



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KİLO VERMEYE YARDIMCI OLARAK KULLANILAN
BROMELAİN İÇEREN ÜRÜNLER, BAZI BİTKİSEL
GIDA TAKVİYELERİ VE ÇAYLARDA SİBUTRAMİN
KAYNAKLI TAĞŞİŞATIN ARAŞTIRILMASI**

Sibel YILMAZ

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Alev ÖNDER**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİLO VERMEYE YARDIMCI OLARAK KULLANILAN
BROMELAİN İÇEREN ÜRÜNLER, BAZI BİTKİSEL
GIDA TAKVİYELERİ VE ÇAYLARDA SİBUTRAMİN
KAYNAKLI TAĞŞİŞATIN ARAŞTIRILMASI**

Sibel YILMAZ

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Alev ÖNDER**

**ANKARA
2023**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Kilo Vermeye Yardımcı Olarak Kullanılan Bromelain İçeren Ürünler, Bazı Bitkisel Gıda Takviyeleri ve Çaylarda Sibutramin Kaynaklı Tağşişatın Araştırılması**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sibel YILMAZ

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Anabilim Dalında

Ecz. Sibel YILMAZ tarafından hazırlanan

“Kilo Vermeye Yardımcı Olarak Kullanılan Bromelain İçeren Ürünler, Bazı Bitkisel Gıda Takviyeleri ve Çaylarda Sibutramin Kaynaklı Tağşişatın Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /

Prof. Dr. Alev ÖNDER

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr.

Ankara Üniversitesi

Üye

Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Obezite ve Nedenleri	3
1.1.1. Dünyadaki Obezite Prevelansı	4
1.1.2. Türkiye’deki Obezite Prevelansı	5
1.1.3. Obezite Nedeniyle Ortaya Çıkan Komplikasyonlar ve Sorunlar	6
1.1.4. Obezite Tedavisi	7
1.1.4.1. Diyet Tedavisi	8
1.1.4.2. Egzersiz Tedavisi	9
1.1.4.3. İlaç Tedavisi	9
1.1.4.4. Cerrahi Tedavi	11
1.2. Hastalıkların Tedavisinde Bitkiler ve Bitkisel Kaynaklı Doğal Ürünler	11
1.2.1. Obezite Tedavisinde Kullanılan Bitkiler, Bitkisel Kaynaklı Doğal Ürünler ve Etki Mekanizmaları	12
1.2.1.1. İştahın Düzenlenmesi	14
1.2.1.2. Lipit ve Karbonhidratların Emiliminin Azaltılması	14
1.2.1.3. Adipogenez ve Lipogenezin İnhibisyonu	15
1.2.1.4. Lipit Metabolizmasının Düzenlenmesi	15
1.2.1.5. Enerji Tüketiminin Artması	16
1.2.1.6. Bağırsak Mikrobiyotasının Düzenlenmesi	16
1.2.1.7. Obeziteyle İlgili Enflamasyonun İyileşmesi	16
1.3. Bromelain	17
1.3.1. Bromelainin Emilimi ve Biyoyararlanımı	19
1.3.2. Bromelainin Toksisitesi, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri	19
1.3.3. Bromelainin Etkileri ve Kullanımı	20
1.3.3.1. Bromelainin Anti-obezite Etkisi	21
1.3.4. Bitkisel ve Doğal Kaynaklı Zayıflama Ürünlerinde Tağşişat	22
2. GEREÇ ve YÖNTEM	30
2.1. Çalışma Materyali	30
2.2. Ekstraksiyon ve Örneklerin Hazırlanması	31
2.3. Kromatografik Analizler	32
2.3.1. LC-MS/MS Cihazı ve Kromatografik Şartlar	32
2.3.2. Standart Hazırlanışı	33

3. BULGULAR	34
3.1. Ekstraksiyon ve Örneklerin Hazırlanmasına Ait Bulgular	34
3.2. Kromatografik Analizlere Ait Bulgular	35
4. TARTIŞMA	39
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	57



ÖNSÖZ

Obezite, kozmetik bir problem olmasının yanında yol açtığı sağlık sıkıntıları ve ekonomik kayıplar nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu sorunun yönetimi gerek sağlık otoriteleri gerekse de bireyler açısından oldukça önemlidir. Obezite ya da şimdi tavsiye edilen ismi ile “kronik iştah düzensizliği” tedavisinde; yaşam tarzı değişikliği, egzersiz gibi yaklaşımlar ilk akla gelen yöntemlerdir. Bununla birlikte uygun endikasyonda, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi de diğer seçeneklerdir. İlaç tedavisinin yan etkileri, diyet ve egzersiz uygulamalarını içeren yaşam tarzı değişikliğinin çaba gerektirmesi, bireylerin farklı arayışlar içerisine girmesine neden olmaktadır.

Kilo kontrolünde yaygın olarak tercih edilen yöntemlerden bir diğeri de doğal ürünlerin kullanımıdır. Doğal kaynaklı gıda takviyeleri ve bitki çayları gibi ürünlerin zararsız olduğu düşüncesi, kişilerin herhangi bir endişeden uzak bu ürünleri kullanmayı tercih etmelerini kolaylaştırmaktadır. Kilo verme amacıyla son yıllarda popülerliği artan bir diğer bitkisel kaynaklı ürün ise bromelaindir. Gıda takviyeleri pazarında kilo kontrolüne yardımcı olarak sunulan ürünlerin her geçen gün payının artması, üreticilerin daha çok satış yapma beklentisi doğrultusunda ürünlerin formülasyonuna etiketinde beyan edilmeyen bazı sentetik maddelerin katıştırılmasına yol açmaktadır. Karıştırılan sentetik maddeler kişilerde sağlık sorunlarına sebep olarak bazı durumlarda ölümle dahi sonuçlanabilmektedir. Doğal kaynaklı zayıflama ürünlerine en sık karıştırılan sentetik madde sibutramindir ve dolayısıyla bu ürünlerde sibutramin varlığının tespiti halk sağlığı açısından önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmamızda ülkemizde çeşitli kanallardan temin edilen zayıfamaya yardımcı 17 adet numunede sibutramin varlığı araştırılmıştır. Bu numunelerin 7 tanesi bromelain içermektedir. Çeşitli elektronik arama motorlarında yaptığımız araştırmalarda bromelainin kilo kaybı sağladığına ilişkin sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Bu çalışma ise, ülkemizde kilo kaybına yardımcı doğal kaynaklı ürünlerden bromelain özelinde içeriğinde sibutramin analizine yönelik yapılmış ilk çalışma niteliğindedir.

Tez çalışmaları süresince en başından itibaren pozitif yaklaşımı ve anlayışı ile beni bu süreçte cesaretlendiren, tecrübesi ve katkılarıyla daima yolumu aydınlatan ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok kıymetli danışman hocam **Prof. Dr. Alev ÖNDER**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde gerek ders dönemi gerekse tez sürecimde desteklerini esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine, birlikte ders aldığımız ve ortak çalışmalar yaptığımız sevgili meslektaşlarıma teşekkürlerimi iletirim. Farmakognozi Anabilim Dalı Eczacılıkta uzmanlık öğrencisi **Ecz. Özge YILMAZ**'a desteğinden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Gerek tez çalışmam süresince gerekse tanıdığım ilk andan itibaren hayatımın en kritik dönemlerinde iş yükümü hafifletmeye çalışan, çalışma hayatının bana kazandırdığı en değerli insan, her anlamda örnek alabileceğim ablam **Bil. Uzm. Ecz. Güneş ÖZEL KILIÇ**'a,

Oluşturdukları eğitim ve çalışma bilinci ile bu günlere gelmemi sağlayan ve hayatımın her aşamasında en büyük destekçilerim olan sevgili anneme ve beni bir yerlerden gördüğüne inandığım sevgili babama sonsuz teşekkürlerimi iletirim.

İlk andan itibaren hayatımı kolaylaştıran, akademik eğitimim için beni yüreklendiren ve bu süreçte kahrımı çekerek en büyük sabrı gösteren sevgili hayat arkadaşım **Oğuz Gökhan YILMAZ**'a ve en güzel zamanlarından çaldığım kızıma **Güneş**'ime ne kadar teşekkür etsem azdır.

Sibel YILMAZ

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin-Converting Enzyme)
ATR-FTIR	Zayıflatılmış Toplam Yansıma-Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
β	Beta
BKİ	Beden Kitle İndeksi
°C	Santigrat Celcius
cm	Santimetre
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
g	Gram
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
GLP-1R	Glukagon Benzeri Peptit 1 Reseptörü (Glucagon-like peptide 1 receptor)
HDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HPLC-CEAD	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Kolorimetrik Elektrot Dizisi Dedektör
HPLC-DAD	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizi Dedektör
HPLC-MS/MS	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Kütle/Kütle Spektrometresi
HPLC-PDA	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Fotodiyot Dedektör
HPLC-UV	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Ultraviyole Dedektör
HPTLC	Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi

