirliği hakkında ülkemizde yapılmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

A. Fen-Phen Kombinasyonları

Fen-Phen kombinasyonları fenfluramin ve fenterminden oluşan anorektik ilaçlardır. Bu kombinasyonların kullanımı 2004'te FDA tarafından yasaklanmıştır. Yasaklanmasının arkasında yatan neden fenfluraminin neden olduğu valvular kalp hastalığı ve pulmoner ödemdir. A.B.D.'de Fen-Phen ve deksfenfluramin kullanan birçok kişide pulmoner hipertansiyon görülmüştür. Pulmoner hipertansiyon egzersize dayanıksızlık ve sağ kalp yetmezliğini beraberinde getiren ciddi bir hastalıktır^{8,9}.

Fentermin (2-metil-1-fenilpropan-2-amin) amfetamin ve fenetilamin sınıfına ait olan bir iştah baskılayıcıdır. İştah baskılayıcıların, egzersiz, diyet ve davranış değişikliğiyle beraber kısa dönem kullanımlarının kilo vermeyi sağladığı bilinmektedir. Fentermin A.B.D.'de 1959'da kullanıma girmiştir ve 1970'lerin başında piyasaya preparat olarak verilmiştir¹⁰. İlaç Avrupa Birliği'nde Nisan 2000'de kullanımdan kalkmış ve üretici firma lisansı, European Court of First Instance tarafından 6 Kasım 2006'da Avrupa genelinde iptal edilmiştir; ancak fentermin A.B.D.'de hala kullanımdadır ve farklı jenerik adları altında satılmaktadır^{11,12}. Daha sonraları piyasaya fenterminle yapı benzerliği olan fluramin ve deksfenfluramin sürülmüştür; fakat bu iki ilaç da, pulmoner hipertansiyon yapmaları nedeniyle piyasadan çekilmişlerdir.

Fentermin genelde ciddi kilo problemi olan obez bireylerde kullanılır. Yapısı amfetaminlere benzediği için bağımlılık yapma potansiyeli vardır. Fentermin dopamin, adrenalin ve noradrenalin salımını artırarak etki eder ve hipotalamustan noradrenalin salımını artırır^{12,14,15}. FDA fenterminin en fazla 12 hafta kullanılmasını önermektedir. İlaç uykusuzluğa neden olabileceği için sabah alınmalıdır^{9,13}.

Fenterminin yan etkileri şöyle sıralanabilir¹⁵⁻²¹:

- Psikolojik ve santral sinir sistemi (SSS) etkileri: Belirtiler genelde SSS stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (mental depresyon ve bunu takiben heyecanlanma hissi, rahatsızlık hissi, konfüzyon, halüsinasyonlar, düşmanlık hissi ve saldırma, yorgunluk veya zayıflık hissi, uykusuzluk, psikoz, kendini çok iyi hissetme, seksüel dürtüde değişim, iritabilite, ağız kuruluğu)

- Nörolojik sorunlar (bayılma, konvülsiyonlar, tremor, aşırı aktif refleksler, sakarlık, baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, sallanma, öfori, disfori, bulanık görme, nadiren inme)

- Kardiyovasküler sistem problemleri (kan basıncında yükselme, aritmi, taşikardi, palpasyonlar)

- Gastrointestinal etkiler (ciddi bulantı, kusma, diyare, mide krampları, mide ağrısı, ağız kuruluğu, ağızda kötü tat hissi)

- Dermatolojik sorunlar (ürtiker, deride kızarıklık/acıma)

- Diğer sorunlar (ateş, hızlı soluma, uykusuzluk, impotens, libido değişiklikleri)

Fenterminin kontraendike olduğu durumlar şöyle sıralanabilir ^{15,16,20}:

- Fentermin veya psödoefedrin gibi diğer sempatomimetiklere hipersensitivite

- Hipertansiyon

- Hipertiroidizm

- Glokom

- Kalp/damar hastalıkları (ateroskleroz)

- Bağımlılık öyküsü

- Ajitasyon

Fenterminin ilaç/gıda etkileşmeleri şöyle sıralanabilir ^{15,16,20,22,23} :

- Antihipertansiflerle bir arada kullanılmamalıdır.

- MAO inhibitörleri ile etkileşir. Fentermin MAO inhibitörlerinin kullanımı bırakıldıktan ancak 14 gün sonra alınmalıdır.

- Metildopa, guanadrel ve guanitidin ile beraber alınmamalıdır. Fentermin bu ilaçların etkinliklerini azaltır.

- Furazolidon ile etkileşebilir.
- Antihistaminiklerle (difenhidramin) etkileşir ve baş dönmesi ve sersemliğe neden olabilir.
- Karbamazepin ile etkileşir ve baş dönmesi ve sersemliğe neden olabilir.
- Fenotiyazinlerle etkileşebilir.
- Trisiklik antidepresanlar (TSA'lar), serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin gerialım inhibitörleriyle (SNRI) etkileşip serotonin sendromuna neden olabilir.
- İnsülin ve glipizid ile beraber alınmamalıdır.
- Amfetamin ve yapısal benzeri olan ilaçlarla bir arada alınmamalıdır.
- Antipsikotiklerle bir arada alınmamalıdır.
- Efedrin, psödoefedrin ve fenilpropanolamin içeren preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.
- Kas gevşeticilerle bir arada kullanılmamalıdır.
- Kodein ile beraber alınmamalıdır.
- Çok yüksek miktarda kahve veya çikolata ile birlikte alınmamalıdır.

Fenfluramin (Pondimin®) A.B.D.'de 1973'de FDA'dan onay almıştır²⁴. Daha sonra ise yapısal olarak benzer bir ilaç olan deksfenfluramin (N-etil-1-[3-(triflorometil)fenil]-propan-2-amin) (Redux®, Isomeride®) kullanıma girmiştir. Her iki ilaç da feniletamin yapısı içermekte ve ayrıca amfetamine benzemektedir. Fenfluraminin özgüllüğünün olmaması ve depresyona neden olması, deksfenfluraminin kullanımının artmasını beraberinde getirmiştir. Fenfluramin ve deksfenfluramin SSRI ilaçlardır ve serotonin agonistidirler. Etkilerini beyinde sinapslarda nöronal serotonin geri alımını inhibe ederek, presinaptik akson terminallerinden ve sinaptozomlardan serotonin salımını sağlayarak ve serotonin reseptör aktivasyonunu artırarak gösterirler. Bu da hipotalamusun ventromedial çekirdeğinde bulunan yeme davranışını kontrol eden merkezlerde serotonerjik transmisyonu artırır ve de kalori alımını kısıtlar. Serotonin, trombosit-kaynaklı büyüme faktörü ile sinerjik olarak etkileşerek vasküler düz kasın proliferasyonunu stimüle eden kuvvetli bir pulmoner

