

Hamilelik ve Laktasyon Döneminde Obezite Tedavisinde Bitkisel Preparatların ve Gıda Destekleyicilerinin Kullanımının Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Toxicological Evaluation of Herbal Preparation and Food Supplement Usage in Obesity Therapy During Pregnancy and Lactation: Review

Pınar ERKEKOĞLU,^a
Dr. Belma GİRAY,^a
Dr. Gönül ŞAHİN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pınar ERKEKOĞLU
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
erkekp@yahoo.com

ÖZET Gebelik, fetusun doğru ve iyi gelişimini sağlamak üzere annenin yeterli miktarda kalori alımını gerektiren bir durumdur. Obezite, yağ dokusu olarak depolanan enerji kaynağının çeşitli sağlık sorunlarına ve mortaliteye neden olabilecek şekilde aşırı artışı olarak tanımlanmaktadır. Özellikle kadınlar için ruh halini bozan zorlu bir hastalıktır ve küresel bir epidemik sorun olmaya devam etmektedir. Gebelikte yetersiz kilo alımı fetusun sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Aynı şekilde fazla kilo alımı da önemli sorunlara yol açabilir. Gebelik boyunca alınan kilo kadınlar arası değişkenlik gösterebilir ve kilo almaya daha yatkın olan kadınların gebelikte sadece gereken miktarlarda kilo almaları gerekmektedir. Obeziteyi gestasyonel komplikasyonlarla ilişkilendiren güçlü bilimsel kanıtlar bulunmaktadır. Obezite gebelikten önce var olabilir veya gebelik esnasında ortaya çıkabilir. Her iki durumda da, aşırı kilo hem kadınlar hem de çocukları için uzun süreli sorunlara neden olan büyük bir tıbbi problem olabilir. Kilo almaktan korkan veya yeme sorunları olan kadınların bozuk yeme düzenlerini ortadan kaldırmak için tıbbi yardım almaları gerekmektedir. Bitkisel preparatların ve gıda destekleyicilerinin gebelik ve laktasyonda fazla kilo sorununu çözmek için kullanılmaları nadir rastlanan bir durumdur; ancak hem anne hem de çocuk için potansiyel zararlara neden olabilir. Bu çalışmada, gebelik ve laktasyonda obeziteyi önlemek için kullanılan bitkisel preparatların ve gıda destekleyicilerinin ortaya çıkarabileceği olası toksikolojik sonuçlar tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Laktasyon; gebelik; diyetel suplemanlar; obezite; bitkisel preparatlar

ABSTRACT Pregnancy is a condition when caloric intake of the mother must be increased to ensure the proper and well-nourished development of the fetus. Obesity is a health problem, in which the natural energy reserve stored in the fatty tissue of humans is increased to a point where it is associated with certain health conditions or increased mortality. It remains as a frustrating and formidable disease especially for women and continues to be a global epidemic. During pregnancy, insufficient weight gain may compromise the health of the fetus. Likewise, excessive weight gain is another important issue. The amount of weight gain varies among women and it is a fact that women who are more prone to be overweight should only gain sufficient weight to have a healthy pregnancy. Strong scientific evidence exists linking obesity with gestational complications. Obesity may be present before pregnancy or pregnancy may be a cause for obesity. In both cases, excessive weight can pose risks for both the mother and the unborn child and has long-lasting consequences. Women with fears of weight gain or with eating disorders may choose to work with a health professional, to ensure that pregnancy does not trigger disordered eating. The use of herbal preparations and food supplements to solve the overweight problem in pregnancy and lactation is rarely encountered but potential hazards are present for the fetus and expecting mother. In this review the possible toxicological outcomes of the usage of herbal prepares and food supplements for the prevention of obesity in pregnancy and lactation will be discussed.

Key Words: Lactation; pregnancy; dietary supplements; obesity; herbals

Obezite, insanlarda ve diğer memelilerde yağ dokusu olarak depolanan enerji kaynağının çeşitli sağlık sorunlarına ve mortaliteye neden olabilecek şekilde aşırı artışıdır ve “kompleks hastalıklar” adı verilen bir grup hastalığın içinde incelenmektedir. Kişiye özgü bir klinik durum olmakla birlikte, toplumda ciddi ve büyüyen bir sağlık sorunu halini aldığı gözlenmektedir. Bunun nedeni olarak ise, vücut ağırlığındaki aşırı artışın ve özellikle karın bölgesinde biriken yağın başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, diabetes mellitus Tip 2, uyku apnesi, inme ve osteoartrit gibi durumlara yakınlığı arttırması gösterilmektedir. Obezite, beden kitle indeksi (BKİ)’nin değerlendirilmesi ile anlaşılabilir. Ayrıca, bel çevresi ve bel-kalça çevresinin değerlendirilmesi ile de belirlenebilmektedir.^{1,2}

Obezite, gebeliğin ilerleyen aylarında hem anne hem de çocuk için büyük bir risk oluşturmaktadır.³ Gebelikte görülen obeziteyle ilgili prevalans değerleri bulunmamaktadır; ancak doğurganlık çağındaki kadınlarda hızla artan obezitenin hem fetus hem de annenin mortalite ve morbiditesini etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle anne adayının kilosunun rutin olarak kontrol edilmesi ve BKİ’nin takip edilmesi prenatal izlemenin bir parçası olmalıdır.^{3,4} Ayrıca, ülkemiz dahil tüm dünyada yapılan araştırmalarda obez annelerin bebeklerinde de çeşitli anomalilerin görülme riskinin artabildiği bildirilmektedir.⁵

Gebelikte alınan kilo annenin ruh halini de olumsuz yönde etkilemektedir. Gebelikte ve laktasyon döneminde fazla kilo almak istemeyen anne adaylarının anti obezitik ilaç, bitkisel preparatlar veya gıda destekleyicilerini kullanması, nadir rastlanan, ama önemli sonuçlar doğurabilecek bir durumdur. İtalya’da 1044 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, araştırmaya katılan kadınların %47’sinin son 1 yıl içinde bitkisel bir ürün kullandığı, %35’inin ise bitkisel bir ürünü gebelikte kullandığı veya bebeğine verdiği belirtilmiştir.⁶ Gebe kaldığını bilerek veya çoğu kez de bilmeden bitkisel terapiye başvurmak da önemli sonuçlar doğurabilir. Bitkisel preparatlar ve gıda destekleyicileri diyet ürünlerinin içinde tek başlarına bulunabildikleri gibi, kombine olarak kullanıldıkları preparatlar da

vardır [örneğin; kafein-efedrin, kafein-efedrin-salisin/aspirin, konjuge linoleik asit (CLA)-kafein-krom pikolinat, ananas-papaya, ananas- dandelion, kolin-inositol gibi].

Bu çalışmada, anne adaylarının veya emziren annelerin kullandıkları ve toksikolojik açıdan önemli sonuçlar doğurabilecek anti obezitik bitkisel preparatlar ve gıda destekleyicilerinden söz edilecektir.

GEBELİKTE/LAKTASYONDA ANTI OBEZİTİK BİTKİSEL PREPARATLAR

KAFEİN

Kafein, “Coffea” türlerinin çekirdeklerinde bulunan ve bitkinin kendini koruması amacıyla ürettiği bir psikoaktif ksantin alkaloiddir. Uyku halini ve sersemliği önleyen, uyanıklık veren bir santral sinir sistemi (SSS) stimülanıdır. Zayıflama preparatlarının içinde bulunmasının ana nedeni olarak -bu etkisi tartışmalı olmakla birlikte- metabolik stimülan olması ve diüretik etkisi gösterilmektedir.⁷

Kafein, vücuda alındığından itibaren 45 dakika içinde mide ve ince bağırsaklardan hızla emilimi takiben vücutta tüm dokulara dağılır ve birinci derece kinetiği ile elimine olur. Kafeinin yarı ömrü genelde 0.5-2 saattir; ama bu süre yaşa, karaciğer fonksiyonlarına, gebelik gibi farklı fizyolojik durumlara, diğer ilaçların vücuda alınmış olmasına ve kişinin metabolize edici enzim miktar ve aktivitesine göre oldukça değişken olabilir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda kafeinin yarı ömrü 5-10 saate, gebe kadınlarda 9-11 saate kadar uzayabilmektedir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda yarı ömür erişkinlerden daha uzundur; 30 saate kadar uzayabilir. Sigara gibi bazı faktörler ise kafeinin yarı ömrünü kısaltabilir.⁸

Kafein, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA)’nin gebelik kategorisine göre B sınıfında yer almaktadır. Gestasyon boyunca orta doz kafein alımı herhangi bir olumsuz etkiye neden olmazken, yüksek doz kafein alımının (> 300 mg/gün, > 7 fincan kahve) doz-bağımlı bir şekilde bebeğin vücut ağırlığını azalttığı bildirilmektedir. Gebelik boyunca yüksek doz maternal kafein tüketiminin hem sıçanlarda hem de insanlarda fetusun hematolojik

parametrelerini etkilediği, kemirgenlerde bebek doğduktan sonra ise uyku, lokomasyon, öğrenme, duygulanım ve anksiyete problemlerine yol açtığı bildirilmiştir. Ancak kafeinin insanlarda doğum sonrası etkisinin tam olarak belirlenebilmesi için daha çok araştırma yapılmasına gereksinim vardır.⁹