HPTLC-UV	Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi-Ultraviyole Dedektör
5HT-2C	5-hidroksitriptamin 2C Reseptörü [5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C]
IMS	İyon Mobilite Spektrometresi
kg	Kilogram
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektrometresi
LC-NMR	Sıvı Kromatografisi- Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
LD ₅₀	Median Lethal Dose
m ²	Metrekare
m/z	Kütle-Yük Oranı
MC4R	Melakortin 4 Reseptör Geni (Melanocortin 4 receptor)
mg	Miligram
MI	Miyokard İnfarktüsü
mL	Mililitre
mL/dk	Mililitre/dakika
MRM	Multiple Reaction Monitoring
MS/MS	Tandem Kütle/Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development)
pH	Power of hydrogen
RP-HPLC–UV	Ters Fazlı Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Ultraviyole Dedektör
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SBM	Stem Bromelain
SCOUT	Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial (SCOUT)
SNRI	Serotonin- Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor)
<i>Spp</i>	Tür
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UCP1	Uncoupling Protein 1 (termogenin)
UHPLC/HRMS	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
UHPLC/MS-MS	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Kütle/Kütle Spektrometresi
UPLC/Q-TOF MS	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
UV	Ultraviyole
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Obezitenin neden olduğu komplikasyonlar	7
Şekil 1.2. Ananas bitkisinin kısımları	17
Şekil 1.3. Sibutraminin kimyasal formülü	26
Şekil 2.1. Cod 1-17 tartılan numuneler	30
Şekil 3.1. Cod 1-17 liyofilize edilmiş ve tartılmış numuneler	35
Şekil 3.2. Sibutraminin parçalanma ürünü	36
Şekil 3.3. Sibutramin pozitif moleküler kütle tarama spektrumu (m/z: 250-400)	36
Şekil 3.4. Sibutramin pozitif parçalanma ürünü kütle tarama spektrumu (m/z: 50-300)	37
Şekil 3.5. Sibutramin MRM iyon kütle spektrumu	37
Şekil 3.6. Sibutramine ait kalibrasyon eğrisi	38

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Beden kitle indeksine göre andropometrik değerlendirme	4
Çizelge 2.1. Analiz edilen ürünlerin dozaj formu bilgisi	31
Çizelge 3.1. Analiz edilen ürünlerin kuru ekstre miktarları	34
Çizelge 3.2. Sibutramine ait analiz bilgileri	38
Çizelge 3.3. Cod 1-17 örneklerinde sibutramin varlığı tespiti	38



1. GİRİŞ

Obezite; gelişen dünyanın bir sonucu olarak ortaya çıkan, yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biridir. Kentsel yaşam, hareket eksikliği, stres ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi obezitenin gelişmesinde oldukça etkilidir. Obezite, “Yeni Dünya Sendromu” olarak adlandırılmakta ve insidansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir (Sharma ve Kanwar, 2018). Araştırmacılar tarafından 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık %60’ının, yani yaklaşık 3,3 milyar kişinin aşırı kilolu veya obez sınıfında olacağı öngörülmektedir (Kasprzak-Drozd ve ark., 2022). Türkiye’de de obezite prevalansının artış gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (<http://cdn.istanbul.edu.tr>, Erişim tarihi: 01.02.2023).

Obezite tüm vücudu etkilemekle birlikte bazı hastalıkların görülme sıklığını da arttırmaktadır. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, derin ven trombozu, obstrüktif uyku apnesi, tip 2 diyabet, safra kesesi hastalıkları, reflü, dejeneratif eklem hastalıkları, üriner inkontinans, çeşitli kanser türleri ve üreme sağlığına ilişkin hastalıklar sayılabilmektedir (Borah ve ark., 2021; Chung ve ark., 2021; Patra ve ark., 2015; Usta ve Akyolcu, 2014). Fiziksel sorunların yanında fazla kilolu ve obez bireylerin yaşadığı psikolojik rahatsızlıklar da bir diğer önemli sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (Borah ve ark., 2021).

Görülme sıklığının giderek artması ve neden olduğu sorunlardan dolayı obezite acil çözüm gerektiren küresel bir sorun haline gelmiştir (Kasprzak-Drozd ve ark., 2022). Obezite tedavisinde öncelikli yaklaşım enerji alımının azaltılması ve yaşam tarzının iyileştirilmesidir (Chung ve ark., 2021). Günümüzde farmakoterapi yaygın bir tedavi stratejisidir, ancak çoğu sentetik ilacın yan etkileri bulunmaktadır (Shang ve ark., 2021). Obezite tedavisinde etkili ilaçlar; iştahı, metabolizmayı veya kalori tüketimini değiştirerek kiloyu azaltabilen veya kontrol edebilen farmakolojik ajanlardır. Bu ilaçlar, geliştirilmelerinin zorluğu yanında istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmektedir (Mir ve ark., 2019).

Bitkisel içerikli ürünlerin, güvenli oldukları inancı nedeniyle tüm dünyada koruyucu ve tedavi edici amaçlarla kullanımı giderek artmaktadır. Bu tür ürünler marketler veya internetten kolayca satın alınabildikleri için birçok ülkede sağlık sisteminin büyük ve önemli bir parçası haline gelmişlerdir (Başaran ve ark., 2022). Günümüzde kilo vermek için bitkisel zayıflama ürünlerinin kullanımı da oldukça popüler ve yaygın tercih edilen bir yaklaşımdır (Firozian ve ark., 2021). Bitkilerden elde edilen bazı bileşiklerin obeziteyi önlediği de gösterilmiştir (Mir ve ark., 2019; Rajan ve ark., 2020). Son yıllarda artan popülaritesine bağlı olarak kilo verme amacıyla kullanılan fitokimyasallardan bir tanesi de bromelaindir. Biyolojik kökenli olması ve insan vücudu üzerinde bilinen hiçbir yan etkisinin olmaması, bromelaine tedavi edici ve farmakolojik bir ürün olarak popülerlik kazandırmıştır (Meena ve ark., 2022). Hem laboratuvar da hem de hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar; bromelainin fibrinolitik, ödem önleyici, antitrombotik ve antienflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Agrawal ve ark., 2022). Randomize kontrollü çalışmalar, tümü enflamatuvar bileşene sahip durumlar olan romatoit artrit, osteoartrit, perioperatif spor yaralanmaları, cilt yara ve yanıkları gibi hastalıklarda bromelainin etkisini ortaya koymaktadır (Colletti ve ark., 2021). Antienflamatuvar özelliğine ek olarak, bromelainin Obezite karşıtı etkisi olduğu da belirtilmektedir (Li ve ark., 2021).

Bromelain ve buna benzer kilo kontrolünde kullanılan doğal ürünlere ve bitkisel preparatlara ilgi her zaman olmaktadır. Bu durum da zayıflama amaçlı kullanılan ürünlerden daha kısa sürede sonuç alabilmek için bazı sentetik bileşiklerin ilave edilmesi problemini beraberinde getirmiştir.

Kilo vermeye yönelik gıda takviyelerinin formülasyonunda en yaygın tespit edilen bileşiklerden biri sibutramindir (Kozhuharov ve ark., 2022). Sibutramin, 1997’de obezite tedavisinde iştah kesici amaçla kullanımı onaylanan ilk ilaç olup serotonin ve norepinefrin geri alımını bloke etmenin yanı sıra dopamin geri alımını önleyen bir serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür (SNRI) (Fanelli ve ark., 2021). Sibutramin esas olarak iştahı bastırmakta ve enerji tüketimini artırmak için termogenezi uyarmaktadır (Hsu ve ark., 2010). Ancak ölümcül olmayan miyokart

infarktüsü (MI), felç ve ölüm dâhil olmak üzere kardiyovasküler olaylarda %16'lık bir artışa neden olduğu ortaya konulmuş (Jeong ve Priefer, 2022) ve sonrasında 2010'da piyasadan geri çekilmiştir (Yen ve Ewald, 2012). Sibutramin piyasadan çekilmiş olmasına rağmen, “%100 doğal” olarak pazarlanan bitkisel çaylara veya gıda takviyelerine kilo kaybını arttırmak için sıklıkla kasıtlı olarak karıştırılmaktadır (Cebi ve ark., 2017). Zayıflamaya yönelik kullanılan doğal preperatların içine katılan sentetik kimyasallar ise ciddi yan etkilere sebebiyet vererek insan sağlığını tehlikeye sokmaktadır (Tosun ve Uzal Kılıç, 2011). Küreselleşen günümüz dünyasında internet gibi satış kanallarından sibutramin ve sibutramin içeren ürünlere ulaşmak ne yazık ki çok kolaylaşmıştır (Cebi ve ark., 2017). Kalite ve güvenlik sorunları olan bu tür ürünler ise halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir.

1.1. Obezite ve Nedenleri

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO/DSÖ) göre; fazla kilo ve obezite, sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 Erişim Tarihi: 08.11.2022). Yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan en önemli parametre “Beden Kitle İndeksi (BKİ)” dir. BKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Yetişkinlerde aşırı kilo BKİ'nin 25'e eşit veya daha yüksek olması; obezite ise BKİ'nin 30'a eşit veya daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır (Kasprzak-Drozd ve ark., 2022). Çizelge 1.1'de yetişkinler, çocuklar ve adölesanlardaki (ergenler) beden kitle indeksine göre obezite değerlendirmesine yer verilmiştir.

Obeziteye yol açan birkaç olası mekanizma bulunmaktadır. Asıl geleneksel görüş, ana nedenin genellikle vücudun kullandığı enerjiden çok daha fazla enerji depolanması olduğu yönündedir. Fazla enerjinin yağ hücrelerinde depolanarak karakteristik obezite patolojisini geliştirdiği belirtilmektedir (Lin ve Li, 2021).

Obezite; yağ, tuz ve şeker oranı yüksek, vitamin, mineral ve diğer mikro besinler açısından düşük; enerjisi yoğun gıdaların alımının artması, çalışma ve yaşam biçiminin giderek daha hareketsiz hale gelmesi, değişen ulaşım biçimleri ve artan kentleşme nedeniyle fiziksel aktivitede azalma yani diyet ve fiziksel aktivite kalıplarındaki değişiklikler, sedanter yaşam tarzı, yeterince uyumama, lipid metabolizması üzerinde etkili bazı endokrin bozucular, kilo almaya neden olan ilaçlar, tıbbi ve psikiyatrik hastalıklardan kaynaklanabilmektedir (Chandrasekaran ve ark., 2012). Ayrıca genetik faktörlerin de kişinin kilo almaya yatkınlığının ortaya çıkmasında kritik rol oynadığı bilinmektedir (Singh ve ark., 2020). Kalıtsal faktörler, tahminen %40 ila %70'lik bir katkıyla ağırlık ve vücut büyüklüğünün belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Williams ve ark., 2015).