vazokonstriktördür. Serotoninin neden olduğu vazokonstriksiyon, ilacın neden olduğu pulmoner hipertansiyonun altında yatan temel nedendir. Deksfenfluramin deksnorfenfluramine metabolize olur ve bu metabolit de aynı etkileri gösterir. Deksfenfluramin 29 Nisan 1996'da FDA onayı alarak A.B.D.'de kullanıma girmiştir²⁴. Deksfenfluraminin pulmoner hipertansiyona ve valvular yetersizliğe neden olduğu kullanıma girdikten bir yıl sonra ortaya çıkmıştır ve ilaç Eylül 1997'de piyasadan çekilmiştir. A.B.D.'de Hastalık Kontrol Merkezleri tarafından birkaç ay içinde sol kalp yetmezliği görülen 33 kadın vakası rapor edilmiştir. İlacın sol kalp yetmezliğine neden oluşunda üç farklı mekanizmanın rol oynadığı bildirilmiştir^{11,25}.

Fen-Phen kombinasyonlarının neden olduğu en önemli yan etkiler şöyle sıralanabilir:

1. Tutarıklar: Kombinasyonu kullanan bazı hastalarda tonik-klonik tutarıklar görülmüştür. Özellikle önceden myoklonik kasılmaları olan veya antiepileptik ilaç kullanıp bırakmış kişilerde bu tutarıkların görülme sıklığı fazladır. Bu hastaların bazıları iki yıldan uzun süre antiepileptik kullanmak zorunda kalmışlardır^{26,27}.

2. Kardiyak Valvulopati (Kardiyak fibrozis): Valvular morfoloji değişimleri ve multivalvular bozukluklar (mitral, aortik, trikspid), preparatı kullananların üçte birinde görülmüştür. Sol ventrikül diastolik çap ve sol ventrikül sistolik çapın Fen-Phen kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir^{28,29}. Connolly ve ark.'nın (1997) yaptığı çalışmada Fen-Phen kombinasyonunun kardiyak valvulopati riskini 23 kat artırdığı belirtilmiştir³⁰. Bu nedenle Fen-Phen kullanan hastaların mutlaka kalp ve akciğer kontrollerinin düzenli yapılması gerektiği bildirilmiştir³¹.

3. Pulmoner hipertansiyon: Fen-Phen düz kaslara potasyum akımını engelleyerek pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ve buna bağlı hipoksiye neden olmaktadır. Bu olay beraberinde pulmoner vazokonstriksiyonu getirir³². Ayrıca sol kalpte görülen valvulopatinin de pulmoner hipertansiyonu tetikleyebileceği ve özellikle kadınlarda daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir^{28,33}.

4. Amnezi: Özellikle ileri yaşta preparatı kullanan hastalarda görülmüştür^{31,34}.

5. Konfüzyon^{31,34}

6. Depresyon ^{31,34}**7. Beyin hasarı** ^{31,34}*B. Usnik Asit ile beraber çok etken madde içeren preparatlar*

FDA, 2002'de içinde sodyum usniyat (100 mg), fenilpropanolamin (25 mg), yohimbin (3 mg), kafein (100 mg) ve 3,5-diiyodotironin (100 µg) olan ilaca karşı tüketicileri uyararak ilacın kullanımının hemen bırakılması gerektiğini duyurmuştur. Bu ilacın egzersiz kadar etkinliğinin olduğu iddia edilerek piyasaya sürülmüştür. 20-32 yaş arası ilacı kullanan 7 kişide iki hafta-üç ay arası kullanımda bulantı, zayıflık hissi, güçsüzlük, abdominal ağrı ve deri renginde değişiklik ve ciddi karaciğer yetmezliği gözlenmiştir. Ürünü kullanan hastaneye kaldırılan 7 hastadan dördü kadın, üçü erkektir; beşinin Japon asıllı, ikisinin ise beyaz olduğu, daha önce başka ilaç kullanmadıkları, herhangi bir hastalıkları olmadığı ve bunlardan üçünün hastanede kalması gerektiği bildirilmiştir. Hastalarda görülen en önemli yan etkiler, bulantı, kusma, abdominal ağrı ve sarıktır. Hastaların alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde anormal artışlar görülmüş, hatta bir hastanın ALT değerinin 235.838 U/L'e yükseldiği rapor edilmiştir. Hastaların bilirubin değerlerinde de anormal artışlar görülmüştür (38-250 mg/dL). Bu etken maddelerin tümünü içeren bir ürün kullanan 26 yaşındaki bir kadın hepatit ve karaciğer yetmezliğinden ölmüştür ³⁵.

FDA, bu kombinasyonun özellikle karaciğer hasarına yol açması nedeniyle kullanılmamasını önermiştir. İlacı kullanan kişilerde görülen ters etkilerin, içerdiği sodyum usniyata bağlı olabileceği veya tüm içeriğin kombine etkisi nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bu ürünü kullananlar FDA MedWatch programına alınmış ve uzun süre takip edilmiştir. Üretici firma hala aleyhine açılan davalarla uğraşmaktadır ³⁶⁻³⁸.

a. Usnik Asit

Usnik asit ilk kez 1844'de izole edilen bir liken sekonder metabolitidir. Bu madde dibenzofuran türevidir ve kimyasal yapısı 2,6-diasetil-7,9-dihidroksi-8,9b-dimetil-1,3 ('H,9bH)dibenzofurandion (C₁₈H₁₆O₇)'dur. *Usnea*, *Alectoria*, *Cladonia*, *Ramalina*, *Lecanora*, *Parmelia* ve *Evernia* türü li-

kenlerden elde edilir. *Alectoria* türleri usnik asitce oldukça zengindir ve ağırlıklarının yaklaşık %6'sına kadar usnik asit içerebilirler. Oda sıcaklığında katı, sarı renkli ve acı tatlı kortikal bir pigmenttir. Doğada D ve L formlarında veya rasemik olarak bulunur. Sodyum usniyat tuzu şeklinde A.B.D. ve diğer bazı ülkelerde zayıflama preparatlarının içine eklenmektedir^{39,40}.