Kafein için kemirgenlerde gelişimsel etki gözlenmeyen düzey [no observed effect level (NOEL)] değeri 30 mg/kg/gün, teratojenik değeri 8100 mg/kg/gün, reproduktif toksisite için ise 80-120 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.¹⁰

Kafeinin fare embriyolarının gelişimini doz-bağımlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.¹¹ Yüksek doz kafeinin fare fetuslarında kol-bacak redüksiyon defektleri ve yarık damağa neden olduğu belirtilmektedir.¹² Diğer taraftan, kafeinin sıçanlarda intrauterin büyüme geriliğine ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu ve beyin biyokimyasını değiştirdiği belirlenmiştir. Ancak kafeinin bu etkiye insanlarda majör ısı şoku proteinleri [Heat shock protein (HSP)]'nin sentezini etkilemeden neden olduğu bildirilmektedir.¹³ Görüldüğü üzere birçok hayvan çalışmasının sonucunda kafeinin doğum kusurlarına, erken doğuma ve düşük doğum ağırlığına neden olabileceği belirlenmiştir.

Kafeinin insanlar üzerindeki embriyotoksitesini ve teratojenik etkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü tarafından 431 kadın üzerinde annenin yaşı, kusma oranı, içilen sigara ve tüketilen alkol miktarının ayarlanarak yapıldığı bir çalışmada, günlük 300 mg'a kadar tüketilen kafeinin gebelikte düşükler dahil herhangi bir ters etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.¹⁴

Watkinson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, günlük 300 mg'ın üzerinde kafein tüketen annelerin bebeklerinin baş çevrelerinin, 300 mg'ın altında kafein tüketen annelere göre 1.1 cm daha kısa olduğu bildirilmiştir (33.5 cm'e karşı 34.6 cm). Yine aynı çalışmada, yüksek oranda kafein tüketen annelerin bebeklerinin doğum ağırlıklarının düşük oranda kafein tüketenlere oranla yaklaşık 400 g daha az olduğu belirlenmiştir (3537 g'a karşılık 3158 g).¹⁵ Diğer taraftan, İsveç'te 953 kadın üzerinde ya-

pılan bir çalışmada ise, maternal kafein tüketiminin fetal büyümeyi, doğum ağırlığını ve gestasyonel yaşı etkilemediği sonucuna varılmıştır.¹⁶

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 487 kadın üzerinde yapılan bir diğer çalışmada kafeinin metaboliti olan paraksantin serum konsantrasyonları ile spontan düşükler arasındaki ilişki incelenmiş ve serum paraksantin konsantrasyonları yüksek olan kadınların (752 ng/mL) düşük olanlara oranla (583 ng/mL) daha fazla düşük yaptıkları bildirilmiştir (p< 0.001). Çalışmanın sonucunda serum paraksantin konsantrasyonları normalin çok üzerinde olan kadınlarda düşük görüldüğü ve orta düzeylerde kafein tüketiminin düşüğe yol açmadığı belirtilmektedir.¹⁷

"Orta" doz kafeinin (150-300 mg/gün) gebeliğe olumsuz etkisinin olmadığı belirtilse de, uzmanlar tarafından gebelerin kafein tüketmemeleri gerektiği bildirilmektedir.¹⁸ Kafeinin plasentadan bebeğe kolaylıkla geçebildiği, fetusun ilaç metabolize edici sistemleri yeteri kadar gelişmiş olmadığı için kafeinin fetusun kanında daha uzun süre yüksek oranlarda kalabildiği belirtilmektedir (t_{1/2}=100 saate kadar uzayabilir).¹⁹ Teratoloji Enformasyon Uzmanları Organizasyonu'nun 2001 yılı raporuna göre, yüksek oranda kafein fetusta erişkinlerde gösterdiği etkinin benzerini gösterir. Anne adayının > 500 mg/gün'ün üzerinde kafein alması bebekte kalp atım hızını ve solunum hızını artırır, tremorlara ve bebeğin doğumdan sonraki günlerde daha az uyumasına neden olur.²⁰ Kafeinin özellikle son trimesterde yarı ömrü uzamaktadır.⁹

Kafein metabolitlerinin anne sütüne geçtiği bildirilmektedir.²¹ Ancak anne sütüne geçen metilksantin miktarı hakkında araştırmacılar bir uzlaşmaya varamamışlardır. Kafein anne sütünün bileşimini değiştirmemektedir ve süt üretimini artırmaktadır.⁹ Ancak anneler, özellikle yenidoğan bebekte oluşabilecek uyku problemlerin, dikkate alarak yüksek dozda kafein tüketmemelidir.²² Kafein genelde zayıflama preparatları içinde 200 mg/kapsül olarak bulunur ve ilacın günde 3 kez alınması önerilir. Bu derecede yüksek doz kafeinin bebeğe olumsuz etkileri dikkate alınarak gebelikte ve laktasyonda kullanılmaması gerekmektedir.

EFEDRİN

Efedrin, *Ephedra sinica*'dan elde edilen ve bitkinin toplam alkaloid içeriğinin (%1-3) %40-90'ını oluşturan bir alkaloiddir ve Schedule IV (ABD'de satışına izin verilmiş olan, ancak düşük de olsa suistimal edilme potansiyeline, psikolojik ve fizyolojik bağımlılık oluşturma özelliğine sahip ilaçlar) bir madde olarak sınıflandırılmaktadır.^{23,24} Efedrin ve türevlerinin hem stimülan hem de termojenik etkileri bulunmaktadır. Termojenik etkileri nedeni ile metabolizma hızını artırır ve bu da vücut ısısının artmasına neden olur. SSS'yi stimüle eder, kalp hızını artırır, vazokonstriksiyon oluşturur; ayrıca bronşları açarak solunumun daha kolay hale gelmesini sağlar.²⁵

Efedrin ve türevleri, termojenik ve stimülan etkilerinden dolayı zayıflama preparatlarında kullanılmaktadır. Ayrıca aspirin ve/veya kafein ile kombine halde kullanıldığı preparatlar da mevcuttur. Kısa süreli kilo kaybı sağladığı bilinmekle birlikte, bu etkinin devamlı olup olmadığına dair bir bilgi yoktur.²⁶ Efedrin/kafein kombinasyonlarının gebelikte kullanımında ortaya çıkabilecek etkilerle ilgili veri mevcut değildir. Efedrin/kafein kombinasyonlarının ciddi yan etkileri (hipertansiyon, ciddi kardiyotoksik etkiler, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, uykusuzluk, ajitasyon, parestezi, bulantı, ağız kuruluğu, bayılma, palpasyon, ishal, konstipasyon) mevcuttur.^{27,28} Bu nedenle gebelik ve laktasyonda kullanımları önerilmez.²⁹

Efedrin, FDA'nın gebelik kategorisine göre C sınıfında yer alır. Gebelik ve laktasyonda kullanılmaması önerilmektedir.²² *Ephedra* alkaloidlerine maternal maruziyette fetusta oluşabilecek etkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Efedrinin plasentayı geçtiği bildirilmekte, psödoefedrine maternal maruziyet ile fetal kalp hızının arttığı ve aynı etkinin efedrin için de söz konusu olduğu belirtilmektedir.³⁰ Psödoefedrinin bir abdominal duvar anomalisi olan gastroşizis oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir.³¹ Ayrıca spinal ve epidural anestezi de maternal hipotansiyonu önlemek için intramusküler efedrin enjeksiyonunun fetal kalp hızını artırdığı ve atımlar arası fark oluşturduğu belirtilmiştir.²⁹ Efedrinin uterusun kontraksiyonunu artırdığı belirtilmektedir. Uterus kontraksiyonunun

artması ise düşük veya prematüre doğumlara neden olabilir.³² Bazı hayvan çalışmalarında ise gebelikte efedrin kullanımının potansiyel teratojenik etkiler yaratabileceği bildirilmektedir.^{33,34} Emzirme döneminde ise anne sütünden geçen efedrinin bebek üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir; dekonjestan olarak d-izofedrin alan emziren bir annenin bebeğinde istenmeyen etkilerin (uykusuzluk, iritabilite, huzursuzluk) gözlemlendiği bildirilmiştir ve efedrinin de benzer etkiler gösterebileceği belirtilmektedir.³⁵

KAVA (PIPER METHYSTICUM)