Çizelge 1.1. Beden kitle indeksine göre andropometrik değerlendirme (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu- 2019, Erişim tarihi: 04.11.2022)

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve adölesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve adölesanlar BKİ-persantil
Zayıf	<18,50	< -2.00 SD	< %5
Normal	18,5-24,99	-2.00-1.00 SD	≥ %5 ile < %85 arasında
Fazla kilolu	25,00-29,99	1.01-2.00 SD	≥ %85 ile < %95 arasında
Obez	≥ 30,00	> 2.00 SD	≥ %95
Hafif obez	30,00-34,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin %100-120'si
Orta derecede obez	35,00-39,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin %120-140'ı
Morbid obez	40,00-49,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin > 140'ı
Süper obez	≥ 50,00	-	

1.1.1. Dünyadaki Obezite Prevelansı

“Yeni Dünya Sendromu” olarak adlandırılan obezite, çok faktörlü karmaşık bir hastalıktır ve insidansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (Sharma ve Kanwar, 2018). Obezite prevalansı son ~50 yılda dünya çapında artarak pandemik seviyelere ulaşmıştır (Bluher, 2019). Araştırmalar sonucu ortaya çıkan 2016 verilerine göre dünyadaki yetişkinlerin %39'undan fazlası (1,9 milyar) fazla

kilolu, %13'ünden fazlası obez olarak sınıflandırılırken; 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %60'ının, yani yaklaşık 3,3 milyar insanın aşırı kilolu veya obez olacağı tahmin edilmektedir (Kasprzak-Drozd ve ark., 2022; Kumar ve ark., 2022). Bununla birlikte çocukluk çağı obezitesi de dünya çapında artan bir başka yük olmaya devam etmektedir. DSÖ, 5 yaşın altındaki 38 milyon çocuğu fazla kilolu veya obez olarak bildirmektedir. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) ülkelerinde ise 15 yaş ve üzeri bireylerin %19,5'i aşırı kilolu veya obez sınıfında yer almaktadır (Borah ve ark., 2021).

Obezite oranı, her yaştaki hem erkekler hem de kadınlarda dramatik bir şekilde artmakta ve yaşlı kişiler ile kadınlarda orantılı olarak daha yüksek prevalans göstermektedir. Aşırı kilo veya obezite, zayıf olmaktan daha yaygın bir küresel olay olarak görülmektedir. Özellikle, sahra altı Asya ve Afrika ile düşük obezite oranlarına sahip ülkeler (örn. Sri Lanka, Endonezya, Sudan, Singapur, Cibuti vb.) dışında her bölgede görülen bir durumdur (Lin ve Li, 2021).

1.1.2. Türkiye'deki Obezite Prevalansı

Dünya verilerine paralel şekilde Türkiye'de de obezite prevalansı artış göstermektedir. Ülkemizde yapılan ve sonuçları 1998 yılında açıklanan "Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP)" çalışmasının verilerine göre obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 seviyesinde tespit edilmiştir. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında morbid obezlerin ($BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) oranının %1'den %3,1'e yükseldiği ortaya konulmuştur (<https://www.saglik.gov.tr> Erişim tarihi: 01.02.2023).

Ülkemizde yürütülen bir diğer araştırma olan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" sonucunda yayınlanan "Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu"na göre; Türkiye'de tüm yetişkin bireylerde obezite görülme oranı %30,3, hafif şişmanlık görülme oranı ise %34,6 olarak bulunmuştur

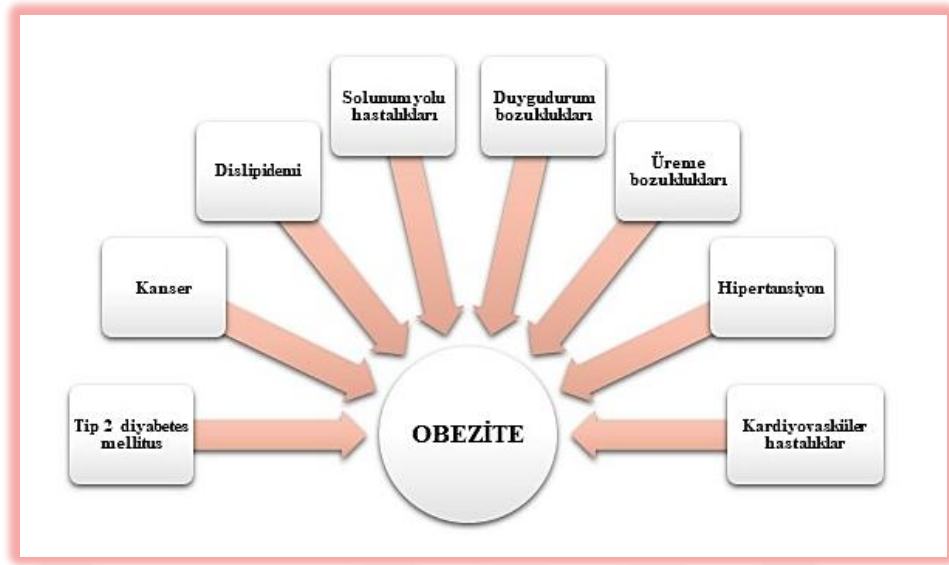
(TBSA 2010, Erişim tarihi: 8.11.2022). Sonrasında gerçekleştirilen “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2017” alışması raporuna göre ise çalışmaya katılan 15 ve üzeri yaş grubundaki bireylerin %34’ü fazla kilolu, %27,8’i obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve %3,7’si morbid obez ($BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) olarak ortaya çıkmıştır (TBSA 2017, Erişim tarihi: 8.11.2022).

1.1.3. Obezite Nedeniyle Ortaya ıkan Komplikasyonlar ve Sorunlar

Obezite, kronik hastalıkların, metabolik bozuklukların ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine zemin oluşturmaktadır (Borah ve ark., 2021; Chung ve ark., 2021; Mohamed ve ark., 2014; Patra ve ark., 2015; Sirotkin ve Kolesárová, 2021; Usta ve Akyolcu, 2014). şekil 1.1’de obezitenin neden olduğu komplikasyonlar zet halinde gösterilmiştir.

DSÖ’ye göre aşırı kilo ve obezite, tüm tip 2 diyabet hastalarının %80’inden, tüm iskemik kalp hastalıklarının %35’inden ve tüm hipertansiyon vakalarının %55’inden sorumludur (Kasprzak-Drozd ve ark., 2022). Bununla birlikte, obez ve fazla kilolu bireylerde hayatı tehdit eden pek çok sağlık sorunuyla ilgili parametrelerde bozulmalar da grlmektedir. Obezitede görülen oksidatif stres ile sistemik enflamasyonun; bilişsel işlevlerde azalmaya neden olabildiğine, özellikle Alzheimer hastalığında olmak üzere kan yağ asitleri ile kognitif bozukluk arasında bir ilişki olduğuna dair çalışmalar da literatürde yer almaktadır (Ajayi ve ark., 2021).

Fazla kilolu ve obez bireylerde görülen psikolojik rahatsızlıklar bir diğer önemli sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (Borah ve ark., 2021). Psikolojik açıdan obezite; düşük benlik kavramı, olumsuz benlik değerlendirmesi ve düşük benlik imajı gibi birçok sorunla ilişkili olmasının yanında; sosyal olarak, obez bireyler genellikle ayrımcılık ve önyargıyla da karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle, obezite genel olarak yaşam kalitesinde azalmalara neden olmaktadır (Blissmer ve ark., 2006).



Şekil 1.1. Obezitenin neden olduğu komplikasyonlar.

Obezitenin sebebi olduğu sağlık sıkıntıları ile birlikte sağlık harcamaları içerisindeki payı giderek artmaktadır. Dolayısıyla fazla kilolu ve obez bireyler hem ekonomiye hem de sağlık sistemlerine büyük bir yük getirmektedir (Chu ve ark., 2018; Mohajan ve Mohajan, 2023; Sirotkin ve Kolesárová, 2021;). Ekonomik veriler obezitenin önlenmesi ve tedavisinin, bireysel ve ulusal sağlık sistemleri için ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır (Chung ve ark., 2021).

1.1.4. Obezite Tedavisi

Obezite; enerji tüketimine karşı yanlış enerji alımı, stresli ve hareketsiz yaşam tarzı, alkol tüketimi, depresyon gibi nedenlerin bir sonucu olarak gelişebilen en şiddetli metabolik bozukluklardan biri olarak tanımlanmaktadır (Kumar ve ark., 2022). Obezitenin, kronik enerji alımının vücut enerji harcamasını aşmasına bağlı olarak artan vücut ağırlığı ve yağ dokusu ile ilgili olduğu bilinmektedir. Kilo fazlalığı veya obezite tedavisi bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir. Kilo fazlalığının ve zararlı sonuçlarının tedavisi için diyet uygulamalarından farmakolojik tedavilere, psikolojik yaklaşımlardan fiziksel egzersize kadar çeşitli stratejiler önerilmektedir (Watanabe ve ark., 2020).

Obezitede öncelikli yaklaşım enerji alımının azaltılması ve yaşam tarzının iyileştirilmesidir (Chung ve ark., 2021). Amerika Birleşik Devletleri Obezite Derneği'nin (The Obesity Society) ve Endokrin Derneği'nin (Endocrine Society) yetişkinlerde aşırı kilo ve obezite yönetimi kılavuzlarına göre diyet, egzersiz ve davranış değişiklikleri obezite tedavisinin temelini oluşturmaktadır (Barış ve Tosun, 2022). Ancak bu yaklaşımlar çoğunlukla yeterli sonuç vermediğinden uzun yıllardan bu yana obezite için medikal tedavi seçenekleri üzerine çalışılmaktadır (Erdoğan Erden ve ark., 2022).