Usnik asit içeren birçok medikal veya kozmetik amaçlı ürün kullanılmaktadır ve krem, deodorant, diş macunu, ağız suyu ve güneş koruyucularının içinde usnik asit bulunmaktadır³⁹. Usnik asit Asya, Afrika ve Avrupa'da değişik amaçlarla kullanılmıştır. Ağrı kesici, ateş düşürücü, yara iyileştirici ve ekspektoran olarak kullanıldığı belirtilmektedir⁴¹.⁴². Bu maddenin aynı zamanda antitüberküloz, antibakteriyel, antiprotozoal, antimikotik, antiviral, antiproliferatif, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkinliklerini incelemek için yapılan çalışmalar mevcuttur^{41, 43-47}. Usnik asidin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sıçan karaciğer mitokondrilerinde yapılan bir çalışmada 1 µM konsantrasyonda oksidatif fosforilasyonda kenetsizleyici ajan olarak davrandığı bulunmuştur. Usnik asidin adenozin trifosfat (ATP) sentezini inhibe ettiği ve Mg²⁺-ATPaz aktivitesini artırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle laktik asidoza dek giden bir tablo oluşturabilir⁴⁸. Ayrıca antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkinliklerini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir³⁹.

Usnik asidin insanlardaki toksisitesiyle ilgili yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Bugüne dek dermal kullanımıyla ilişkili olarak rapor edilen etkiler lokal irritasyon, alerjik temas dermatiti ve konjunktivitir³⁹.⁴⁹. Likenler düşük besleyici değerleri ve iştah azaltıcı etkileri nedeniyle herbivor hayvanlar tarafından tüketilmemektedirler^{39, 50}. Emmerich ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada usnik asidin *Spodoptera littoralis* larvalarında büyüme geriliğine ve ciddi mortaliteye neden olduğu belirtilmiştir⁵¹. Diğer hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise usnik asidin yüksek dozlarda toksik olabileceğini göstermiştir. *Parmelia molliuscula* likenini tüketen sığır ve koyunlarda görülen ve ekstremitelerde paralizisi ile sonuçlanan ataksinin nedeninin usnik asit olduğu belirtilmiştir⁵². 10 mg/kg dozda i.v. sodyum usneat verilen anestezi uygulanmış kedilerde hiperventilasyon, oksijen tüketiminde ve vücut ısılarında artış görüldüğü bildirilmiştir⁵³. Usnik asidin farelerde oral LD₅₀'si 838 mg/kg, subkutan LD₅₀'si 75

mg/kg ve i.v. LD₅₀'si 25 mg/kg; sıçanlarda i.v. LD₅₀'si 30 mg/kg ve tavşanlarda oral LD₅₀'si 500 mg/kg, i.v. LD₅₀'si 40 mg/kg olarak verilmiştir⁵⁴. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda mitodepresif, klastojenik ve biyokimyasal ters etkileri belirlenmiştir. Usnik asidin mitodepresif etkisi tibia kemiğinden alınan polikromatik/normokromatik hücre sayılarının oranı ile belirlenmiştir. Klastojenik etkisi polikromatik hücrelerin kromozomlarında incelenmiş ve ayrışamama, kırılma ve yapısal ve sayısal kromozomal hasar oluşturduğu belirlenmiştir. Mikronükleus testi kullanılarak yapılan çalışmalarda ise, usnik asidin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, mikronükleus artışına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca usnik asidin yüksek dozlarda polikromatik hücre depleksiyonuna neden olduğu, hem yüksek hem de düşük dozlarında RNA düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Araştırmacılar rasemik usnik asidin RNA biyosentezini bozduğunu belirtmişlerdir⁵⁵. Başka bir çalışmada usnik asidin farelerde epididimal spermatozoanın hareketliliğini ve yapısını bozduğu belirlenmiştir⁵⁶. Correche ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise usnik asidin in vitro mikrobik aktiviteyi azalttığı, sitotoksositeye neden olduğu ve dalak lenfosit büyümesini tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir⁵⁷. *In vitro* araştırmalarda usnik asidin lökotrien sentezini inhibe ettiği ve serbest radikal oluşturduğu bildirilmiştir⁵⁸. Usnik asidin enantiomeri belirtilmemekle birlikte Ames testinde mutajenik olmadığı belirtilmiştir⁵⁹.

b. Fenilpropanolamin

Fenilpropanolamin (PPA) fenetilamin ailesinden ve [(1R,2S)-2-amino-1-fenil-propan-1-ol]] yapısında bir maddedir. Yapısı efedrin ve amfetaminlere benzemektedir. Dekonjestan, antialerjik ve iştah baskılayıcı olarak kullanılmıştır. Özellikle genç kadınlarda hemorajik inmelere neden olduğu için, Kasım 2000'de A.B.D.'de, Mayıs 2001'de ise Kanada'da kullanımı yasaklanmıştır; ancak halen Avrupa'da kullanılmaktadır⁶⁰⁻⁶². PPA'nın daha önce herhangi bir beyin hasarı olmayan 18-49 yaşları arasındaki kişilerde akut hipertansiyon, hipertansif ensefelopati, serebral vaskülit ile subaraknoid ve intraserebral kanamalar oluşturduğu belirtilmiştir. Hastalardan bazıları ölmüştür. PPA kullananlarda ayrıca tutarıklar, mani, paranoid şizofreni ve organik psikoz ortaya çıkmıştır. Oluşan psikolojik bozukluklar lityum gibi nöroleptiklerle tedavi edilmiş ve hastaların uzun süre hastanede kalması gerekmiştir⁶³⁻⁶⁵.

c. Yohimbin

Yohimbin (17 α -hidroksi-yohimban-16 α -karboksilik asit metil ester, Kuebrashin, Afrodin, Korinin, Yohimvetol, Hidroergotosin) *Rubiaceae* ailesine ait *Pausinystalia yohimbe* bitkisinin ağaç kabuklarından elde edilen bir alkaloiddir. Yohimbin esas olarak erkeklerde impotensi önlemek için ve afrodisyak olarak kullanılır. Ayrıca SSRI ilaçların seksüel yan etkilerini önlemede, kadınlarda libido yetersizliğinde, otonomik yetmezlikte kan basıncını artırıcı olarak, ağız kuruluğunu (kserostomia) önlemede, trombosit agregasyonunu artırmak için noradrenarjik aktivitenin incelenmesinde ve vücut kas hacmini artırmada kullanılır. Ancak bu etkileri için bilimsel veriler yetersizdir⁶⁶⁻⁷². Yohimbin zayıflama preparatlarına da eklenmektedir. Yohimbin bir $\alpha 2$ -adrenoreseptör ($\alpha 2$ -AR) antagonistidir, noradrenalin salımını artırır ve hiperadrenerjik durumu indükler. $\alpha 2$ -AR'ler adipoz dokuda da bulunmaktadırlar ve bu reseptörler lipolizi inhibe ederler. Yohimbin bu reseptörlerin antagonisti olduğu için lipolizi indükler; kanda yağ asidi ve gliserol düzeylerini yükseltir ve özellikle kalori kısıtlamasıyla beraber uygulandığında kilo kaybına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Yohimbin ayrıca serotonin reseptör antagonistidir ve dopamin düzeylerini artırır⁷³⁻⁷⁷.