Kava, Batı Pasifik'te çok tüketilen bir bitkidir ve hem bitki hem de bundan yapılan içecek aynı isimle adlandırılmıştır. Kava ekstraktı en az 15 adet kavalakton içermektedir.³⁶ En önemli özelliği psikoaktif oluşudur, beyinde GABA-A reseptörleriyle etkileşir ve benzodiazepinlere benzeyen etkileri bu şekilde açıklanabilmektedir. Kavalaktonlar, beyinde voltaj-bağımlı iyon kanallarını etkileyerek nöronal eksitasyonu etkiler ve böylece kas gevşetici, anksiyolitik ve antikonvulsiv etkiler oluşturur.³⁷ Kavanın iştahı azaltarak aşırı yemek yemeyi önlediği belirtilmekle birlikte, bunu destekleyen bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır.³⁸ Gebelikte kavanın kullanımı kontrendikedir.²² Uterus hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, kavanın uterus kaslarının kontraktilesini azalttığı bulunmuştur. Bu nedenle gebelikte kava kullanımının düşüklere neden olabileceği düşünülebilir.³⁹ Kavanın anne sütüne geçip geçmediği de bilinmemektedir. Ancak SSS üzerine potansiyel etkileri göz önüne alındığında laktasyonda da kullanımı sakıncalı olabilir.⁴⁰

GUAR GUM

Cyamopsis Tetragonolobus (Indian cluster bean) bitkisinin endospermilerine "guar gum veya guaran" adı verilir. Ana içeriği galaktomannan yapısındadır. Suyu atıldığında noniyonik ve hidrokoloidaldir.^{22,41} Guar Gum suda çözünen lif yapısında olması nedeniyle laksatif özellik gösterir. Bağırsaktaki hacmi artırır ve böylece dışkıının atılımını hızlandırır. Normal bağırsak hareketlerinin sağlanması ve konstipasyonun önlenmesinde etkindir. Ayrıca, kronik fonksiyonel bağırsak hastalıklarında (divertikülöz,

Crohn hastalığı, kolit, irritable bağırsak hastalığı) kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, guar gum'ın yüksek çözünür lif içeriğinden dolayı kolesterol düzeylerini düşürdüğü de belirlenmiştir.²⁶

Guar Gum, zayıflama amacıyla ve diyabetik diyetlerde de kullanılmaktadır. Lif içeriğinden ve sindirilemeyen bir madde olmasından dolayı tokluk verici bir his yaratır; ayrıca yemeğin sindirilmesini geciktirir ve glisemik indeksini düşürür. Guar Gum'ın diyetsel glukoz toleransını düzelttiği ve gastrointestinal kanalda glukozu bağlayarak absorpsiyonu azalttığı için diyabetik bireylerde yararlı olabileceği belirtilmiştir; fakat bu etkisi ani kan glukozu düşüşlerine de neden olabileceği için diyabet hastalarının guar gum kullanması risklidir. Ayrıca termojenik özelliği vardır. 1980'li yılların sonlarında OTC zayıflama preparatı olarak ABD'de satışa sunulmuş ve çok fazla satışı olmuştur. Guar Gum'ın az miktarda su ile alınması özeftageal bloka- ja neden olduğu için FDA tarafından ABD'de kullanımını yasaklanmıştır.²⁶

İnsülin-bağımlı 12 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, guar gum'ın diyabet kontrolü üzerine etkisi incelenmiş; ancak olumlu bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.⁴² Gebelik ve laktasyonda önerilmemektedir.²²

SENNA

Senna türlerinin etken maddeleri antrakinin türevleri ve bunların glukozidleridir. Bu maddeler püratif etkilidir. Etkilerini bağırsağın alt kısımlarında gösterir ve kolonun peristaltik hareketlerini artırarak etki ederler. Senna türleri diyet için kullanılan gıda destekleyicilerine püratif etkileri nedeni ile eklenirler.⁴³ Gebelikte kullanılmamalıdır.²²

Senna doğum sonrası konstipasyonun önlenmesi için kullanılmaktadır ve oldukça etkindir. Taşdığı antrakinin laksatiflerin anne sütüne geçmesine dair literatürde çelişkili bilgiler bulunmasına karşın, birçok araştırmacı senna antrakininlerinin anne sütüne geçmediğini belirtmektedir. Senna antrakininlerinin oldukça düşük bir miktarı anne sütüne geçse bile, bu miktarın anne sütü alan bebeğin bağırsak hareketlerini etkilemediği belirtilmektedir. Emziren 100 anne üzerinde

yapılan bir çalışmada, 50 anneye senna granül halinde verilmiş ve bebeklerin bağırsak hareketleri izlenmiştir. Senna kullanan annelerin bebeklerinin bağırsak hareketlerinde kontrol grubuna göre önemli bir fark saptanamamıştır.⁴⁴ Ancak bu konuda çok az sayıda çalışma olması ve kontrollü çalışmaların eksikliği nedeni ile sennanın laktasyonda kullanımını önerilmemektedir.

SALISİN

Salisin *Salix alba* (Beyaz Söğüt)'dan elde edilen, ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiinflamatuvar etkileri olan bir maddedir. Salisin tek başına kilo vermeyi sağlamaz. Bitkisel zayıflama preparatlarına eklenmesinin nedeni, diğer bazı termojenik özellikteki bitkilerle beraber termojenesizin artmasına katkısı olmasıdır.^{45,46}

Salisinin kimyasal yapısı ve etkisi aspirine benzemektedir ve aspirinin FDA'ya göre gebelik kategorisi C'dir. Salisilatların özellikle son trimesterde kullanımları önerilmemektedir.⁴⁷ İlk trimesterde kullanımının fetusta gastroşiz oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir.³⁰ Salisilatların, özellikle ana bileşiklerin embriyoletaliteye ve fetusta malformasyonlara yol açabileceği rapor edilmiştir.⁴⁸ Metil salisilatın hamsterlarda nöral tüp füzyonunu önlediği bildirilmiştir.⁴⁹ Metil salisilat uygulanan gebe tavşanların fetuslarının karaciğer ağırlığının azaldığı ve bu fetuslarda büyümede retardasyon görüldüğü bildirilmiştir.⁵⁰ Salisilatların ototoksikite potansiyellerinin de olduğu belirtilmektedir.⁵¹ Düzenli olarak salisilat kullanması gereken 144 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, bebeklerin kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde düşük doğum ağırlığına sahip olduğu, birçoğunun kordon kanlarındaki salisilat düzeylerinin yüksek bulunduğu, perinatal mortalitenin arttığı; ancak bebeklerde kanama ve hipoglisemi görülmediği, konjenital malformasyonların belirgin olarak artmadığı bildirilmiştir.⁵² Laktasyon döneminde salisilat kullanımı Reye sendromu benzeri etkilere ve bebeklerin derilerinde kızarıklıklara neden olabileceği için önerilmemektedir.²² Ayrıca 650 mg dozda aspirinin ilk veya ikinci trimesterde kürtaj yapılması gereken kadınlarda kanama zamanını uzattığı bildirilmektedir.⁵³

YARROW

Achilla millefolium'un çiçekleri ve toprak üstü kısımları medisinale olarak kullanılır. Ayrıca halk arasında diüretik olarak, varis, kanama ve konvülsiyonlara karşı kullanılmaktadır.

Bitkinin iştah kaybına da yol açtığı bildirilmiştir ve hem anorektik etkisinden hem de diüretik özelliğinden dolayı bitkisel zayıflama preparatlarının içinde bulunmaktadır. Yarrow'un üreme sistemi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada hem erkek hem de dişi sıçanlar üzerinde çalışılmış, bitkinin yapraklarından elde edilen ekstrenin erkek sıçanlarda vücut ağırlığını, testis, epididimis, prostat ve seminal sıvı ağırlığını etkilemediği; ayrıca günlük sperm üretimini, sperm sayısını ve sperm transit hızını da etkilemediği; ancak anormal sperm yüzdesini anlamlı bir şekilde artırdığı bulunmuştur. Ayrıca, ekstrenin anti östrojenik etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Dişi sıçanlarda ise tek başına yarrow ekstresinin uygulanması uterus ağırlığını değiştirmemiştir. Araştırmacılar yarrow'un üreme sistemi üzerine toksik etkisinin olmadığını, ancak bu etkiyi insana uyarlarken dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadırlar.⁵⁴

Gebe sıçanlara yüksek doz yarrow ekstresi verilerek yapılan bir çalışmada, yarrow ekstresinin istatistiksel olarak önemli olmayan pre- ve post-implantasyon kaybı oluşturduğu; ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı olarak plasental ağırlığı artırdığı, fetal ağırlığı düşürdüğü belirlenmiştir. Yarrow uygulaması herhangi bir iskelet anomalisine neden olmamış ve eksternal malformasyon riskini artırmamıştır. Ancak araştırmacılar yarrow'un düşük doğum ağırlığına neden olmasından dolayı gebelikte kullanılmamasını önermişlerdir.⁵³ Gebelikte ve laktasyonda kullanılması risk oluşturabilir.²²

UVA URSI

Arctostaphylos uva-ursi bir çeşit çilek yapısında, "ayı çileği" de denilen bir bitkidir. Bitki arbutin glukozidini içermektedir ve arbutinin idrar yolu enfeksiyonlarında (sistit, ürolitiazis) antimikrobiyal ve diüretik özellikleri vardır. Uva ursi zayıflama preparatlarına diüretik özelliğinden dolayı

eklenmektedir. Uva ursi gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.²²

FENNEL (FOENICULUM VULGARE MILL.) VE FENNEL ÇAY İNFÜZYONLARI

Fennel çay infüzyonları, papatya (*Matricaria recutita*, *German chamomile*) ve Melissa (*Melissa officinalis*) gibi çaylar mide gazlarını önleyici ve spazmolitik etkileri nedeni ile bebeklerde laktagöz ve infantil kolik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca fennel çayları doğumu kolaylaştırmak ve emziren annelerde sütü artırmak amacıyla da kullanılmaktadır.