Diyet, egzersiz ve davranış değişikliği gibi yöntemlerin başarısız olması halinde farmakoterapi seçeneği gündeme gelmektedir (Barış ve Tosun, 2022; Shang ve ark., 2021). Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar; iştahı, metabolizmayı veya kalori tüketimini değiştirerek kiloyu azaltabilen veya kontrol edebilen farmakolojik ajanlardır. Obezitede ilaç tedavisi çok tercih edilmesine rağmen, kullanılan ilaçların geliştirilmelerinin zorluğu yanında istenmeyen yan etkileri de bulunmaktadır (Mir ve ark., 2019; Shang ve ark., 2021). Örneğin iştahı baskılayan sibutramin, onay aldıktan sonra yaygın olarak kullanılmış ancak daha sonra kardiyovasküler hastalık riskini arttırması nedeniyle 2010 yılında piyasadan çekilmiştir (Chung ve ark., 2021). Obezitenin medikal tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) amfetamin ve orlistat, Avrupa'da ise sadece orlistat kullanılmıştır. Tedavi seçeneklerinde yıllar içinde meydana gelen değişiklikler sonucu obezite endikasyonu için çeşitli araştırmalar devam etmektedir (Erdoğan Erden ve ark., 2022).

1.1.4.1. Diyet Tedavisi

Diyet değişikliği obezite tedavisinin merkezinde yer almaktadır. Makro besinler ve gıda alım modellerinin çeşitli kombinasyonlarını içeren çok sayıda kilo verme diyetleri bulunmaktadır. Bu diyetlerin ortak noktası kalori kısıtlamasıdır ve farklı diyetler çeşitli mekanizmalarla kilo kaybını sağlayabilmektedir (Chao ve ark., 2021).

1.1.4.2. Egzersiz Tedavisi

Enerji dengesini değiştirmek için günlük enerji harcamasını artırmak obezite tedavisinde etkili bir strateji olmakla birlikte; negatif enerji dengesi ne kadar büyük olursa, kilo kaybı da o kadar büyük olmaktadır. Artan enerji harcaması, egzersizin obezite ile savaşmasının birincil yolu olsa da araştırmalar aynı zamanda egzersizin iştahı düzenleyerek enerji alımını etkileyip etkilemediğini de araştırmaktadır (Petridou ve ark., 2019).

1.1.4.3. İlaç Tedavisi

Mevcut kılavuzlara göre, $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya $BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan ve kilo ile ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda kilo yönetimi için onaylanan ilaçların reçete edilmesi önerilmektedir (Saunders ve ark., 2018). Obezitenin tedavi seçeneklerinde yıllar içinde meydana gelen değişiklikler sonucu obezite endikasyonu ile kullanılan ilaçlar; fentermin, orlistat, cetilistat, liraglutid, lorkaserin, bupropion/naltrekson kombinasyonu, fentermin/topiramet kombinasyonu, metformin, metreleptin ve setmelanotid olmakla birlikte diğer başka seçenekler üzerinde de araştırmalar devam etmektedir (Erdoğan Erden ve ark., 2022).

Fentermin, hipotalamus da dâhil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde noradrenalin, serotonin ve dopamin salınımını uyarak açlığı azaltmaktadır. Monoterapi olarak sadece 3 aylık kısa süreli kullanım için FDA tarafından verilmiş sınırlı onaya sahiptir (Perdomo ve ark., 2023; Tchang ve ark., 2021). Fentermin/topiramet kombinasyonu geciktirilmif salımlı olarak üretilmiş ve 2012’de obezite tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (Reid and Korner, 2022). Düşük doz fentermin ile bir antiepileptik ilaç olan topiramet birleştiren bu ilaç, obezite için FDA onaylı ilk kombinasyon özelliği taşımaktadır (Yanovski ve Yanovski, 2014). Orlistat, obezite tedavisi için 1999’da FDA tarafından onaylanan ilk ilaçlardandır. Pankreatik ve gastrik lipazları inhibe ederek kilo kaybını desteklemekte ve böylece gastrointestinal sistemden yağ emilimini azaltmaktadır (Saunders ve ark., 2018).

Uzatılmış salımlı bupropion/naltrekson kombinasyonu, 2014 yılında obezite tedavisi için onaylanmıştır. Naltrekson/bupropion birlikte, beynin gıda alımının düzenlenmesinde yer alan bölgeleri etkileyerek yeme isteğini azaltmaktadır (Saunders ve ark., 2018). Liraglutid, 2014'te obezite tedavisi için FDA tarafından onaylanan glukagon benzeri peptid-1 reseptörü (GLP-1R) agonistidir. Bu agonistler, iştahı azaltmak ve tokluğu artırmak için mide boşalmasını yavaşlatmak amacıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etki etmektedir. Esas olarak postprandiyal insülin sekresyonunu artırarak tip 2 diyabeti tedavi etmek için FDA tarafından onaylanmıştır (Reid and Korner, 2022). Semaglutid, 2021'de obezite tedavisi için onaylanan bir diğer GLP-1R agonistidir. Bu ilaç daha önce tip 2 diyabet tedavisi için daha düşük bir dozda onaylanmış ve 2,4 mg'lık daha yüksek dozda, iştah ve tokluk üzerinde etkiler göstermekte olduğu belirtilmiştir (Reid and Korner, 2022). Metformin, tip 2 diyabet tedavisi için FDA onaylıdır, ancak sıklıkla prediyabet, polikistik over sendromu ve kilo vermeye yardımcı olmak için endikasyon dışı kullanılmaktadır (Reid and Korner, 2022). Cetilistat, orlistat kullanımı ile ortaya çıkan komplikasyonları önleme umuduyla obezite tedavisi için geliştirilmiştir. Orlistata benzer bir gastrointestinal ve pankreatik lipaz inhibitörüdür (Jeong ve Priefer, 2022). Setmelanotid, bir melanokortin-4 reseptörü (MC4R) agonistidir. MC4R'nin eksik aktivasyonunun neden olduğu obezitesi olan hastalarda setmelanotid, MC4R yolunu eski haline getirerek iştahı azaltmakta ve enerji harcamasını artırarak etki göstermektedir (Jeong ve Priefer, 2022). Lorcaserin, kalori alımını azaltan seçici bir 5-hidroksitriptamin 2C (5HT-2C) reseptör agonistidir. ABD'de 2012'den beri onaylanmıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), lorcaserinin psikiyatrik yan etkileri (depresyon, intihar düşüncesi, psikoz), valvülopati ve meme tümörü yapma potansiyeli nedeniyle onaylamamıştır (Pilitsi ve ark., 2019). Metreleptin, konjenital veya edinilmiş lipodistrofi ve ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda leptin eksikliği için bir replasman tedavisi olarak 2014 yılında FDA tarafından onaylanan bir leptin analogudur (Chakhtoura ve ark., 2023). Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde doğuştan veya kazanılmış yağ dokusu kaybı ile karakterize edilen lipodistrofik bozukluklarda rol almaktadır (Srivastava ve Apovian, 2018).

1.1.4.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi sadece $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ veya $BKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ve kiloyla ilişkili komorbiditelerin varlığında önerilmektedir (Wolfe ve ark., 2016). Bariatrik cerrahi, cerrahi olmayan müdahalelere kıyasla kilo kaybı sonuçlarında ve kiloyla ilişkili komorbiditelerde daha fazla iyileşme sağlamaktadır (Tchang ve ark., 2021).

1.2. Hastalıkların Tedavisinde Bitkiler ve Bitkisel Kaynaklı Doğal Ürünler

Doğa, çok eski zamanlardan beri insanlığa çeşitli hastalıkları tedavi etmek için biyolojik aktif bileşikler sunan çok zengin bir kaynaktır (Kumar ve ark., 2022; Mohamed ve ark., 2014). Doğadan elde edilen bileşikler, onlarca yıldır ilaç geliştirmek için kullanılmaktadır (Jung ve ark., 2014). Örneğin bitkilerde bulunan fitokimyasallar, yapı çeşitliliği ile karmaşıklığının sonucu olarak ortaya çıkan farmakolojik faydaları nedeniyle geniş ilaç kaynaklarını oluşturmaktadır (Li ve ark., 2022).

Sentetik ilaçların uzun süreli kullanımı sonucu karşılaşılan yan etkiler ve ilaç onayları sırasında yerine getirilmesi gereken katı kurallar, doğal ürünlere olan ilgiyi giderek arttırmıştır. Bitkilerde bulunan polifenoller, alkaloidler, terpenoidler, flavonoidler, tanenler, saponinler, glikozitler gibi çeşitli fitokimyasalların hastalıkların tedavisinde rol oynayan anahtar fitokimyasallar olduğu bilinmektedir. Sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisi açısından yüksek potansiyele sahip bu fitokimyasalların bitki içerisinde birlikte bulunmaları, sinerjik etki göstermeleri ayrıca avantaj yaratmaktadır (Kumar ve ark., 2022; Mohamed ve ark., 2014).

Doğaya dönüş eğilimi ve geleneksel ilaçlardan kaynaklanan olumsuz reaksiyonların korkusu nedeniyle, insanlar giderek daha fazla bitkisel ürün kullanımına başvurmaktadır (Ekar ve Kreft, 2019). Bitkisel ürünlerin güvenli olduklarına dair inanç ve bu tür ürünlerin marketler veya internetten de kolayca satın alınabilmesi birçok ülkede sağlık sisteminin önemli bir parçası haline getirmiştir

(Başaran ve ark., 2022; Kozhuharov ve ark., 2022). Doğal kökenli ürünler kullanıcılara güvenlik hissi vermesine rağmen, bitkisel formülasyonların da istenmeyen etkilere sahip olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bitkisel kaynaklı ürünlerde; kullanıcıların bilgisi dışında içeriğine sentetik bileşiklerin kasıtlı olarak eklenmesi, formülasyonda yer alan bitki türlerinin kasıtlı ve/veya kasıtsız değiştirilmesi veya yanlış etiketleme yapılması gibi riskler bulunabilmektedir (Ekar ve Kreft, 2019).