Yohimbinin etkin doz ve toksik dozu birbirine çok yakındır ve güvenlik aralığı dardır. Maddenin birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bunlar arasında baş dönmesi, bulantı, kusma, anksiyete (yohimbin, post-traumatik stres bozukluğunda görülen anksiyete ve paniği artırır), irritabilite, uykusuzluk, panik atak, halüsinasyon, hipertansiyon, taşikardi, duyma bozuklukları, salivasyonda artış (bu özelliğinden dolayı TSA, nöroleptik ve SSRI tedavisi nedeniyle ağız kuruluğu çeken hastalarda tedavi edici olarak kullanılabilir), idrara sık çıkma, konfüzyon, davranış değişiklikleri, tremor, baş ağrısı ve deride kızarıklıklar sayılabilir. Daha ciddi yan etkileri arasında tutarıklar ve böbrek yetmezliği sıralanabilir. Yohimbin karaciğer, böbrek, kalp hastalıkları ve psikolojik bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır^{73, 78-81}. Yohimbin sitokrom P450 enzimleriyle etkileştiği için, teorik olarak bu yolla metabolize olan tüm ilaç ve gıda destekleyicileri ile etkileşebilir. Özellikle kafein içeren preparatlarla veya içeceklerle beraber alınması hipertansif krize neden olabilir. Ayrıca efedrin gibi stimulanlarla beraber alındığında hipertansiyon oluşturma yan etkisi potansiyalize olacağı için dikkatli olunmalıdır. Antihipertansif ilaçlarla kullanırken de dikkatli olunmalıdır. Ayrıca kan şekeri üzerine olası etkilerinden dolayı kan şekerini düşüren ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır. Yohimbin morfinin analjezik etkisini belirgin düzeyde artırır. Benzo-

diazepinler, linezolid gibi antibiyotikler, fenotiyazinler ve TSA'larla etkileşebildiği belirtilmektedir. Naltrekson yohimbine hassasiyeti artırır, ilacın sinirlilik oluşturma gibi yan etkilerini potansiyalize eder. Akut alkol alımı da nörepinefrin turnoverını artıracak ve anksiyojenik etkilere neden olacağı için, alkol ve yohimbin beraber alınmamalıdır. Ayrıca eski kaşar, kırmızı şarap ve karaciğer gibi gıda ve içeceklerle beraber alınması hipertansif etkisinden dolayı önerilmez ^{73, 82, 83}.

d. 3,5-Diiyodotironin

Bilindiği gibi tiroid hormonları [tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)] enerji metabolizmasını ve termojenezisi hızlandırmaktadırlar. Birçok T_3 türevi bulunmaktadır. Bunlar lipid akümülyasyonunu önler, kolesterol düzeyini düşürür ve kardiyotoksik etki göstermeksizin lipid metabolizmasını hızlandırırlar ⁸⁴. T_3 türevleri arasında 3,5-diiyodo-L-tironin (T_2)'in mitokondriyel düzeyde enerji metabolizmasını etkilediği ve metabolizmayı hızlandırdığı bildirilmiştir. T_2 'nin yağ yakımını hızlandırdığı, iskelet kaslarını aşırı intramiyoselüler yağ akümülyasyonundan koruduğu ve böylece bu kaslardaki fonksiyonel bozuklukları önlediği düşünülmektedir ^{85, 86}. T_2 kullanımıyla ortaya çıkabilecek sonuçları tahmin etmek zordur. Bu konuda yeteri kadar bilimsel veri bulunmamaktadır. Ancak tiroid hormon fazlalığının hipertiroidizm ile sonuçlandığı bilinmektedir ve hipertiroidizm klinikte çok rastlanan ve dramatik sonuçları olan bir sendromdur. Kanda tiroid hormonlarının aşırı derecede yükselmesi sonucu çevre dokuların yüksek düzeyde hormon etkisinde kalmasıyla ortaya çıkan, hipermetabolizmayla sonuçlanan, fizyolojik, biyolojik ve klinik bulguların oluşturduğu bir durumdur. Metabolik olarak genel bir hızlanma söz konusudur. Semptomları arasında sinirlilik, irritabilite, aşırı terleme, kan basıncı ve solunum artışı, taşikardi, dispne, kilo kaybı/nadiren kilo alma, diyare, guatr, ekzoftalmi, kas zaafiyeti, tremor, saç dökülmesi, menstrüel siklus değişiklikleri, ısıya hassasiyet, jinekomasti, splenomegali, hepatomegali, deride değişiklikler, baş ağrısı, mide krampları, uykusuzluk, bulantı, kusma, diyare ve ateş sayılabilir ⁸⁷⁻⁸⁹.

e. Kafein

Kafein *Coffea* (coffee) türleri, *Paullinia Cupana* ve *Yerba mate* bitkilerinden elde edilen bir ksantin alkaloididir. Kafein uyku halini ve sersemliği önleyen, uyanıklık veren bir SSS stimulanıdır. Kafein, vücuda alınmasını takiben 45 dakika içinde mide ve ince barsaklardan absorbe olur.

Absorbe olduktan sonra vücutta tüm dokulara dağılır ve birinci derece kinetiği ile elimine olur. Kafeinin yarılanma ömrü genelde 3-4 saattir; ama yaşa, karaciğer fonksiyonlarına, hamilelik gibi farklı fizyolojik durumlara, diğer ilaçların vücuda alınmış olmasına ve kişinin enzim miktarlarına göre bu süre oldukça değişken olabilir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda kafeinin yarılanma ömrü 5-10 saate, hamile kadınlarda 9-11 saate dek uzayabilmektedir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda yarılanma ömrü erişkinlerden daha uzundur; 30 saate dek uzayabilir. Sigara gibi bazı faktörler de kafeinin yarılanma ömrünü kısaltabilir ^{90, 91}.