Fennel çaylarının zayıflama preparatlarının içinde eklenmelerinin nedeni diüretik etkileridir. Fennel anetol adlı bir madde içermektedir ve anetol toksik etkileri olan ve yüksek oranda alındığında iritasyon etkisi gösterebilen aromatik bir bileşiktir. Anetol parametoksiamfetamin(PMA)'in, (Ecstasy'nin etken maddesi) öncül maddesidir. Fennel tohumları aynı zamanda fitoöstrojen olarak etki gösteren anetol polimerleri (dianetol ve fitoanetol) içerir.⁵⁵ Ayrıca fennelden elde edilen esansiyel yağın (FEO) dişi Wistar sıçanlardan alınan uteruslarda ektopik uterus motilitesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, FEO'nun PGE₂ tarafından indüklenen uterus kontraksiyonunu azalttığı, oksitosin tarafından indüklenen kontraktiletiye ise etkilemediği bulunmuştur.⁵⁶ Bu durum, FEO'nun uterus kontraktilesini azalttığı yönündeki etkisine işaret etmektedir. Aynı araştırmacılar tarafından FEO'nun sıçan embriyo ekstremita taslağı kültürleri üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise fetal gelişimi etkilediği ve ekstremita taslaklarının farklılaşmasında bir redüksiyona neden olduğu belirlenmiştir.⁵⁷ Bu etkilerin dışında, bitkinin anetol içeriğinden dolayı nörotoksisite görülebilme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.⁵⁸ Bu nedenlerden dolayı içinde fennel bulunan zayıflama preparatlarının gebelik ve laktasyonda anti obezite olarak kullanılmalarında dikkatli olmak gerekmektedir.

PSYLLIUM HUSK (ISPAGHULA)

Psyllium, Plantago ailesinin çeşitli üyeleri için kullanılan genel bir addir. *Plantago psyllium* ve *Plantago ovata*, Avrupa ülkeleri, Rusya, Pakistan ve

Hindistan'da sıkça ticari olarak üretilir. Bu bitkilerin tohumları mukilaj özelliğine sahiptir. Mukilaj toplam tohum ağırlığının > %25'ini oluşturur. Psyllium çekirdek mukilajına "husk" da denilir. Mukilaj hidrofiliktir, 10 katına kadar suyu bağlar ve absorbe eder. Suyu absorbe eden mukilaj berrak, renksiz bir jele dönüşür. Psyllium mukilajı oral olarak alınınca, vücuttaki fazla suyu absorbe, normal bağırsak hareketlerini de stimüle eder. Mukilaj genelde laksatif olarak kullanılsa da, asıl olan diyetle lif olarak eklenmesidir. Psyllium alımı yağ alımını azaltacağı ve tokluk hissi vereceği için zayıflamaya yardımcı olur.⁵⁹

Psylliuma ilgi yüksek lif içerikli diyetlerin içine eklenmesiyle artmıştır. Bu diyetlerdeki Psyllium'un kolesterolü düşürücü etkisi olduğu da iddia edilmektedir. Kan glukozunu düşürücü etkisinin de olduğu bazı araştırmalarda belirtilmiştir.^{60,61}

Psyllium içeren laksatifler FDA'nın gebelik kategorisi'ne göre C sınıfında yer alır.⁶² Gebelikte konstipasyon şikâyeti olup Psyllium kullanan annelerin bebeklerinde herhangi bir yan etki görülmemiştir; ancak Psyllium'un güvenli kullanımı için hayvan ve insan çalışmalarına gereksinim olduğu bildirilmektedir.⁶³

HİDROKSİSİTRİK ASİT

Garcinia cambogia Endonezya ve Hindistan'da yetişen ve Magnoliopsida ailesine ait *Garcinia* cinsinin subtropikal türü olan bir bitkidir. Endonezya dışında Güneydoğu Asya'da Orta ve Batı Afrika'da yetişmektedir. Sarımsı, kabak şeklinde bir meyvesi vardır. Hint tıbbında kabuk ve ekstraktı romatizma, ödem, gecikmiş menstrüasyon, konstipasyon ve bağırsak parazitlerinde baharat şeklinde kullanılmaktadır.^{22,64} Meyvelerinin etli kısmı ve kabuğunda bulunan aktif bir bileşik hidroksisitrik asit (HCA)'in 1965 yılında keşfedilmesiyle çeşitli iştah kesici ve enerji ürünlerinin içine eklenmeye başlanmıştır. HCA glukozdan yağ asidi sentezinin ilk ekstramitokondriyal basamağında sitrat liyazı inhibe eder. Ayrıca kalori alınmasını düşürerek kilo kaybını sağlar. Bunun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir.^{26,65} Gebelik ve laktasyonda HCA kullanımı ile ilgili yeteri kadar bilimsel veri yoktur.

YOHİMBİN

Pausinystalia yohimbe etken madde olarak yohimbin alkaloidini içeren Rubiaceae ailesine ait bir bitkidir. Bitkinin ağaç kabuklarından yohimbin elde edilir. Yohimbinin erkeklerde impotensi önlemek için kullanımı söz konusudur. Ayrıca serotonin gerilim inhibitörlerinin seksüel yan etkilerini önlemede, kadınlarda hiposeksüel bozukluklarda, otonomik yetmezlikte kan basıncını artırıcı olarak, kserostomiada ve noradrenerjik aktivitenin incelenmesinde kullanılır. Zayıflama preparatlarına da eklenmektedir. Yohimbin bir α_2 -adrenoreseptör (α_2 -AR) antagonistidir, noradrenalin salınımını artırır ve hiperadrenerjik durumu indükler. α_2 -AR'ler adipoz dokuda da bulunmakta ve lipolizi inhibe etmektedirler. Yohimbin bu reseptörlerin antagonisti olduğu için lipolizi indükler; kanda yağ asidi ve gliserol düzeylerini yükseltir, özellikle kalori kısıtlamasıyla beraber uygulandığında kilo kaybına yardımcı olduğu düşünülmektedir.^{22,66}

Yohimbinin reproduktif, sitolojik ve biyokimyasal toksisitesinin incelendiği bir çalışmada, yohimbin uygulamasının kromozomal aberasyonlara neden olduğu, erkek farelerde sperm morfolojisini bozduğu, sperm sayısını ve motilitesini azalttığı belirtilmiştir. Erkek hayvanlarda görülen bu bozukluklar dişi hayvanların gebe kalmasını önlemiş veya pre implantasyon döneminde kayıplara yol açmıştır. Ayrıca embriyolarda anöploidi belirlenmiş ve bu da implantasyon öncesi embriyo kayıplarını artırmıştır. Bu bozuklukların altında yatan neden olarak ise yohimbinin antioksidan depleksiyonuna neden olması gösterilmiştir.⁶⁷ Gebelikte kullanımı uterus kaslarını gevşetme özelliği nedeniyle kontrendikedir. Ani çocuk ölümlerine neden olduğu, bu nedenle laktasyonda da kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir.⁶⁶

5-HİDROKSİTRİPTOFAN

Griffonia simplicifolia (*Bandeiraea simplicifolia* Benth.) Fabaceae ailesinden, yüksek oranda 5-hidroksitriptofan (5-HTP) içeren bir bitkidir. 5-HTP, doğal olarak bulunan bir aminoasittir, serotoninin (5-HT, hidroksitriptamin) öncül maddesidir ve triptofan metabolizmasında bir ara üründür. 5-HTP, vitamin B₆ varlığında 5-HT'ye aromatik-L-

amino asit dekarboksilaz ile dönüşür. 5-HT miktarının artması ile depresyon önlenir ve iştah azalır. 5-HTP ABD ve diğer birçok ülkede antidepresan, iştah baskılayıcı ve uyku problemlerinin giderilmesine yardımcı olarak kullanılır. Ayrıca baş ağrısını önlemek için profilaktik olarak ve fibromiyaljide kullanımı bulunmaktadır. Obez ve diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda, 5-HTP suplementasyonunun doyumluk hissi vererek yağ ve karbonhidrat alımını azalttığı belirlenmiştir. Sadece obez olan hastalarda ise 5-HTP alımının yiyecek tüketimini azalttığı ve kilo kaybı sağladığı bildirilmektedir.^{68,69} 5-HTP teorik olarak "serotonin sendromu"na neden olabilir. 5-HTP'nin günlük 50-100 mg alınması önerilmekte, etkinliğinin artması için aç karnına ve yatmadan önce alınması gerektiği bildirilmektedir.⁷⁰