1.2.1. Obezite Tedavisinde Kullanılan Bitkiler, Bitkisel Kaynaklı Doğal Ürünler ve Etki Mekanizmaları

Son yıllarda obezite tedavisinde yeni ilaçlar ortaya konmuştur; ancak yeni, güvenli ve uygun maliyetli terapötik yaklaşımlar bulmaya halen ihtiyaç duyulmaktadır (Carratega ve ark., 2018). Yüksek maliyetler ve tehlikeli yan etkilerden duyulan memnuniyetsizlik nedeniyle, obeziteyi tedavi etmek için potansiyel doğal ürünlerin araştırılmasına olan ilgi artmaktadır (Sargin, 2021; Yun, 2010). Çoğu konvansiyonel obezite tedavisinde kullanılan ajanların kilo kaybını bir dereceye kadar sağladığı kanıtlanmış olsa da bu etkiyi uzun süre devam ettirebilmek tedavideki en önemli problemlerden biri olmaya devam etmektedir (Chan ve ark., 2021). Araştırmacılar ve bilim insanları özellikle doğal kaynaklı, yeni, etkili ve güvenli anti-obezite ajanlarının geliştirilmesi için daha fazla çaba sarf etmektedirler (Li ve ark., 2022). Bitkisel preperatlardaki daha yüksek fayda/yan etki oranı ve zengin molekül çeşitliliği, ilaçların keşfi için bitkileri iyi birer kaynak haline getirmektedir (Borah ve ark., 2021). Dolayısıyla bitkiler, çeşitli hastalıkların tedavisinde olumlu katkılarından dolayı obezite tedavisine yönelik araştırmaların da ilgi odağı haline gelmiştir (Chan ve ark., 2021).

Bitkisel kaynaklı takviyelerin ve ilaçların daha az yan etki göstermesi ve bunun beklentisi, doğallığın genel kabul görmesi, onları obezite gibi metabolik hastalıklara karşı kullanımı için daha çekici kılmaktadır (Chaturvedi ve Gupta, 2021). Antik çağlardan beri, dünya nüfusunun büyük bir kısmı obezite de dahil olmak üzere farklı

hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için bitkileri kullanmıştır (Mir ve ark., 2019). Günümüzde de bitkisel zayıflama takviyelerinin kullanımı kilo vermek için çok popüler ve yaygın tercih edilen bir yaklaşımdır (Firozian ve ark., 2021). Halkın genellikle yeşil çay, yeşil kahve ve karışık bitki çayı gibi doğal kaynaklardan elde edilen bitkisel ürünleri tercih etme eğiliminde olduğu yapılan çalışmalardan da anlaşılmıştır (Cebi ve ark., 2017).

Bitkiler üzerinde yapılan araştırmalar, obeziteyi önleyici ve tedavi edici potansiyellerini kanıtlamış, bitkiler ve bunlardan elde edilen bileşiklerin de obeziteyi önlediği gösterilmiştir (Mir ve ark., 2019; Rajan ve ark., 2020). Çeşitli bitkiler, meyve ve sebzeler, farklı anti-obezite etki gösteren ürünler de kilo kaybını desteklemek için gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır (Carratega ve ark., 2018). Bu nedenle bitki ekstreleri içeren gıda takviyeleri son yıllarda pazar içerisinde yerini giderek arttırmaktadır. Bu ürünler bağışıklık yanıtı ve cinsel gücü artırma, fazla kilolu ve obez kişilerde kilo verme, antioksidan etki vb. gibi ihtiyaçlar ile bazı hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde destek olarak kullanılmaktadırlar (Zaharieva ve ark., 2021; Shang ve ark., 2021).

Kilo verme için β -glukan, turunc, kalsiyum, D vitamini, kitosan, krom, kakao, *Coleus forskohlii*, konjuge linoleik asit, *Ephedra sinica*, fukoksanthin, *Garcinia cambogia*, glukomannan, yeşil kahve, yeşil çay, guar gum, ahududu, *Hoodia gordonii*, *Irvingia gabonensis*, fenilpropilamin, piruvat ve beyaz barbunya gibi çok sayıda mineral, vitamin, amino asit, metabolit ve bitki ekstresi gıda takviyesi olarak kullanılabilmektedir (Bonetti ve ark., 2022).

Yeşil çay, *Garcinia*, Yerba Mate ve beyaz fasulye gibi kilo kaybı için birkaç bitkiden doğal içerikli gıda takviyelerinin geliştirildiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda; yaban mersini, kırmızı lahana, zencefil, *Aloe vera* ve omija meyveleri gibi diğer birçok yenilebilir ve tıbbi bitkinin obeziteye karşı savaşabileceği görülmüştür. Bununla birlikte bitkilerden elde edilen kapsaisin, antosiyanin, kersetin, dioskin ve kemferol gibi bazı biyoaktif bileşiklerin de obezite önleyici aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bitkilerin ve bitkisel kaynaklı doğal ürünlerin anti-obezite

etki mekanizmaları temel olarak; iştahın düzenlenmesi, lipit ve karbonhidratların emiliminin azaltılması, adipogenez ve lipogenezin inhibisyonu, lipit metabolizmasının düzenlenmesi, enerji tüketiminin artması, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ve obezite ile ilgili enflamasyonun iyileşmesini içermektedir (Shang ve ark., 2021).

1.2.1.1. İştahın Düzenlenmesi

Birçok çalışma, gıdalardan elde edilen bazı bileşenlerin tokluğu arttırabileceğini ve dolayısıyla kilo kontrolünde yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur. Artan tokluğun altında yatan mekanizma, noradrenalin seviyesindeki artışı ve ardından sempatik sinir sistemi aktivitesinin aktivasyonunu içermekte olup bu da tokluk ve enerji harcamasında artışa, açlığın bastırılmasına ve ayrıca yağ oksidasyonunda yükselmeye yol açmaktadır. Tokluk oluşturma ve bunun sonucunda kilo vermeyi kolaylaştırma yeteneğine sahip bitkilerden elde edilen bazı kimyasallar bulunmaktadır. Bu aktif maddeler, metabolizma hızını artırmanın yanı sıra iştahı bastırma özelliğine de sahiptir (Chan ve ark., 2021). *Citrus aurantium*, *Phaseolus vulgaris*, *Hoodia gordonii* ekstrelerinin ve *Camellia sinensis* (yeşil çay) ve *Capsicum annuum*'un iştahı bastırma özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir (Chan ve ark., 2021; Sharma ve Kanwar, 2018).

1.2.1.2. Lipit ve Karbonhidratların Emiliminin Azaltılması

Amilaz ve glukozidaz karbonhidratların hidrolizi için anahtar enzimlerdir. Lipaz ise yağların, trigliseritlerin ve fosfolipitlerin sindirimini sağlayan bir enzimdir. Dolayısıyla lipit ve karbonhidratların emiliminin azaltılması için bu enzimlerin inhibisyonu, obezite tedavisi için etkili mekanizmalardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Singh ve ark., 2020). Örneğin *Camellia sinensis* bitkisinden elde edilen yeşil çayın anti-obezite etkisi; obezite tedavisinde iyi bilinen bir hedef olan gastrointestinal kanalda pankreatik lipaz, amilaz ve glukozidaz gibi enzimleri inhibe

ederek yağ emilimini azaltmak, karbonhidratların sindirimini ve emilimini önleyerek yine enerji alımını azaltmak şeklindedir (Watanabe ve ark., 2020).

1.2.1.3. Adipogenez ve Lipogenezin İnhibisyonu

Yağ dokusunda meydana gelen anabolizma ve katabolizma reaksiyonları; lipogenez ve lipoliz gibi işlemler yoluyla çok sayıda hormonun ve biyokimyasal sinyallerin dâhil olmasıyla kontrol edilen bir süreçtir. Yağ dokusu üzerinde bu dengenin bozulması, adipogenezin artışı ve β -adrenerjik uyarımlı lipolizin azalması ile sonuçlanmaktadır (Rufino ve ark., 2020). Adipogenezin ve lipogenezin inhibisyonunu hedefleyen doğal ürünlerin obezite yönetiminde kullanılabileceği düşünülmektedir. Örneğin, Dave ve arkadaşları (2012) tarafından *A. comosus* bitkisinin toprak altı kısımlarından elde edilen bromelainin adipojenik gen ekspresyonunu azaltarak adiposit farklılaşmasını geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiği ve olgun adipositlerde apoptozu ve lipolizi indüklediği hücresel düzeyde gösterilmiştir.

1.2.1.4. Lipit Metabolizmasının Düzenlenmesi

Lipit metabolizması, çeşitli enzimlerin ve hormonların dâhil olduğu yağ asitlerinin, trigliseritlerin ve kolesterolün sentezlenmesi, depolanması ve parçalanmasından oluşan çok aşamalı bir süreçtir. Lipit metabolizmasında görev alan enzim, reseptör vb. faktörlerin modülasyonu lipit metabolizmasını etkileyebilmekte ve obezitenin önlenmesinde istenen etkiler sağlayabilmektedir. Yapılan bir klinik çalışmada, *Hibiscus sabdariffa* ve *Lippia citriodora*'dan elde edilen polifenol açısından zengin ekstre içeren gıda takviyesinin, obez ve aşırı kilolu deneklere uygulanmasıyla deneklerde vücut ağırlığının, karın çevresi ve genel vücut yağının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Ayrıca söz konusu ekstre, hem aşırı kilolu hem de obez deneklerde toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Singh ve ark., 2020).

1.2.1.5. Enerji Tüketiminin Artması

Vücutta biriken aşırı yağ, yüksek miktarda gıda tüketimine karşın düşük enerji harcanması sonucu ortaya çıkan enerji homeostazındaki bir dengesizlik olarak ifade edilebilmektedir. Bu nedenle negatif yönde bir enerji dengesizliği oluşturmak kilo yönetiminde önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (Sun ve ark., 2016). İnsanlarda bulunan kahverengi yağ dokusu, besinlerden alınan enerjiyi ısıya dönüştürerek ve bunu termojenin olarak da bilinen mitokondriyel ayrılma proteini ile (UCP1) dağıtmaktadır (Chandrasekaran ve ark., 2012; Sun ve ark., 2016). *Capsicum annuum* bitkisinden elde edilen kapsaisinin, *in vivo* deneylerde enerji tüketimini arttırdığı gösterilmiştir (Jung ve ark., 2014).