Kafein temel olarak CYP1A2 ile üç dimetilksantine metabolize olur ve bu metabolitlerin farklı fizyolojik etkileri vardır ^{90, 91}:

i. Paraksantin (%84): Lipolizi artırır, plazmada gliserol ve yağ asidi miktarlarını artırır.

ii. Teobromin (%12): Vazodilatasyon yapar ve idrar hacmini artırır.

iii. Teofilin (%4): Bronş düz kaslarını gevşetir ve astım tedavisinde ilaç olarak kullanılır. Kafein metabolizması sonucu oluşan teofilin miktarı tedavi dozunun altındadır.

Kafeinin iştahı da baskıladığı belirtilmektedir; ama bu etkisi kısa sürelidir ve kilo kaybını sağlamaz. Bazı çalışmalar kafeinin aynı zamanda bir metabolik stimulan olduğunu belirtse de bu etkinin doğruluğu tartışmalıdır. Efedrin, kafein ile beraber birçok zayıflama preparatına etken madde olarak eklenmektedir. Efedrin/kafein kombinasyonlarının termojenezi artırdığı, kilo almayı önlediği ve kilo kaybı sağladığı düşünülmektedir ⁹²⁻⁹⁴. Kafeinin birçok etki mekanizması vardır ⁹⁵⁻⁹⁹ :

i. Yapısı adenosin benzediği için adenosinle ilgili nükleozid ve nükleotidler üzerinden bazı hedeflerle etkileşebilir. Bunlara en iyi örnek adenosin reseptörleridir. Kafein adenosin reseptörlerinde bazen antagonist, bazen agonist olarak etki gösterir. Kafein "Kan-Beyin Engelini" geçebilir ve burada adenosin reseptörlerinde antagonist olarak etki gösterir. Beyinde adenosini antagonize etmesi dopamin miktarının artmasına neden olur.

ii. Kafein beyinde adrenalin ve serotonin düzeylerinin artmasını da sağlar ve böylece ruh halinin düzelmesine yardımcı olur.

iii. Kafein cAMP-fosfodiesterazı inhibe eder. Bu enzim cAMP'yi non-siklik formuna dönüştüren enzimdir. cAMP konsantrasyonlarının artışı protein kinaz A aktivitesinin artmasına neden olur; bu durum H⁺/K⁺-

ATPazın aktivitesinin artmasına ve sonuç olarak gastrik asit sekresyonunun artmasına yol açar.

iv. Kafein kas kontraktilitesinin artmasını sağlar.

v. Kafein SSS stimülasyonu ile kalp hızının artmasına neden olur.

vi. Kafein ve metabolitleri (özellikle paraksantin) periferel dokularda enerji metabolizmasını stimüle ederler.

vii. Kafeinin diüretik etkisi bulunmaktadır.

Kafeinin birçok yan etkisi vardır. Baş dönmesi, baş ağrısı, gastrointestinal reflü hastalığı (GERD), kasılma, depresyon, bulanık görme, sersemlik, iritabilite, sinirlilik, öfori, ağız kuruluğu, postural hipertansiyon, palpasyon, taşikardi, kaslarda aritmik spazmlar ve konstipasyon bunlardan bazılarıdır ve artan dozlarda özellikle hipertansif ve aritmik etkilerinde artış görülür. Kafeinin aşırı doz etkileri 1.5 g ile görülmeye başlar. LD₅₀'si 150-200 mg/kg (-)'dir. 50 kg'lık bir kişi için bu doz 7.5 g'a karşılık gelir ve bu da 75 bardak/fincan kahveye eşdeğerdir. Aşırı dozda alımla kusma ve abdominal spazmlar görülür¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

Sonuç

Bilindiği gibi obezite gelişmiş ülkeler için çok önemli bir halk sağlığı problemidir; obeziteyi hem genetik, hem de çevresel faktörler etkilemektedir^{105, 106}. Obezitenin çözümü için tek başına bir ilaç veya uygulamanın yararlı olamayacağı bilinmektedir. Ülkemizde birçok ürün kilo verdirdiği iddiasıyla pazarlanmakta ve bilinçsizce tüketime sunulmaktadır. Bunlar arasında zayıflama çayları, zayıflama bantları ve zayıflama tozları/likit preparatları/ampulleri de önemli yer tutmaktadır^{107, 108}. Ayrıca zayıflama amacıyla kullanılan çok etken madde içeren birçok preparat bulunmaktadır. Bu preparatların birçok istenmeyen etkisinin görülebileceği ve bireyin kullandığı ilaçlarla etkileşmeye girebilecekleri bilinmektedir. Diğer taraftan bu preparatların obeziteye karşın etkinlikleri de tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle de kişinin kilo verme sorununu çözemeyecekleri gibi obeziteye bağlı olarak ortaya çıkabilecek hastalık risklerinin; doğru diyet, egzersiz ve gerektiğinde uygun bir medikal yaklaşım ile çözülebilmesini -kullanıldıkları süre boyunca- engellemiş olacakları için kullanımları sakıncalı olabilir.

Özet

Kilo alımına karşı mücadelede 1940'lerden beri birçok ilaç ve bitkisel preparat kullanılmıştır. Bazıları ciddi yan etkilerinden dolayı kullanımdan kalkmıştır. Fen-Phen preparatları fenfluramin ve fentermin, usnik asit preparatları ise sodyum usniyat, fenilpropanolamin, yohimbin, kafein ve 3,5-diiodotironin içermektedir. Fen-Phen preparatlarının kullanımı kardiyak valvulopatiye, usnik asit preparatlarının kullanımı ise ciddi karaciğer toksisitesine neden olmuştur. Ayrıca her iki tip ürünün kullanımıyla da ölümler görülmüştür. Her ne kadar fenfluramin artık kullanımından kalkmış olsa da, doktorlar halen fentermin ürünlerini reçetelendirmekte ve usnik asit preparatları ise internetten satın alınabilmektedir. Bu derlemede Fen-Phen ve usnik asit preparatlarının kullanımıyla ortaya çıkabilecek toksikolojik sonuçlar üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Zayıflama preparatları, Fen-Pen, Usnik asit.

Summary

Toxicological Evaluation of Slimming Preparations with Several Ingredients

To aid the fighting against weight gain, many drugs or herbal preparations have been used since 1940s. Some of them are withdrawn from the market because of the serious side effects. Fen-Phen preparations contained fenfluramine and phentermine while usnic acid preparations had sodium usniate, phenylpropanolamine, yohimbine, caffeine and 3,5-diiodothyronine as ingredients. Fen-Phen usage caused cardiac valvulopathy while preparations with usnic acid caused serious liver toxicity. Furthermore, there were several reports of deaths in patients taking these two kinds of preparations. Although fenfluramine is no longer available, physicians can still prescribe phentermine and preparations of usnic acid are still available on internet sales. This review will focus on Fen-Phen and usnic acid preparations and the possible toxicological outcomes in the usage of these two kinds of preparations.