5-HTP'nin neonatal sıçanların lokomotor aktivitesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 5-HTP'nin hayatın ilk 10-15. günlerinde lokomotor aktiviteyi artırırken, 15-20. günlerden itibaren düşürdüğü bildirilmiştir.⁷¹

Preeklampatik olan kadınların serotonin düzeyleri yüksektir ve bu da serotoninin anormal gebelik oluşumunda rolü olduğunu göstermektedir. Serotoninin gebelikte hacim artışı önleyerek fetal büyüme kısıtlamasına neden olduğu hipotezine dayanarak, gebe ve gebe olmayan sıçanlara 5-HTP uygulanmış (100 mg/kg i.p.), bu uygulamanın gebe sıçanlarda plazma hacmini düşürdüğü, kreatinin klerensini azalttığı, serum kreatinin ve üriner protein atılımını düşürdüğü belirlenirken, gebe olmayan sıçanlarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, fetal ve plasental ağırlıkların azaldığı belirlenmiştir. Hem gebe hem de gebe olmayan sıçanlarda renal morfolojik değişimler gözlenmiştir. Sonuç olarak, 5-HTP uygulamasının gebe sıçanlarda 5-HT(2) reseptörleri aracılıklı plazma hacim artışı kısıtladığı ve fetal büyümeyi geciktirerek etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkilerin hem plasental hem de renal düzeylerde vasküler direncin artması nedeni ile ortaya çıktığı belirtilmiştir.⁷¹

5-HTP kullanımının gerek fetusta ve çocukta lokomotor aktiviteyi etkilemesi, gerek preeklampsiye neden olabilmesi ve gerekse fetal büyüme kısıtlamasına yol açabilmesi açısından gebelikte ve laktasyonda kullanımının riskli olabileceği belirtilmektedir.⁷²

ELMA ŞIRASI SİRKEŞİ (APPLE CIDER VINEGAR)

Apple cider vinegar, elma şirasından elde edilen, sıvı halde kahverengi-sarımsı renkte olan bir tür sirkedir. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, sirkenin gastrik boşalma zamanını uzattığı, postprandiyal kan glukoz ve insülin düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir. Apple cider son yıllarda oldukça popüler bir hale gelmiştir. Ancak sıvı iken boğaza kostik özellik gösterebilir; sıvı halde ya balla ya da meyva suyuyla dilüe edilerek içilmesi önerilmektedir. Kimyasal yanıkları önlemek için tablet haline getirilmiştir.⁷³ Sirkenin içinde bulunan asetik asidin disakkaridaz aktivitesini düşürdüğü, iskelet kaslarında glukoz 6-fosfataz aktivitesini artırdığı, glisemik indeksi düşürdüğü ve vücuttaki asetik asit miktarının doğrudan doyumluk hissini etkilediği belirtilmektedir. Sirkenin antidiyabetik etkinliğinin daha ileri araştırmalarla incelenmesi gerektiği bildirilmektedir.⁷⁴ Sirkenin askarboz ve metformin benzeri fizyolojik etkilerinin olduğu ve insülin direnci veya Tip 2 diyabeti olan kişilerde karşı postprandiyal insülin sensitivitesini artırdığı belirlenmiştir.⁷⁵ Yapılan bir araştırmada, Apple cider vinegar tabletlerinin etiketinde yazan büyüklüğü, pH'sı ve asit içeriği ile analiz sonrası tespit edilen miktarları arasında büyük farklar olduğu belirtilmiş ve özefageal hasara neden olabileceği bildirilmiştir.⁷³ Apple cider vinegar tabletlerinin gebelik ve laktasyonda kullanımıyla ilgili bilimsel veriler bulunmamaktadır.

BROMELAIN (PINEAPPLE FRUIT, ANANAS COMOSUS)

Ananas Güney Amerika'da sıklıkla yetiştirilen çoklu meyveler taşıyan bir bitkidir, bromelain adı verilen bir proteolitik enzim içermektedir. Bu enzim, proteinleri yıkımlar. Bu nedenle ananas suyunun etlerin yumuşatılmasında ve marine edilmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Bromelainin anti inflamatuvar özelliklerinin de olduğu, ayrıca bromelain gibi proteinazların midede pepsinin etkisini de artırdığı bildirilmektedir.⁷⁶ Ancak ananasın protein metabolizma bozukluklarında (örneğin; Ehlers-Danlos sendromu) tüketilmemesi

gerektiği vurgulanmaktadır. Ananasta bulunan proteinazın (bromelain) ve papayada bulunan proteinazların (papain ve şimopapain) kilo verilmesine yardımcı olduğu, ayrıca selülit problemini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir. Papayadaki proteinazların uterin kontraksiyonlarını artırdığı ve oksitoksik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bir proteinaz olan bromelainin de benzer etkileri olabilir.⁷⁷ Ananas tabletlerinin gebelik ve laktasyon dönemindeki etkilerine ilişkin bilimsel veri yoktur.

Gebelik ve laktasyon döneminde obezite tedavisinde bitkisel preparatların kullanımının toksikolojik değerlendirilmesi Tablo 1’de görülmektedir.

GEBELİKTE/LAKTASYONDA ANTİ OBEZİTİK GIDA DESTEKLEYİCİLERİ KROM PİKOLİNAT

Son yıllarda ilgi odağı haline gelen kromun 1957 yılında glukoz tolerans faktörü (GTF)’nün bir bileşeni olduğu bulunmuştur. GTF, insülinin fonksiyo-

TABLO 1: Gebelik ve laktasyon döneminde obezite tedavisinde bitkisel preparatların kullanımının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi.

Bitkisel Ürün	Gebelikte		
	FDA sınıflaması	Gebelikte kullanımı	Laktasyonda kullanımı
Kafein	B	Yüksek dozlarda kullanılması önerilmez.	Anne sütüne geçer. Yüksek dozlarda bebeklerde uyku problemleri oluşturabilir.
Efedrin	C	Gebelikte kullanılmaması önerilir.	Anne sütüne geçer. Yüksek dozlarda bebeklerde uykusuzluk, iritabilite, huzursuzluk yaratabilir.
Kava	-	Gebelikte kullanılmaması önerilir.	Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.
Guar Gum	-	Gebelikte kullanılmaması önerilir.	Laktasyonda kontrendikedir.
Senna	-	Sennanın pürгатif özelliği vardır. Bu nedenle gebelikte kullanılmamalıdır.	Birçok araştırmacı senna antrakinonlarının anne sütüne geçmediğini belirtmektedir. Senna antrakinonlarının oldukça düşük bir miktarı anne sütüne geçse bile, bu miktarın anne sütü alan bebeğin bağırsak hareketlerini etkilemediği belirtilmektedir.
Salisin	- (Ancak kimyasal yapı benzerliği olan aspirinin FDA sınıflaması C’dir).	Özellikle ana salisilat bileşiklerin embriyo kayıplarına ve fetusta malformasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca salisilatların otoksite potansiyelleri vardır.	Salisinin laktasyonda kullanımı ve anne sütüne geçişi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır; ancak laktasyon döneminde salisilat kullanımı Reye sendromu benzeri etkilere ve bebeklerin derilerinde kızarıklıklara neden olabileceği için önerilmemektedir.
Yarrow	-	Düşük doğum ağırlığına neden olabileceğinden risk oluşturabilir.	Anne sütüne geçip geçmediği de bilinmemektedir.
Uva ursi	-	İçerdiği glukozidlerden dolayı gebelikte kullanılmamalıdır.	İçerdiği glukozidlerden dolayı laktasyonda kullanılmamalıdır.
Fennel	-	Her ne kadar fennel infüzyonları bebeklerde mide gazlarını önleyici ve spazmolitik etkileri nedeni ile kullanılıyorsa da, Fennel’in gebelikte kullanılması gerek uterus kontraktilesini azaltması gerekse nörotoksik bir madde olan anetol içermesi nedeni ile önerilmez.	Fennel infüzyonları her ne kadar bebeklerde kolik gibi durumlarda kullanılsa da, anetol içermesi nedeni ile laktasyonda kullanılması önerilmez.
Psyllium	C	Gebelikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.	Laktasyonda kullanımında dikkatli olunmalıdır.
Hidroksisitrik asit	-	Gebelikte kullanımıyla ilgili herhangi bir çalışma yoktur.	Laktasyonda kullanımıyla ilgili herhangi bir çalışma yoktur.
Yohimbin	-	Gebelikte kullanımı uterus kaslarını gevşetme özelliği nedeni ile kontrendikedir.	Anı çocuk ölümlerine neden olduğu, bu nedenle laktasyonda da kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir.
5-Hidroksitriptofan	-	5-HTP kullanımının gerek fetusta lokomotor aktiviteyi etkilemesi gerek preeklampsiye neden olabilmesi ve gerekse fetal büyüme kısıtlamasına yol açabilmesi açısından gebelikte kontrendike olduğu bildirilmektedir.	Çocuklarda lokomotor aktiviteyi etkilediği için laktasyonda kullanılması önerilmez.
Apple cider vinegar (Elma şırası sirkesi)	-	Gebelikte kullanımıyla ilgili bilimsel veriler bulunmamaktadır, bu nedenle kullanılmamalıdır.	Laktasyonda kullanımıyla ilgili bilimsel veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle laktasyonda kullanılmamalıdır.
Bromelain (Pineapple fruit, Ananas comosus)	-	Gebelikte kullanımlarına ilişkin bilimsel veri olmadığı için kullanılmaması önerilmektedir.	Laktasyonda kullanımlarına ilişkin bilimsel veri olmadığı için kullanılmaması önerilmektedir.