1.2.1.6. Bağırsak Mikrobiyotasının Düzenlenmesi

Bağırsak mikrobiyotası; karbonhidrat sindirimine ve bağırsak çeperinin bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunmaktadır. Doğal ürünler, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve bileşimini etkileyebilmektedir (Li ve ark., 2022). Bağırsak mikrobiyotasının obez ve zayıf kimselerde farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda *Firmicutes*, *Lactobacillus* ve *Bacteroidetes* gibi bazı bakteri türlerinin obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Murugan ve ark., 2021). Yapılan araştırmalar sonucu bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişimi için önemli bir hedef olduğu, yenilebilir ve tıbbi bitkilerin bağırsak mikrobiyotasının zenginliğini ve bileşimini değiştirerek potansiyel obezite karşıtı etkileri olabileceği düşünülmektedir (Shang ve ark., 2021).

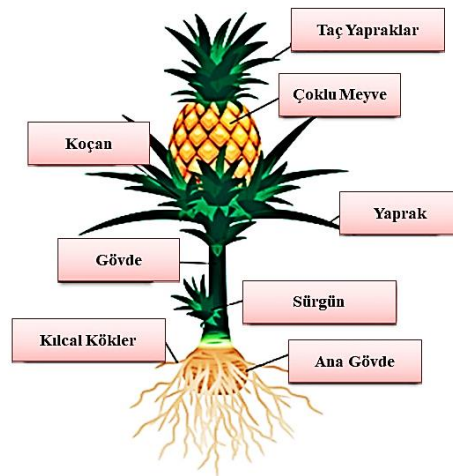
1.2.1.7. Obeziteyle İlgili Enflamasyonun İyileşmesi

Obezite, enflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açarak bağışıklık hücrelerinin yağ dokusuna sızması sonucu düşük düzeyde kronik enflamasyona neden olmaktadır. Bazı bitkiler, enflamatuvar yanıtı modüle ederek kilo vermede kritik bir rol

oynamaktadır. Bu nedenle, antienflamatuar etkileri yüksek olan bitkilerin, obeziteyi önlemede ve yönetmede etkili olabileceği değerlendirilmektedir (Shang ve ark., 2021).

1.3. Bromelain

Bromelain, *Ananas comosus* (ananas) bitkisinden elde edilebilen proteolitik enzim grubuna ait bir enzim olarak bilinmektedir (de Lencastre Novaes ve ark., 2016; Meena ve ark., 2022). Bromelain, proteolitik enzimlerin yanı sıra fosfatazlar, glukozidazlar, peroksidazlar, selülozlar ve glikoproteinler içeren bir karışımdır (Ramli ve ark., 2017). Bromelain ananas bitkisinin gövde, meyvesi, yaprakları ve kabuğu dahil olmak üzere birçok yerinde bulunabilmektedir. Ancak sadece gövde ve meyve yüksek miktarda bromelain içermektedir (Ataide ve ark., 2018). Bunun yanında “Bromelain” söz konusu olduğunda genellikle “stem bromelain” akla gelmektedir (Agrawal ve ark., 2022). Bromelainin varlığı ilk kez 1891’de Marcano tarafından ortaya konulmuş, Chittenden tarafından da ananas suyundan ekstre edilerek etkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir (de Lencastre Novaes ve ark., 2016). Heinecke 1957’de ananas sapının meyveden daha fazla bromelain içerdiğini keşfetmiş ve bu da ticari ölçekte enzim üretimi ve fitomedikal bileşik olarak kullanımına izin vermiştir (Arefin ve ark., 2020).



Şekil 1.2. Ananas bitkisinin kısımları.

(<https://www.google.com/search?q=Pineapple+stems&sxsrf> Erişim tarihi: 20.03.2023)

Bromelain, proteinlerin daha küçük polipeptitlere veya tek amino asitlere parçalanmasının meydana geldiği proteolitik reaksiyonları katalize eden bir enzim grubudur. Daha spesifik olarak, aktif bölgesindeki sistein tiyol nedeniyle sistein proteinaz olarak sınıflandırılmaktadır (de Lencastre Novaes ve ark., 2016; Jančić ve Georgieva, 2021). Çeşitli sistein endopeptidazlar (ananas meyvesi-meyve bromelaini, stem-ananain, stem bromelaini, komosain) ve fosfatazlar, peroksidazlar, karbonhidratlar, ribonükleazlar, proteaz inhibitörleri, selülozlar, glikoproteinler ve organik olarak bağlı kalsiyum gibi diğer elementler ham bromelaine bulunmaktadır (Colletti ve ark., 2021; Jančić ve Georgieva, 2021). Bir sülfhidril kısmı, fonksiyonel elemanını oluşturmaktadır (Agrawal ve ark., 2022). Gövde bromelain, oldukça kararlı bir ikincil yapıya sahiptir. pH 7-10 aralığında aktivite göstermektedir. pH 10'un üstünde geri dönüşümsüz bir şekilde aktivitesini kaybetmektedir (Arefin ve ark., 2020). Bottega ve arkadaşları (2021) bromelainin aktivitesini pH 4,5-9,5 aralığında sergilediğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte bromelain için optimum pH aralığı 5,5-8 olarak bildirilmiştir (Chakraborty ve ark., 2021). Bromelain'in -20 °C'de saklanması durumunda uzun süre stabil olduğu rapor edilmiştir (Agrawal ve ark., 2022; Arefin ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda oda sıcaklığında (21°C), bromelainin proteolitik aktivitesinin hızla düşmekte olduğu, konsantre formlarda (>50 mg/mL), oda sıcaklığında bir hafta stabil kaldığı ve ayrıca tekrar dondurma ve çözmeye uygun olduğu görülmüştür (Pillai ve ark., 2013). Çoğu enzimin termal kararlılığı artan sıcaklıkla azalmaktadır. Genel olarak, 65°C'nin üzerinde enzimatik faaliyetler ciddi şekilde inhibe edilmektedir. Bromelain, ananas bitkisinden elde edilmesi aşamasında 60°C'ye kadar ısıtmayı içeren işlemler sırasında termal stabilite göstermektedir (de Lencastre Novaes ve ark., 2016).

Bromelain, protein yapısından dolayı ağızdan alındıktan sonra sindirilmekte ve genel olarak mide ortamından kaynaklı denatürasyonun, inaktivasyona ve biyolojik aktivitelerinde kayba yol açabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, piyasada (özellikle Avrupa'da) bulunan bromelain içeren birçok gıda takviyesi, enterik kaplı tabletler ve kapsüller olarak formüle edilmiştir (Bottega ve ark., 2021).

1.3.1. Bromelainin Emilimi ve Biyoyararlanımı

Hayvan farmakokinetik araştırmaları, bromelain enzim kompleksinin enteral yoldan kabaca %40 oranında emildiğini ve kısa bir yarı ömre sahip olduğunu göstermiştir (Agrawal ve ark., 2022). Kandaki iki protein; antiproteinaz alfa 2-makroglobülin ve alfa 1- antikomotripsine bağlanmaktadır (Castell ve ark., 1997). Yapılan bir *in vivo* araştırmada, 12 g/gün üzerinde bromelainin fark edilebilir herhangi bir olumsuz etki olmaksızın tüketilebileceği bulunmuştur (Arefin ve ark., 2020).

1.3.2. Bromelainin Toksisitesi, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Hem hayvan hem de insanlar ile yapılan çalışmalar, bromelainin yeterli biyoyararlanıma sahip olduğunu, iyi tolere edildiğini, güvenli ve kolay uygulanabilir olduğunu altını çizmektedir. Fareler ile yapılan toksisite çalışmalarında, günde 1,5 g/kg'lık dozlarda karsinogenik veya teratojenik etkiler olmaksızın 10 g/kg'dan daha yüksek bir LD₅₀ dozu olduğu gösterilmiştir (Pezzani ve ark., 2023).

Yeni araştırmalar hem hayvanlarda hem de insanlarda bromelain almanın bir sonucu olarak ortaya çıkan çok az yan etki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bromelain nispeten güvenli kabul edilmektedir. Ana yan etkiler gastrointestinal sistem üzerinedir (mide ağrısı ve ishal), ancak yatkınlığı olan kişilerde cildi veya sindirim sistemini etkileyen hafif ila şiddetli alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (Chakraborty ve ark., 2021; Gupta ve ark., 2022). Yüksek dozda bromelain alan kişilerde gastrointestinal yan etkilere ek olarak; kalp çarpıntısı, yorgunluk, baş dönmesi ve uyuşukluk görülebildiği belirtilmiştir (Chakraborty ve ark., 2021).

Literatürde, peptik ülseri ve başka sindirim sorunları olan kişilerin, bromelain kullanmadan önce sağık uzmanına danışması, kanama bozukluğu olan bireylerin bromelaini yalnızca tıbbi müdahaleden sonra ve sıkı sağık kontrolü altında kullanması, bromelainin hamilelik ve doğum sırasında kullanılmaması, karaciğer ve

böbrek bozukluğu olan hastaların bromelain kullanımından kaçınması yönünde uyarılar bulunmaktadır. Ayrıca havuç, kereviz, rezene, çavdar, papaya, huş ağacı veya selvi poleni, otlara veya latekse alerjisi olan kişilerin bromelain kullanımı sırasında bu yan etkilere karşı daha hassas olabileceği de belirtilmiştir (Chakraborty ve ark., 2021).