Key words: Obesity, Slimming Products, Fen-Phen, Usnic acid.

KAYNAKLAR

1. Mokdad, A.H., Serdula, M.K., Dietz, W.H., Bowman, B.A., Marks J.S., Koplan J.P. : The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. JAMA, 282, 1519 (1999)
2. Perharic, L., Shaw, D., Murray, V. : Toxic effects of herbal medicines and food supplements, Lancet, 342, 180 (1993)

3. Dunbabin D.W., Tallis G.A., Popplewell P.Y., Lee R.A. : Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda), *Med J Aust*, 157, 835, (1992)
4. Kew, J., Morris C., Aihie, A., Fysh, R, Jones, S, Brooks, D. Arsenic and mercury intoxication due to Indian ethnic remedies, *BMJ*, 306, 506, (1993)
5. Slifman, N.R., Obermeyer, W.R., Aloï, B.K., Musser, S.M., Correll, W.A. Jr, Cichowicz, S.M., Betz, J.M., Love, L.A. : Contamination of botanical dietary supplements by *Digitalis lanata*, *N Engl J Med*, 339, 806, (1998)
6. Vessey, D., "Metabolism of Xenobiotics", Zakin B, (Ed). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3rd ed, Philadelphia.: WB Saunders, (1996), sayfa 257.
7. James, R.C., Harbison, R.D., Roberts, S.M. : Phenylpropanolamine potentiation of acetaminophen-induced hepatotoxicity: evidence for a glutathione-dependent mechanism, *Toxicol Appl Pharmacol*, 118, 159, (1993)
8. Fishman, A.P. : Aminorex to fen/phen: an epidemic foretold, *Circulation*, 99, 156, (1999)
9. Bray, G.A., Greenway, F.L. : Current and potential drugs for treatment of obesity, *Endocr Rev*, 20, 805, (1999)
10. Coleman, E. : Anorectics on trial: A half century of federal regulation of prescriptions appetite suppressants, *Ann. Intern Med*, 143, 380, (2005)
11. Stafford, R.S., Radley, D.C. : National trends in antiobesity medication use, *Arch Intern Med*, 163, 1046, (2003)
12. Giri, M. : Medical management of obesity, *Acta Clin Belg*, 61, 286, (2006)
13. Bray, G.A. : Treatment and secondary prevention of obesity, *Nutrition*, 16, 384, (2000)
14. Dixon, J.B. : Weight loss medications--where do they fit in?, *Aust Fam Physician*, 35, 576, (2006)
15. Bray, G.A. : Drug treatment of obesity, *Rev Endocr Metab Disord*, 2, 403, (2001)
16. Schnee, D.M., Zaiken, K., McCloskey, W.W : *Curr Med Res Opin*, 22, 463, (2006)
17. Ioannides-Demos, L.L., Proietto, J., Tonkin, A.M., McNeil, J.J. : Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf*, 29, 277, (2006)
18. Greenway FL, Caruso MK. : Safety of obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 4, 1083, (2005)
19. Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L.R., Hilton, L., Suttorp, M., Solomon, V., Shekelle, P.G., Morton, S.C. : Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*, 142, 532, (2005)
20. Garrett, S.D., Cupp, M.J. : The fenfluramine/phentermine combination for weight loss. *Nurse Pract*, 22, 166, 1997.
21. Fastin tablet. Drug Description. Available at: <http://www.rxlist.com/fastin-drug.htm>.
22. Poston WS, 2nd, Foreyt JP, Borrell L, Haddock CK. Challenges in obesity management. *South Med J*, 91, 710, (1998)
23. Adipex-P. Drug Description. Available at: <http://www.rxlist.com/adipex-p-drug.htm>.
24. Cannistra, L.B., Gaasch, W.H. : Appetite-suppressing drugs and valvular heart disease, *Cardiol Rev*, 7, 356, (1999)
25. Campbell, M.L., Mathys, M.L.: Pharmacologic options for the treatment of obesity. *Am J Health Syst Pharm*, 58, 1301, (2001)
26. Weissman, N.J., Panza, J.A, Tighe, J.F., Gwynne, J.T. : Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med*, 134, 267, (2001)
27. Spencer D.C., Hwang, J., Morrell, M.J. : Fenfluramine-Phentermine (Fen-Phen) and Seizures: Evidence for an Association, *Epilepsy Behav*, 1, 448, (2000)

28. Vaughan, S.F. : Fen-Phen-noumenon: A mass tort litigation and settlement about to come and go. *Natl Med Assoc*, 94, C2, (2002)
29. Fleming, R.M, Boyd, L.B. :The longitudinal effects of fenfluramine-phentermine use. *Angiology*, 58, 353, (2007)
30. Connolly, H.M., Crary, J.L., McGoon, M.D., Hensrud, D.D., Edwards, B.S., Edwards, W.D., Schaff, H.V. : Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 337, 581, (1997)
31. Brown-Beasley, M.W. : After fen-phen/Redux: cardiac and pulmonary sequelae implications for patient assessment. *J Emerg Nurs*. 24, 62, (1998)
32. Weir E.K., Reeve, H.L., Huang, J.M., Michelakis, E., Nelson, D.P., Hampl, V., Archer, S.L. : Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation*, 94, 2216, (1996)
33. Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L.J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S., Fishman, A. : Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43, 5S, (2004)
34. Cohen, E. Study: diet pills yet another way to yo-yo. CNN Interactive, Health Story Page, November 26, 1996. Available at: <http://www.cnn.com/~HEALTH~9611~26~nfm/index.html>.
35. Favreau, J.T., Ryu, M.L., Braunstein, G., Orshansky, G., Park, S.S., Coody, G.L., Love, L.A., Fong, T.L. : Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement LipoKinetix, *Ann Intern Med*, 136, 590, (2002)
36. Dietary Supplement Warning. US Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. FDA Consumer Magazine, 2, 2, (2002)
37. FDA Warns Consumers Not to Use the Dietary Supplement LipoKinetix. Bethesda MD, 19 November 2001. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-lipo.html>.
38. Lipokinetix, Supplement Used in Dieting, Blamed in or Death. News from Obesity Week. 2, 1, (2002) Also Available online: <http://www.obesityweek.org/members/Vol2/News/020102.htm>.
39. Ingólfssdóttir, K. : Usnic acid, *Phytochemistry*, 61, 729, (2002)
40. Cocchietto, M., Skert, N., Nimis, P.L., Sava, G. : A review on usnic acid, an interesting natural compound, *Naturwissenschaften*, 89, 137, (2002)
41. Okuyama, E., Umeyama, K., Yamazaki, M., Kinoshita Y., Yamamoto, Y. : Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of *Usnea diffracta*, *Planta Med*, 61, 113, (1995)
42. Shibata, S., Ukita, T. : Relation between chemical constitutions and antibacterial effects of usnic acid and its derivatives, *Jpn J Med*, 1, 152, (1948)
43. Scirpa, P., Scambia, G., Masciullo, V., Battaglia, F., Foti, E., Lopez, R., Villa, P., Malecore, M., Mancuso, S. : A zinc sulfate and usnic acid preparation used as post-surgical adjuvant therapy in genital lesions by Human Papillomavirus, *Minerva Ginecol*, 51, 255, (1999)
44. Takai, M., Uehara, Y., Beisler, J.A. : Usnic acid derivatives as potential antineoplastic agents, *J Med Chem*, 22, 1380, (1979)
45. Kristmundsdóttir, T., Aradóttir, H.A., Ingólfssdóttir, K., Ogmundsdóttir, H.M. : Solubilization of the lichen metabolite (+)-usnic acid for testing in tissue culture, *J Pharm Pharmacol*, 54, 1447, (2002)
46. Vijayakumar, C.S., Viswanathan, S., Reddy, M.K., Parvathavarthini, S., Kundu, A.B., Sukumar, E. : Anti-inflammatory activity of (+)-usnic acid, *Fitoterapia*, 71, 564, (2000)