FDA: Food and Drug Administration.

nunu artırarak glukozun vücutta doğru kullanımını sağlar ve böylece karbonhidrat metabolizmasını regüle eder; trivalan bir krom molekülü (Cr+3), iki niyasin molekülü ve üç amino asitten oluşan (glisin, sistein, glutamik asit) bir moleküldür.⁷⁸ Krom pikolinat krom ve pikolinik asitten elde edilen kırmızı renkli bir kompleksdir ve krom eksikliğini önlemek veya tedavi etmek için kullanılır. Özellikle diyabetiklerde insülin direncinin azaltılması için yararlı olduğu belirtilmektedir. Bu etkisine bağlı olarak kilo vermede yardımcı olduğu iddia edilmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmından bu konuda olumlu sonuçlar alınırken, bazılarının ise krom pikolinatın insülin direncini önlemede herhangi bir yararının olmadığı, aksine diğer +3 değerlikteki krom türlerinden daha toksik olduğu, DNA hasarı yaptığı ve mutasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir. Krom pikolinatın toksisitesi ile ilgili çalışmalar yeterli değildir.^{79,80}

Krom pikolinatın "Chinese Hamster Over (CHO)" hücrelerinde klastojenik etkilerinin olduğu, CHO hücrelerinin hipoksantin fosforiboziltransferaz lokusunda mutajenik etkisinin bulunduğu belirtilmektedir.⁸¹ Fareler üzerinde gelişimsel toksisitesinin incelendiği bir çalışmada kromun, pikolinik asidin ve krom pikolinatın fetus üzerindeki etkileri araştırılmış ve krom pikolinatın kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde iskelet defektlere neden olduğu belirlenmiştir. Servikal kemiklerde çatallanmaya neden olduğu bildirilmiştir.⁸² Embriyotoksitesisi, mutajenik özelliği, reproduktif ve gelişimsel toksisitesi üzerine yeteri kadar çalışma olmadığı için gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Süte geçip geçmediği ve etkisinin ne olacağı bilinmemektedir. Krom pikolinat kan glukozunu ani olarak düşürebilir. Bu nedenle laktasyonda kullanılması bebek için risk oluşturabilir.

PİRUVAT

Pirüvik asidin karboksilat anyonu piruvat olarak adlandırılır. Piruvatın metabolizma hızını artırarak kilo verilmesini sağladığı düşünülmektedir.⁸³ Ancak bu konuda etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Diyet preparatlarına güçlü bir antioksidan olması nedeni ile eklenmektedir.⁸⁴

Klinik araştırmalar piruvat ve metabolitlerinin vücut ağırlığını etkilediğini göstermiştir. Sadece kalori kısıtlaması uygulanan obez kadınlara oranla kalori kısıtlaması ile birlikte piruvat verilen obez kadınların yaklaşık %30 daha fazla kilo verdikleri gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar, glukoz metabolitlerinin ve bunların türevlerinin kilo verme preparatlarına eklenmesi ile olumlu sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.⁸⁵

Piruvatın gebelikte ve laktasyonda zayıflama amacıyla kullanımına ilişkin bilimsel veri yoktur. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

İNOSİTOL

İnositol suplementasyonu ile insülin direncinin tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle zayıflama preparatlarının içine eklenmektedir.^{86,87} İnositolün 4 g'a kadar alınan dozlarının güvenli olduğu ve herhangi bir yan etkiye yol açmadığı belirtilmektedir.⁸⁸ Gebelik ve laktasyonda inositol alımı bebeğe faydalıdır ve bebeğin gelişimi boyunca yüksek inositol ihtiyacı olduğu bilinmektedir.⁸⁹ Ancak kilo vermek için yüksek doz inositol kullanımının gebelikte anne ve bebek üzerine etkileri bilinmediğinden, gebelik ve laktasyonda yüksek dozlarda kullanılmaması önerilmektedir.

KOLİN

Kolin, lipid metabolizmasında görev alması nedeniyle vücut yağını azaltan gıda destekleyicilerinin içine eklenir.⁹⁰ Ayrıca iştah kaybı oluşturduğu ve egzersizle beraber uygulandığında egzersiz esnasında oluşan oksidatif stresin önlenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir.⁹¹ Diğer taraftan, hafızanın güçlenmesini sağlar ve gebelikte fetusun hafızasının kuvvetli olması için gerekli miktarlarda alınmalıdır.^{92,93} Ancak kilo vermek için yüksek doz kolin kullanımının gebelikte anne ve bebek üzerine etkileri bilinmemektedir. Kolin gebelik ve laktasyonda yüksek dozlarda kullanılmaması önerilmektedir.

CHİTOSAN

Chitosan'ın bir yağ çekici olduğu belirtilmektedir. Sindirim sistemindeki yağ çekerek kişinin diyet

yapmasına gerek kalmadan kilo vermesini sağladığı; modifiye edilmemiş Chitosan'ın her gün diyetteki 30 kaloringin kullanılmasını önlediği ve modifiye edilmiş Chitosan'ın kendi ağırlığının 3-6 katı kadar yağ bağladığı iddia edilmektedir. Ayrıca Chitosan'ın viskoz diyet lifi olarak davranıp intestinal lümen bariyerini kalınlaştırdığı, safra asit bileşimini, nötral sterol atılımını ve ileal yağ sindirimini değiştirdiği ve gastrik boşalmayı geciktirdiği belirtilmektedir. Chitosan'ın tüm bu etkileri hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemekle birlikte, safra asidi bağlama kapasitesini ve gastrointestinal lümen viskozitesini artırarak bunları sağladığı düşünülmektedir. Chitosan'ın kolesterol düzeylerini düşürdüğü ve nötral steroidlerin atılımını artırdığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.⁹⁴ Bununla birlikte, vitamin ve mineral emilimini baskıladığı belirtilmektedir.⁹⁵ Bu nedenle gebelikte ve laktasyonda kullanılmamalıdır.

KOLESİSTOKİNİN (CCK)

(CCK), SSS'de yaygın olarak bulunan CCK reseptörlerini etkileyerek doyumluk hissinin oluşmasını sağlar. Ayrıca CCK uygulaması gastrik boşalma zamanını da etkileyerek iştahı baskılar.^{85,96,97} Gebelikte ve laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur, bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

KONJUGE LİNOLEİK ASİT

(CONJUGATED LINOLEIC ACID) (CLA)

CLA, linoleik asidin izomerlerinden oluşan bir yağ asidi ailesine genel olarak verilen bir addır. Geviş getiren hayvanların etlerinden ve süt ürünlerinden elde edilir.^{98,99} Yapısında bulunan çift bağlar nedeni ile "konjuge" adını almaktadır. CLA'nın hayvanlarda vücut yağ kitlesini azalttığı belirlenmiştir ve obez bireyler için de özellikle başta abdominal yağ olmak üzere bu durumun söz konusu olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, normal kiloda olup egzersiz yapan bireylerde de CLA vücut yağı-

nı azaltmaktadır.^{100,101} Beden yağ kitlesindeki azalma maksimum 3.4 g/gün dozla elde edilmiştir.¹⁰¹ Ancak CLA suplementasyonunun C-reaktif protein (CRP) düzeylerini de artırdığı, bu durumun CLA'nın oksidatif stresi artırmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ancak t10c12 CLA-izomerinin insülin direncini indüklediği; kompensatör bir mekanizma ile vitamin E düzeylerini artırdığı ve bunun da yağ asitleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyon ve oksidatif stres oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir.⁹⁸ Ancak bazı çalışmalarda ise CLA'nın glutasyon düzeylerini önemli miktarlarda artırarak hücreleri oksidatif hasardan koruduğu ve lipid peroksidasyona neden olmadığı belirtilmektedir.¹⁰² CLA'nın gebelikte ve laktasyon dönemindeki etkilerine ilişkin veri olmadığından, kullanımında dikkatli olunmalıdır.