Aspirin, heparin, varfarin (Coumadin®) ve klopidoğrel (Plavix®) dâhil antiplatelet veya antikoagulan ilaçlar ile nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlardan ibuprofen (Advil®) ve naproksen (Aleve®) kullanan kişilerin bromelaini yalnızca bir uzmanın gözetiminde kullanması gerekmektedir. Bromelain, *Allium sativum* (sarımsak) ve *Ginkgo biloba* gibi kanama riskini artıran bitkileri tüketen kişiler tarafından dikkatli kullanılmalıdır. Yapılan deneyler bromelainin; antibiyotiklerin (tetrasiklin ve amoksisilin gibi), kemoterapi ilaçlarının (5-florourasil ve vinkristin gibi), tansiyon ilaçlarının (özellikle kaptopril-Capoten® ve lisinopril-Zestril® gibi ACE inhibitörlerinin), letarjiye neden olan ilaçların (lorazepam-Ativan®, benzodiazepinler veya diazepam-Valium® gibi), bazı antidepresanların, opioidlerin (kodein dahil) ve barbitüratların (fenobarbital gibi) emilimini arttırabileceğini göstermektedir (Chakraborty ve ark., 2021).

1.3.3. Bromelainin Etkileri ve Kullanımı

Bromelain, bol miktarda proteinaz inhibitörü ile büyük terapötik potansiyele sahiptir (Dewakate ve ark., 2008). Halk hekimliğinde uzun yıllardır çeşitli hastalıklar için kullanılması, dikkate değer terapötik özelliklere sahip olması bromelaine olan talebi ve ilgiyi arttırmaktadır (Colletti ve ark., 2021; Rathnavelu ve ark., 2016).

Hem laboratuvar da hem de hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar; bromelainin fibrinolitik, ödem önleyici, antitrombotik ve antienflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bromelainin terapötik kullanım alanları arasında yara debridmanı, sinüzit, bronşit, anjina pectoris, cerrahi travma ve tromboflebit yer almaktadır. Ek olarak; çok sayıda kardiyovasküler hastalığı, ishali ve osteoartriti

tedavi ettiği gösterilmiştir. Ayrıca apoptotik hücre ölümünü attırmakta ve antikanser özellikler göstermektedir (Agrawal ve ark., 2022). Son zamanlarda bromelain, SARS-CoV-2'nin farklı versiyonlarını inhibe etmesi sonucu COVID-19'a karşı bir antiviral ajan olarak önerilmektedir (Jančič ve Georgieva, 2021; Owoyele ve ark., 2020). Bromelain, amoksisilin ve tetrasiklin gibi bazı antibiyotiklerin terapötik etkilerini güçlendirmektedir (Chakraborty ve ark., 2021). Bromelain tedavisinin önemli bir diğer endikasyonu, ameliyat sonrası ve travma sonrası şişliği azaltması olarak görölmektedir (de Souza ve ark., 2019; Hu ve ark., 2020). Randomize kontrollü çalışmalar, tümü enflamatuvar bileşene sahip durumlar olan romatoit artrit, osteoartrit, perioperatif spor yaralanmaları, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kronik rinosinüzit ve cilt yara ve yanıkları gibi hastalıklarda bromelainin etkisini vurgulamaktadır (Colletti ve ark., 2021). Dolayısıyla bromelain içeren takviyeler sağlık ile ilgili birçok konuda kullanılmaktadır (Hikisz ve ark., 2021).

Bromelainin antimikrobiyal (Agrawal ve ark., 2022; Ali ve ark., 2015); antienflamatuvar ve antiödem (Ordesi ve ark., 2014; Pavan ve ark., 2012), kan pıhtılaşması üzerine (Arefin ve ark., 2020), kardiyovasküler hastalıklar (Arefin ve ark., 2020; Maurer, 2001; Pavan ve ark., 2012), kanser hücrelerini öldürücü olarak (Chakraborty ve ark., 2021; Chobotova ve ark., 2010; Dhandayuthapani ve ark., 2012; Manzoor ve ark., 2016;), debridman yanıklarında (Arefin ve ark., 2020; Chakraborty ve ark., 2021; Pavan ve ark., 2012), osteoaritte (Akhtar ve ark., 2004), sinüzit tedavisinde (Chakraborty ve ark., 2021) etkileri ve kullanımı bulunmaktadır.

1.3.3.1. Bromelainin Anti-obezite Etkisi

Bromelain anti-obezite etki gösteren fitoterapötikler arasında sayılmaktadır (Li ve ark., 2021; Moro ve Basile, 2000). Aktif bileşenlerinden dolayı *Ananas comosus* bitkisi kilo vermek için diyetlerde yer almaktadır (Dave ve ark., 2012). Günde bir tane taze ananas (*A. comosus*, *A. sativus*) yemenin, vücut ağırlığını azaltabildiği belirtilmiştir (Gamal ve ark., 2014). Ananas; lifli olması, vitamin, mangan ve bakır gibi elementleri içermesinin yanı sıra hoş tadı nedeniyle yıllarca değerli olmuştur.

Düşük kalori değeri ve aynı zamanda besin zenginliği nedeniyle, kilo vermek isteyen kişilerin diyetlerinde sıklıkla yer almaktadır (Hikisz ve ark., 2021). Fitoterapötik bromelain (SBM), obeziteye karşı kullanılabilecek bir kaynak olarak değerlendirilmektedir. SBM'nin adipojenik gen ekspresyonunu azaltarak 3T3-L1 adiposit farklılaşmasını geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiği ve olgun adipositlerde apoptozu ve lipolizi indüklediği hücresel düzeyde gösterilmiştir (Dave ve ark.,2011). Yapılan bir çalışmada farelere 12 hafta boyunca bromelainli (20 mg/kg) veya bromelainsiz günlük yüksek yağlı diyet uygulanmış ve bromelainin vücut ağırlığında yüksek yağlı diyetin neden olduğu artışı ~%30, organ ağırlığını karaciğer ağırlığında ~%20 oranında azalttığı bulunmuştur (Hu ve ark., 2020). Obezite hastalarının yaklaşık %60-70'inde dislipidemi görülmektedir. Obezitedeki lipit anormallikleri, yüksek serum trigliserit, yüksek kolesterol, yüksek apolipoprotein B ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değerleri ile düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri olarak sayılmaktadır. Yapılan çalışmalar, ananas suyunun veya kabuğunun ekstresinin bromelain ve fenolik bileşiklerden kaynaklı olarak antihiperlipidemik etkilerini göstermiştir. Dolayısıyla bromelainin kolesterol plaklarını parçalayarak obezitede kolesterolü düşürdüğü bildirilmiştir (Ajayi ve ark., 2021). Bromelain farmasötik/tıbbi alanlarda farklı uygulamalara sahip olsada, enzimler sınırlı stabiliteye sahip olduğundan, denatürasyona ve aktivitelerini azaltabilecek değişikliklere duyarlılığından kullanımda zorluklar ortaya çıkmaktadır. Nanoteknolojik yöntemler ile bromelainin enzimatik aktivitesini ve özelliklerini arttırmak mümkün olmuş; böylece daha iyi formülasyonlar ortaya konulmuştur (Chakraborty ve ark., 2021).

1.3.4. Bitkisel ve Doğal Kaynaklı Zayıflama Ürünlerinde Tağşişat

Bitkisel ürünlerde tağşişat, ürünün etkisini arttırmak veya üretim maliyetini düşürerek karlılığı yükseltmek için içeriğinde yer aldığı belirtilen bitkinin başka bir bitki türüyle kasıtlı olarak değiştirilmesi veya söz konusu bitkisel ürüne kasıtlı olarak yabancı bir ilaç veya kimyasalın eklenmesi olarak tanımlanmaktadır (Başaran ve ark., 2022). Bitkisel tıbbi ürünlerin sentetik kimyasallarla karıştırılması ciddi

tehlikeler doğurmaktadır. Avrupa'da ve dünyanın diğer birçok bölgesinde çeşitli bitkisel gıda takviyelerinin sentetik maddeler ile tağışış edildiği vakalar bildirilmiştir (Hemdan ve Tawakol, 2018). Sentetik maddeler ile tağışışat, farmasötik madde ve/veya formülasyonda bulunan diğer maddelerle etkileşim meydana getirebileceğinden insan vücudunda öngörülemeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Carvalho ve ark., 2012). Kasıtlı tağışışın, genellikle formülasyondaki doğal maddeler yetersiz olduğunda, pahalı olduğunda veya belirli bir farmakolojik etkinin yoğunlaştırılması amaçladığında yapıldığı belirtilmektedir (Haneef ve ark., 2013).

Doğaya dönüş eğiliminin artması, insanların konvansiyonel ilaçların yan etkilerinden korkması nedeniyle bitkisel preparatlar artan oranda tercih edilmektedir. Uzun süreli kullanımları ve doğal kökenleri nedeniyle bu ürünler tüketiciye sanal bir güvenlik hissi vermektedir. Ancak bitkisel formülasyonlar ayrıca istenmeyen etkilere sahiptir ve diğer tehlikelerin yanı sıra kasıtlı olarak sentetik bileşiklerin eklenmesi, bitki türlerinin kasıtlı ve/veya kasıtsız olarak değiştirilmesi veya yanlış etiketleme gibi durumlar nedeniyle bazı riskler barındırabilmektedir. Bitki türlerinin yer değiştirmesi çok farklı bitkisel ürün gruplarında meydana gelirken, eklenen yasa dışı sentetik maddelere ilişkin raporlar genellikle bitkisel zayıflama ürünleri, cinsel gücü arttırıcı ürünler, romatizmal ve enflamatuvar hastalıkların tedavisi için kullanılan ürünler ile antidiyabetik ve tansiyon düşürücü ürün gruplarını içermektedir (Ekar ve Kreft, 2019). Gıda takviyelerinin potansiyel olarak ciddi toksik yan etkilere neden olabilecek beyan edilmemiş sentetik ilaçlarla tağışış edildiğini ortaya koyan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Haneef ve ark., 2013). Bu nedenle çok kolay şekilde temini mümkün olabilen gıda takviyelerinin potansiyel riskleri hakkında farkındalık kazanmak önemlidir.