47. Otsuka, H., Komiya, T., Tsukumi, M., Toyosato, T. and Fujimura, H. : Studies on anti-inflammatory drugs. Anti-inflammatory activity of crude drugs and plants. (II). *Takeda Res Lab*, 31, 247, (1972)
48. Abo-Khatwa, A.N., al-Robai, A.A., al-Jawhari, D.A. : Lichen acids as uncouplers of oxidative phosphorylation of mouse-liver mitochondria, *Nat Toxins*, 4, 96, (1996)
49. Guo, L., Shi, Q., Fang, J.L., Mei, N., Ali, A.A., Lewis, S.M., Leakey, J.E., Frankos, V.H. : Review of usnic acid and *Usnea barbata* toxicity, *Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 26, 317, (2008)
50. Lawrey J.D. : Biological role of lichen substances, *Bryologist*, 89, 111, (1986)
51. Emmerich, R., Giez, I., Lange, O.L., Proksch, P. : Toxicity and antifeedant activity of lichen compounds against the polyphagous herbivorous insect *Spodoptera littoralis*. *Phytoch*, 33, 1389, (1993)
52. Kingsbury, J.M., "Poisonous Plants of the United States and Canada" Kingsbury, J.M. (Ed), Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, (1964), sayfa 86.
53. Soderberg, U. : A note on the action of usnic acid on anaesthetized cats, *Acta Physiol Scand*, 28, 202, (1953)
54. NTP Nomination For usnic Acid and *Usnea Barbata*, 1, 8, (2005) Also Available at: http://ntp-server.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Usnic-Acid.pdf
55. Koparal A.T., Tüylü, B.A., Türk, H. : In vitro cytotoxic activities of (+)-usnic acid and (-)-usnic acid on V79, A549, and human lymphocyte cells and their non-genotoxicity on human lymphocytes, *Nat Prod Res*, 20, 1300, (2006)
56. al-Bekairi, A.M., Qureshi, S., Chaudhry, M.A., Krishna, D.R., Shah, A.H. : Mitodepressive, clastogenic and biochemical effects of (+)-usnic acid in mice, *J Ethnopharmacol*, 33, 217, (1991)
57. Correche, E.R, Carrasco, M., Escudero, M.E., Velaquez, L., Guzman, A.M.S., Giannini, F., Enriz, R.D., Jauregui, E.A, Cenal, J.P., Giordano, O.S. : A study on the cytotoxic and antimicrobial activities of usnic acid and derivatives, *Fitoterapia*, 69, 493, (1998)
58. Kumar, S., Müller, K. : Lichen metabolites 2. Antiproliferative and cytotoxic- activity of gyrophoric, usnic and diffratic acid on human keratinocyte growth, *J, Nat, Prod*, 62, 821, (1999)
59. Shibamoto, T., Wei, C.I. : Mutagenicity of lichen constituents, *Environ Mutagen*, 6, 757, (1984)
60. De, F.L. : Don't be so quick to ban medications, *CMAJ*, 166, 13, (2002)
61. Flavahan, N.A. Phenylpropanolamine constricts mouse and human blood vessels by preferentially activating alpha2-adrenoceptors, *J Pharmacol Exp Ther*, 313, 432, (2005)
62. Clapp, R., Williams, M.L. : Regarding "phenylpropanolamine and hemorrhagic stroke in the hemorrhagic stroke project"., *Ann Epidemiol*, 16, 580, (2006)
63. Lake, C.R., Gallant, S., Masson, E., Miller, P. : Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports, *Am J Med*, 89, 195, (1990)
64. Forman, H.P., Levin, S., Stewart, B., Patel, M., Feinstein, S. : Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: case report and review of literature, *Pediatrics*, 83, 737, (1989)
65. Kernan, W.N., Viscoli, C.M., Brass, L.M., Broderick, J.P., Brott, T., Feldmann, E, Morgenstern, L.B., Wilterdink, J.L., Horwitz, R.I. : Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke, *N Engl J Med*, 343, 1826, (2000)
66. Balon, R. : Fluoxetine-induced sexual dysfunction and yohimbine, *J Clin Psychiatry*, 54, 161, (1993)