KARNİTİN (L-KARNİTİN)

Karnitin, lizin ve metionin aminoasitlerinden karnitil ve böbrekte sentezlenen bir kuaterner amonyum bileşiğidir. Vücut yağının tüketimi ve atılımından sorumludur. Yağ asitlerinin sitozolden mitokondriye taşınmasında görevlidir. İnsanlardaki karnitin düzeyleri vücut bileşimi, cinsiyet ve diyetle doğrudan orantılıdır. Erkeklerde, kas kitlesi fazla olan kişilerde ve protein ağırlıklı beslenenlerde karnitin düzeyleri yüksektir. Karnitin mitokondriyal matrikse yağ asitlerinin uzun zincirli açıl gruplarını taşır ve bu gruplar sitrik asit siklusunda beta oksidasyonla asetata dönüşürken vücut için gerekli enerji elde edilir. Karnitinin atletik performansı artırdığı ve kilo verilmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir.^{103,104} Gebelikte ortaya çıkan karnitin eksikliğinin karnitin kullanılarak tedavi edilebildiği bilinmektedir.¹⁰⁵ Ancak gebelik ve laktasyonda kilo vermek amacıyla karnitin kullanımına dair bilimsel veri yoktur.

Gebelik ve laktasyon döneminde obezite tedavisinde gıda destekleyicilerinin kullanımının toksikolojik değerlendirilmesi Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 2: Gebelik ve laktasyon döneminde obezite tedavisinde gıda destekleyicilerinin kullanımının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi.

Gıda destekleyicisi	Gebelikte kullanımı	Laktasyonda kullanımı
Krom pikolinat	Embriyotoksitesi, mutajenik özelliği, reproduktif ve gelişimsel toksitesi üzerine yeterli kadar çalışma olmadığı için gebelikte kullanımı önerilmemektedir.	Süte geçip geçmediği ve etkisinin ne olacağı bilinmemektedir. Krom pikolinat kan glukozunu ani olarak düşürebilir. Bu nedenle laktasyonda kullanılması önerilmez.
Piruvat	Piruvatın gebelikte zayıflama amacıyla kullanılmamalıdır.	Laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.
İnositol	Kilo vermek için yüksek doz inositol kullanımının gebelikte anne ve bebek üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanılması önerilmez.	Laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanılması önerilmez.
Kolin	Kilo vermek için yüksek doz kolin kullanımının gebelikte anne ve bebek üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.	Laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanılması önerilmez.
Chitosan	Chitosan'ın vitamin ve mineral emilimini baskıladığı belirtilmektedir. Bu nedenle gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur, bu nedenle kullanılmamalıdır.	Vitamin ve mineral emilimini baskılaması nedeni ile laktasyonda kullanımı önerilmemektedir. Laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur, bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.
Konjuge linoleik asit (CLA)	CLA'nın gebelikte etkilerine ilişkin veri olmadığı için kullanılmamalıdır.	Laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur, bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.
Karnitin	Gebelikte kilo vermek amacıyla karnitin kullanımına dair bilimsel veri olmadığı için kullanılmamalıdır.	Laktasyonda kullanımına ait herhangi bir çalışma yoktur, bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

- Hofbauer KG, Nicholson JR, Boss O. The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:565-92.
- Hasanoğlu A. [Obesity and treatment.] *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(7):62-5.
- Özer EM. [Obesity and pregnancy.] *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(37):53-5.
- Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull* 1997;53(2):341-58.
- Ömürlü KY. [Obesity]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(33):21-5.
- Zaffani S, Cuzzolin L, Benoni G. Herbal products: behaviors and beliefs among Italian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(5):354-9.
- Haller CA, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(4):259-73.
- Newton R, Broughton LJ, Lind MJ, Morrison PJ, Rogers HJ, Bradbrook ID. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21(1):45-52.
- Nehlig A, Debry G. Consequences on the newborn of chronic maternal consumption of coffee during gestation and lactation: a review. *J Am Coll Nutr* 1994;13(1):6-21.
- Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001; 64(1):51-78.
- Scott L, Smith S. Human sperm motility-enhancing agents have detrimental effects on mouse oocytes and embryos. *Fertil Steril* 1995;63(1):166-75.
- Clark RL, Eschbach K, Cusick WA, Heyse JF. Interactions between caffeine and adenosine agonists in producing embryo resorptions and malformations in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;91(3):371-85.
- Wilkinson JM, Pollard I, Walsh DA, Hiller RG, Li K. Caffeine does not increase synthesis of heat shock proteins in rat embryos. *Toxicol Lett* 1993;68(3):285-94.
- Mills JL, Holmes LB, Aarons JH, Simpson JL, Brown ZA, Jovanovic-Peterson LG, et al. Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation. *JAMA* 1993;269(5):593-7.
- Watkinson B, Fried PA. Maternal caffeine use before, during and after pregnancy and effects upon offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985;7(1):9-17.
- Clausson B, Granath F, Ekblom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello LB, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002;155(5):429-36.
- Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999;341(22):1639-44.
- Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998;12(4): 435-44.
- Kacew S. Neonatal toxicology. In: Ballantyne B, Mars TC, Syversen T eds. *General and Applied Toxicology*. 2nd ed. New York: Stockton Press; 1999. p.1215-32.
- Eskenazi B. Caffeine--filtering the facts. *N Engl J Med* 1999;341(22):1688-9.
- Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs--alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev* 1998;6(2):27-30.
- Hendler SS, Rorvik D. Ephedrine supplement monograph. *PDR for Nutritional Supplements*. 1st ed. New Jersey: Medical Economics Company; 2001. p.388-90.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(10):963-9.

24. Rados C. Ephedra ban: no shortage of reasons. *FDA Consum* 2004;38(2):6-7.
25. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 39th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2000. p.361-2.
26. Pittler MH, Ernst E. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):529-36.
27. Schulman S. Addressing the potential risks associated with ephedra use: a review of recent efforts. *Public Health Rep* 2003;118(6):487-92.
28. Berman JA, Setty A, Steiner MJ, Kaufman KR, Skotzko C. Complicated hypertension related to the abuse of ephedrine and caffeine alkaloids. *J Addict Dis* 2006;25(3):45-8.
29. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45(4):361-7.
30. Wright RG, Shnider SM, Levinson G, Rolbin SH, Parer JT. The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. *Obstet Gynecol* 1981;57(6):734-8.
31. Anastasio GD, Harston PR. Fetal tachycardia associated with maternal use of pseudoephedrine, an over-the-counter oral decongestant. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5(5):527-8.
32. Ducros L, Bonnin P, Cholley BP, Vicaut E, Benayed M, Jacob D. Increasing maternal blood pressure with ephedrine increases uterine artery blood flow velocity during uterine contraction. *Anesthesiology* 2002;96(3):612-6.
33. Nishikawa T, Bruyere HJ Jr, Gilbert EF, Takagi Y. Potentiating effects of caffeine on the cardiovascular teratogenicity of ephedrine in chick embryos. *Toxicol Lett* 1985;29(1):65-8.
34. Kanai T, Nishikawa T, Satoh A, Kajita A. Cardiovascular teratogenicity of ephedrine in rats. *Senten Ijo (Cong Anom)* 1986;26(3):246.
35. Mortimer EA Jr. Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977;60(5):780-1.
36. Anke J, Ramzan I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. f.). *J Ethnopharmacol* 2004;93(2-3):153-60.
37. Blumenthal M. Kava safety questioned due to case reports of liver toxicity. *HerbalGram (J Amer Bot Council)* 2002;55:26-32.
38. Grace RF. Kava drinking in Vanuatu--a hospital based survey. *Pac Health Dialog* 2003;10(2):41-4.
39. Blumenthal M, Singh YN. American Botanical Council. Pharmacology of Kava and its Constituents. *HerbalGram (J Amer Bot Council)* 1997;39:50-7.
40. Assemi M. Herbs affecting the central nervous system: ginkgo, kava, St. John's wort, and valerian. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44(4):824-35.
41. Guar Gum. Food and Agricultural Organization for United Nations/Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (FAO/JECFA) Monograph 3. 2006;1-4.
42. Kühn C, Mølsted-Pedersen L, Hornnes PJ. Guar gum and glycemic control of pregnant insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6(2):152-4.
43. Langmead L, Rampton DS. Review article: herbal treatment in gastrointestinal and liver disease--benefits and dangers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(9):1239-52.
44. Baldwin WF. Clinical Study of Senna Administration to Nursing Mothers: Assessment Of Effects on Infant Bowel Habits. *Can Med Assoc J* 1963;89:566-8.
45. Dulloo AG, Miller DS. Aspirin as a promoter of ephedrine-induced thermogenesis: potential use in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1987;45(3):564-9.
46. Dulloo AG, Miller DS. Ephedrine, caffeine and aspirin: "over-the-counter" drugs that interact to stimulate thermogenesis in the obese. *Nutrition* 1989;5(1):7-9.
47. Schiff E, Mashlach S. The use of low dose aspirin in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28(3-4):153-6.
48. Greenaway JC, Bark DH, Juchau MR. Embryotoxic effects of salicylates: role of biotransformation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74(1):141-9.
49. Overman DO, White JA. Comparative teratogenic effects of methyl salicylate applied orally or topically to hamsters. *Teratology* 1983; 28(3):421-6.
50. Lukas JC, Rosenkrantz TS, Raye JR, Porte PJ, Philipps AF. Intrauterine growth retardation after long-term maternal salicylate administration in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(1):245-9.
51. D'Alonzo BJ, Cantor AB. Ototoxicity: etiology and issues. *J Fam Pract* 1983;16(3):489-94.
52. Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2(7930):338-9.
53. Waltman R, Tricomi V, Tavakoli FM. Effect of aspirin on bleeding time during elective abortion. *Obstet Gynecol* 1976;48(1):108-10.
54. Dalsenter PR, Cavalcanti AM, Andrade AJ, Araújo SL, Marques MC. Reproductive evaluation of aqueous crude extract of *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in Wistar rats. *Reprod Toxicol* 2004;18(6):819-23.
55. Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents. *J Ethnopharmacol* 1980;2(4):337-44.
56. Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khors-hidi N, Marzban H. The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol* 2001;76(3):299-304.
57. Ostad SN, Khakinegad B, Sabzevari O. Evaluation of the teratogenicity of fennel essential oil (FEO) on the rat embryo limb buds culture. *Toxicol In Vitro* 2004;18(5):623-7.
58. Rosti L, Nardini A, Bettinelli ME, Rosti D. Toxic effects of a herbal tea mixture in two newborns. *Acta Paediatr* 1994;83(6):683.
59. Mathur DP, Rangarajan B, Gupta V. Effects of psyllium on health. In: Rangarajan B ed. *Psyllium Production and Marketing in India*. 1st ed. New Delhi: Oxford and IBH Pub. Co. 1990. p. 127-37.
60. Abraham ZD, Mehta T. Three-week psyllium-husk supplementation: effect on plasma cholesterol concentrations, fecal steroid excretion, and carbohydrate absorption in men. *Am J Clin Nutr* 1988;47(1):67-74.
61. Bell LP, Hectorn KJ, Reynolds H, Hunninghake DB. Cholesterol-lowering effects of soluble-fiber cereals as part of a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1990;52(6):1020-6.
62. Food and Drug Administration, HHS. Laxative drug products for over-the-counter human use; psyllium ingredients in granular dosage forms. Final rule. *Fed Regist* 2007;72(60): 14669-74.
63. Morgan C. Constipation during pregnancy. Fiber and fluid are keys to self-management. *Adv Nurse Pract* 2001;9(issue 10):57-8.
64. Yamada T, Hida H, Yamada Y. Chemistry, physiological properties, and microbial production of hydroxycitric acid. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007;75(5):977-82.
65. Shara M, Ohia SE, Yasmin T, Zardetto-Smith A, Kincaid A, Bagchi M, et al. Dose- and time-dependent effects of a novel (-)-hydroxycitric acid extract on body weight, hepatic and testicular lipid peroxidation, DNA fragmentation and histopathological data over a period of 90 days. *Mol Cell Biochem* 2003;254(1-2): 339-46.
66. Kucio C, Jonderko K, Piskorska D. Does yohimbine act as a slimming drug? *Isr J Med Sci*. 1991;27(10):550-6.
67. Fillmore CM, Bartoli L, Bach, R, Park Y. Nutrition and dietary supplements. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999;10(3): 673-703
68. Rahman MK, Nagatsu T, Sakurai T, Hori S, Abe M, Matsuda M. Effect of pyridoxal phosphate deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase activity with L-DOPA and L-5-hydroxytryptophan as substrates in rats. *Jpn J Pharmacol* 1982;32(5):803-11.