67. Carey, M.P., Johnson, B.T. : Effectiveness of yohimbine in the treatment of erectile disorder: four meta-analytic integrations, *Arch Sex Behav*, 25, 341, (1996)
68. Jacobsen, F.M. : Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine, *J Clin Psychiatry*, 53, 119, (1992)
69. Montague, D.K., Barada, J.H., Belker, A.M., Levine, L.A, Nadig, P.W., Roehrborn, C.G., Sharlip, I.D., Bennett, A.H. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction, *The American Urological Association*, *J Urol*. 156, 2007, (1996)
70. Ostojic, S.M. Yohimbine: the effects on body composition and exercise performance in soccer players. . *Res Sports Med*, 14, 289, (2006)
71. Vogt, H.J., Brandl, P., Kockott, G., Schmitz, J.R., Wiegand, M.H., Schadrack, J., Gierend, M. : Double-blind, placebo-controlled safety and efficacy trial with yohimbine hydrochloride in the treatment of nonorganic erectile dysfunction, *Int J Impot Res*, 9, 155, (1997)
72. Yohimbe Bark Extract. (Pausinystalia yohimbe Pierre ex Beille Rubiaceae) Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-yohimbe.html>. Last Updated: February 01, 2008.
73. McCarty, M.F. : Pre-exercise administration of yohimbine may enhance the efficacy of exercise training as a fat loss strategy by boosting lipolysis, *Med Hypotheses*, 58, 491, (2002)
74. Gómez-Ambrosi, J., Frühbeck, G., Aguado, M., Milagro, F.I., Margareto, J., Martínez, A.J. : Divergent effects of an alpha2-adrenergic antagonist on lipolysis and thermogenesis: interactions with a beta3-adrenergic agonist in rats, *Int J Mol Med*, 8, 103, (2001)
75. Galitzky, J., Lafontan, M., Nordenström, J., Arner, P. : Role of vascular alpha-2 adrenoceptors in regulating lipid mobilization from human adipose tissue, *Clin Invest*, 91, 1997, (1993)
76. Kucio, C., Jonderko, K., Piskorska, D. : Does yohimbine act as a slimming drug?, *Isr J Med Sci*, 27, 550, (1991)
77. Galitzky, J., Vermorel, M., Lafontan, M., Montastruc, P., Berlan, M.: Thermogenic and lipolytic effect of yohimbine in the dog, *Br J Pharmacol*, 104, 514, (1991)
78. Tam, S.W., Worcel, M., Wyllie, M. : Yohimbine: a clinical review, *Pharmacol Ther*, 291, 215, (2001)
79. Shannon, M., Neuman, M.I. : Yohimbine, *Pediatr Emerg Care*, 16, 49, (2000)
80. Yohimbe. Available at: <http://nccam.nih.gov/health/yohimbe/>
81. Newton, M.A., "Yohimbe bark" Blumenthal M, Goldberg A, Brinckman J, (Eds). *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.*, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, sayfa 429.
82. Phyllis A. "Prescription for Nutritional Healing", Balch, C (Ed). Fourth edition, CNC, Washington, (1998), sayfa 138.
83. Fugh-Berman, A. : Herb-drug interactions, *Lancet*, 355, 134, (2000)
84. Moreno, M., de Lange, P., Lombardi, A., Silvestri, E., Lanni, A., Goglia, F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives, *Thyroid*, 18, 239, (2008)
85. Lanni, A., Moreno, M., Lombardi, A., de Lange, P., Silvestri, E., Ragni, M., Farina, P., Baccari, G.C., Fallahi, P., Antonelli, A., Goglia, F. : 3,5-diiodo-L-thyronine powerfully reduces adiposity in rats by increasing the burning of fats, *FASEB J*, 19, 1552, (2005)
86. Lombardi, A., de Lange, P., Silvestri, E., Busiello, R.A., Lanni, A, Goglia, F., Moreno, M. : 3,5-Diiodo-L-thyronine rapidly enhances mitochondrial fatty acid oxidation rate and thermogenesis in rat skeletal muscle: AMP-activated protein kinase involvement, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296, E497, (2009)

87. Wiersinga, W.M. L-T4 and L-T3 combined treatment vs L-T4 alone, *Ann Endocrinol (Paris)*, 68, 216, (2007)
88. Thyroid Problems. Hyperthyroidism. Available at: <http://www.thyroidproblems.org/hyperthyroidism.php>.
89. The Hormone Foundation. Thyroid Disorders Resources. Available at: <http://www.hormone.org/thyroid/>
90. Newton, R., Broughton, L.J., Lind, M.J., Morrison, P.J., Rogers, H.J., Bradbrook, I.D. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man, *Eur J Clin Pharmacol*, 21, 45, (1981)
91. Caffeine. Pharmacology and Interactions. Available at: <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA448710&objCls=Drug#tabview=tab1>.
92. Pittler, M.H., Ernst, E. : Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review, *Int J Obes (Lond)*, 29, 1030, (2005)
93. Greenway, F.L. : The safety and efficacy of pharmaceutical and herbal caffeine and ephedrine use as a weight loss agent, *Obes Rev*, 2, 199 (2001)
94. Broderick, P., Benjamin, A.B. : Caffeine and psychiatric symptoms: a review, *J Okla State Med Assoc*, 97, 538, (2004)
95. Fisone, G., Borgkvist, A., Usiello, A. : Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action, *Cell Mol Life Sci*, 61, 857, (2004)
96. Graham, T.E., Rush, J.W., van Soeren, M.H. : Caffeine and exercise: metabolism and performance, *Can J Appl Physiol*, 19, 111, (1994)
97. Fredholm, B.B., Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A., Zvartau, E.E. : Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 51, 83, (1999)
98. Verkhratsky, A. : Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons, *Physiol Rev*, 85, 201, (2005)
99. Dews, P.B. : Comments on some major methodologic issues affecting analysis of the behavioral effects of foods and nutrients., *Psychiatr Res*, 17, 223, (1982)
100. Leson, C.L., McGuigan, M.A., Bryson, S.M. : Caffeine overdose in an adolescent male, *J Toxicol Clin Toxicol*, 26, 407, (1988)
101. Caffeine-Related Disorders. Available at: <http://www.minddisorders.com/Br-Del/Caffeine-related-disorders.html>
102. Corti, R., Flammer, A.J., Hollenberg, N.K., Lüscher, T.F. Cocoa and cardiovascular health, *Circulation*, 119, 1433, (2009)
103. Caffeine Effects. Available at: http://www.erowid.org/chemicals/caffeine/caffeine_effects.shtml.
104. Caffeine. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/caffeine.html>
105. Hofbauer, K.G., Nicholson, J.R, Boss O. : The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 47, 565, (2007)
106. Süssleyici Duman, B., Kayhan, F.E., Sesal, C. Obezite genetiği. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29, 520, (2009)
107. Saraçoğlu, A., Ergun, B. : Türkiye'de satılan bazı bitkisel zayıflama çaylarının içerikleri ve bu çayların kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 355, (2006)
108. Erkekoğlu, P., Giray, B., Şahin, G. : Türkiye'de zayıflama amacıyla kullanılan toz karışımların ve likit preparatların toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 40, 205, (2009)