69. Ceci F, Cangiano C, Cairella M, Cascino A, Del Ben M, Muscaritoli M, et al. The effects of oral 5-hydroxytryptophan administration on feeding behavior in obese adult female subjects. *J Neural Transm* 1989;76(2):109-17.
70. Lucot JB, Seiden LS. Effects of serotonergic agonists and antagonists on the locomotor activity of neonatal rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24(3):537-41.
71. Salas SP, Giacaman A, Romero W, Downey P, Aranda E, Mezzano D, et al. Pregnant rats treated with a serotonin precursor have reduced fetal weight and lower plasma volume and kallikrein levels. *Hypertension* 2007;50(4):773-9.
72. Izumi T, Iwamoto N, Kitaichi Y, Kato A, Inoue T, Koyama T. Effects of co-administration of a selective serotonin reuptake inhibitor and monoamine oxidase inhibitors on 5-HT-related behavior in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;532(3):258-64.
73. Hill LL, Woodruff LH, Foote JC, Barreto-Alcoba M. Esophageal injury by apple cider vinegar tablets and subsequent evaluation of products. *J Am Diet Assoc* 2005;105(7):1141-4.
74. Ostman E, Granfeldt Y, Persson L, Björck I. Vinegar supplementation lowers glucose and insulin responses and increases satiety after a bread meal in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(9):983-8.
75. Fushimi T, Tayama K, Fukaya M, Kitakoshi K, Nakai N, Tsukamoto Y, et al. Acetic acid feeding enhances glycogen repletion in liver and skeletal muscle of rats. *J Nutr* 2001;131(7):1973-7.
76. Hale LP, Greer PK, Trinh CT, James CL. Proteinase activity and stability of natural bromelain preparations. *Int Immunopharmacol* 2005;5(4):783-93.
77. Ganesan AP, Adebowale A. Mechanisms of the Oxytocic Activity of Papaya Proteinases. *Pharmaceutical Biol* 2004;42(8):646-55.
78. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):148-55.
79. Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother* 1998;32(4):428-31.
80. Andersson MA, Petersson Grawé KV, Karlsson OM, Abramsson-Zetterberg LA, Hellman BE. Evaluation of the potential genotoxicity of chromium picolinate in mammalian cells in vivo and in vitro. *Food Chem Toxicol* 2007;45(7):1097-106.
81. Stearns DM, Wise JP Sr, Patierno SR, Wetterhahn KE. Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB J* 1995;9(15):1643-8.
82. Bailey MM, Boohaker JG, Sawyer RD, Behling JE, Rasco JF, Jernigan JJ, et al. Exposure of pregnant mice to chromium picolinate results in skeletal defects in their offspring. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77(3):244-9.
83. Dyck DJ. Dietary fat intake, supplements, and weight loss. *Can J Appl Physiol* 2000;25(6):495-523.
84. Cody GD, Boctor NZ, Filley TR, Hazen RM, Scott JH, Sharma A, et al. Primordial carbonylated iron-sulfur compounds and the synthesis of pyruvate. *Science* 2000;289(5483):1337-40.
85. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999;20(6):805-75.
86. Nestler JE. Inositolphosphoglycans (IPGs) as mediators of insulin's steroidogenic actions. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9(2-4):197-204.
87. Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S71-3.
88. Head KA. Inositol hexaniacinate: a safer alternative to niacin. *Altern Med Rev* 1996;1(3):176-84.
89. Colodny L, Hoffman RL. Inositol--clinical applications for exogenous use. *Altern Med Rev* 1998;3(6):432-47.
90. Göpel C, Schmidt MH, Campanini M, Klein J. Breakdown of choline-containing phospholipids in rat brain during severe weight loss. *Neurosci Lett* 2002;326(1):21-4.
91. Sachan DS, Hongu N, Johnsen M. Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women. *J Am Coll Nutr* 2005;24(3):172-6.
92. Zeisel SH. Nutritional importance of choline for brain development. *J Am Coll Nutr* 2004;23(6 Suppl):621S-626S.
93. Zeisel SH. The fetal origins of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J Pediatr* 2006;149(5 Suppl):S131-6.
94. Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij CA, Bennett D, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003892.
95. Deuchi K, Kanauchi O, Shizukuishi M, Kobayashi E. Continuous and massive intake of chitosan affects mineral and fat-soluble vitamin status in rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59(7):1211-6.
96. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006;444(7121):854-9.
97. Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006;27(7):719-27.
98. Risérus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25(9):1516-21.
99. Bauman DE. The origin of CLA. In: Applebaum-Bowden D, Milner JA, Coates PM, Yetley EA, Starke-Reed PE eds. *Perspectives on Conjugated Linoleic Acid Research-Current Status and Future Directions Abstract Book*, May 15-16, Maryland; 2002. p. 6.
100. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000;130(12):2943-8.
101. Navarro V, Fernández-Quintela A, Churrucá I, Portillo MP. The body fat-lowering effect of conjugated linoleic acid: a comparison between animal and human studies. *J Physiol Biochem* 2006;62(2):137-47.
102. Arab K, Rossary A, Soullère L, Steghens JP. Conjugated linoleic acid, unlike other unsaturated fatty acids, strongly induces glutathione synthesis without any lipoperoxidation. *Br J Nutr* 2006;96(5):811-9.
103. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004;25(5-6):455-73.
104. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 2004;20(7-8):709-15.
105. Donnelly CT, Hameed AB, Abdenur JE, Wing DA. Carnitine deficiency in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 2):480-2.