Obezite, önemli bir halk sağlığı sorunudur ve insanlar obezite için fitoterapötik formülasyonlara dayanan tedavi arayışı içerisindeyler (Carvalho ve ark., 2012). Dolayısıyla, bromelain ve benzeri kilo önleyici ya da kilo kontrolü amacıyla kullanılan bitkisel kaynaklı doğal preparatlara ilgi her zaman olmuştur. Doğal

kaynaklı ürünler, ağırlıklı olarak kilo vermeye destek olması amacıyla tercih edilebilmektedir.

Sentetik ilaçlara alternatif olduğu düşünülen doğal zayıflama ürünleri, güvenli olduğu varsayımıyla kullanıcılar tarafından özellikle tercih edilmektedir. Öte yandan bu ürünlerin potensinin sentetik zayıflama ajanlarına göre daha düşük olduğu bir gerçektir (Arıburnu ve ark., 2012). Buna rağmen içerdikleri doğal fitokimyasallar nedeniyle etkili ve hızlı kilo vermeye yardımcı olduğu yönünde pazarlanmaktadır (Carvalho ve ark., 2012; Popescu ve Radu, 2015). Artan ilginin bir sonucu olarak bitkisel zayıflama formülasyonlarına yasadışı olarak sentetik maddeler eklenebilmektedir (Ekar ve Kreft, 2019; Zhivikj ve ark., 2020). Buradaki temel amaç zayıflama ürünlerinin etkinliklerini artırmak olarak görülmektedir (Arıburnu ve ark., 2012). Bitkisel kilo kaybı ürünlerinde en çok taşıyıcı yapılan maddeler sibutramin ile birlikte fenolftalein olarak karşımıza çıkmaktadır (Carvalho ve ark., 2012).

Doğal kaynaklı ürünlerin sentetik maddeler ile taşıyıcı, özellikle uzun süreli kullanımlarda halk sağlığı için önemli bir risk oluşturmaktadır. Bitkisel zayıflama ürünlerindeki sentetik maddeler ve/veya reçeteli ilaç analogları, tüm küresel sağlık otoritelerini ilgilendiren bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle DSÖ, FDA ve EMA bitkisel ilaçların güvenli ve uygun şekilde kullanımına yönelik kılavuzlar yayınlamıştır.

Taşıyıcı edilmiş gıda takviyeleriyle ilgili sorunlardan bir diğeri sıkı kontrollerden kaçabilecekleri ve pazarlama ve satıştan önce güvenlik/kontrol testlerini yerine getirmek zorunda olmadıkları internet veya sosyal medya aracılığıyla pazarlanıp satılmalarıdır. Küreselleşme ile birlikte kilo vermeye yönelik takviye pazarının artan değeri ve bu ürünlerin taşıyıcı edilmesi, yan etki görülme ve hatta ölümle sonuçlanma vakalarında artış meydana getirmiştir (Jairoun ve ark., 2021).

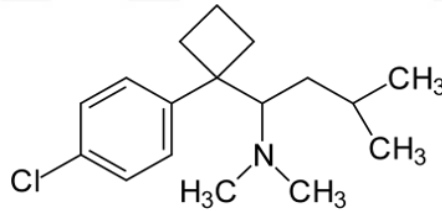
Üreticilerin gıda takviyelerini piyasaya sürmeden önce etkinlik veya güvenlik bilgilerini sunmaları gerekmektedir (Kozhuharov ve ark., 2022). Taşıyıcı olarak tanımlanan standart dışı uygulamada, gıda takviyeleri piyasaya sunulmadan önce

yeteri şekilde değerlendirilmediği ve ilaçlar gibi bir onay sürecinden geçmediği için sağlık açısından endişe verici hale gelmektedir. Otoriteler tarafından yeterince yapılmayan düzenlemeler, gıda takviyesi üreticilerinin taşıyışat yapma eğilimini arttırmaktadır (Haneef ve ark., 2013). Bu durum dünya genelinde gıda takviyelerinin kalitesi ve güvenliğine ilişkin sorunları doğurmaktadır (Cebi ve ark., 2017). Gıda takviyeleri ilaç olarak kabul edilmediğinden içeriklerinde bir standardizasyon yoktur ve gizli içerikleri olabilmektedir (Pamukcu Günaydın ve ark., 2015). Özellikle en çok tercih edilen gruplardan olan zayıflamaya yardımcı bitkisel preperatların içine katılan sentetik kimyasallar ciddi yan etkilere sebebiyet vererek insan sağlığını tehlikeye sokmaktadır (Tosun ve Uzal Kılıç, 2011). Gıda takviyelerinin bileşiminde bulunan gizli içerikler çoğu zaman rastgele rutin bir tıbbi kontrol sırasında veya tedaviye verilen beklenmedik bir klinik yanıt ortaya çıkmasıyla tespit edilebilmektedir (Ekar ev Kreft, 2019). Bu nedenle, taşıyış için kullanılan maddelerin tespiti sağlık otoriteleri için büyük bir sorun olmaya devam etmektedir (Zhivikj ve ark., 2020).

Bitkisel gıda takviyelerinin beyan edilmemiş sentetik ilaçlarla karıştırılması yaygın bir sorundur. En çok etkilenen ürün gruplarından biri de zayıflama ürünleridir (Csupor ve ark., 2013). Doğal kaynaklı zayıflama ürünlerine en fazla ilave edilen sentetik madde sibutramin (Şekil 1.3) olarak karşımıza çıkmaktadır (Cebi ve ark., 2017; White, 2022). Bu maddenin bitkisel gıda takviyelerine yasadışı olarak dahil edilmesi, tüketiciler için ölümcül olmayan miyokart infarktüsü ve inme gibi ciddi sağlık sonuçlarına neden olabilmektedir (James ve Philip, 2010). Dolayısıyla sibutraminin tespiti ve miktarının belirlenmesi için teknikler geliştirilmesi halk sağlığı yönünden önem arz etmektedir (Arıburnu ve ark., 2012).

Sibutramin [1-(1-(4-klorofenil) siklobütil)-N,N,3-trimetilbutan-1-amin], 1997'de obezite tedavisinde iştah kesici amaçla kullanımı onaylanan ilk ilaç olup genellikle hidroklorit monohidrat tuzu formunda bulunmaktadır. Yapısal olarak amfetamine benzemektedir. Merkezi etkili bir serotonin, dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (Cebi ve ark., 2017; Fanelli ve ark., 2021). Bu bileşiğin yan etki profili amfetamine kimyasal ve farmakolojik benzerliği ile ilgilidir (Csupor ve

ark., 2013) Sibutramin esas olarak iştahı bastırmakta ve enerji tüketimini artırmak için termogenezi uyarmaktadır (Hsu ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada sibutraminin gıda alımını azaltarak plaseboya kıyasla ~5 kg kilo kaybına yardımcı olduğu belirtilmiştir (Jeong ve Priefer, 2022). Sibutramin, HDL kolesterol konsantrasyonlarını artırmakta ve trigliserit düzeylerini düşürmekte, ancak kan basıncını ve nabızı yükseltebilmektedir (Carvalho ve ark., 2012). Aşırı kilolu yüksek riskli kardiyovasküler hastalarda sibutraminin risk-fayda profilinin değerlendirildiği bir çalışmanın (SCOUT) sonucunda sibutraminin ölümcül olmayan miyokart infarktüsü (MI), felç ve ölüm dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylarda %16'lık bir artışa neden olduğu ortaya konulmuştur (Carvalho ve ark., 2012; Jeong ve Priefer, 2022). Ağız kuruluğu, kabızlık ve uykusuzluk gibi yan etkilerinin varlığı da raporlanmıştır (Yun, 2010). Sibutramin ayrıca diğer ilaçlarla etkileşime girme ve serotonin sendromuna neden olma potansiyeline sahiptir (Yuen ve ark., 2007). Başlangıçta klinik obez hastalar için özel olarak reçete edilen sibutramin; mani, panik atak ve psikoz gibi yan etkiler de gösterdiğinin rapor edilmesiyle nihai olarak 2010'da piyasadan geri çekilmiştir (Yen ve Ewald, 2012).



Şekil 1.3. Sibutraminin kimyasal formülü.

(<https://www.chemspider.com> Erişim tarihi: 04.11.2022)

Bitkisel içerikli ürünlerde sentetik safsızlıkların tespiti için çeşitli analitik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında HPLC/UV ve HPLV/DAD, HPLC/IMS, Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC), Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS/MS), NMR ve LC-NMR yer almaktadır (Haneef ve ark., 2013). Arıburnu ve arkadaşları (2012) tarafından doğal zayıflama ürünlerinde sibutraminin miktarının belirlenmesi için HPLC ve HPTLC teknikleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Her iki yöntem de sibutramin taşıyıcısı için piyasadan temin edilen üç doğal kaynaklı zayıflama ürününün analizi için kullanılmıştır. Yapılan

çalışmada analiz edilen üç zayıflama ürününde de sibutramin tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, sibutramin tespiti için GC-MS gibi çeşitli kromatografik yöntemler ve çoğunlukla sıvı kromatografisi yani HPLC-DAD, HPLC-CEAD, HPLC-MS/MS, HPLC-ESI-MS, HPLC-ESI-MS/MS, UPLC/Q-TOF MS yöntemlerinin kullanılabileceği belirtilmiş, sibutraminin kantitatif analizi için hem HPLC hem de HPTLC yönteminin etkili olduğu görülmüş ve her iki yöntemin de bitkisel zayıflama ürünlerine karıştırılan sibutraminin rutin analizi için spesifik, hassas, hızlı, güvenilir ve kullanışlı olduğu raporlanmıştır.

Makedonyada yapılan bir çalışmada piyasadan temin edilen zayıflama ürünleri içerisinde; sibutramin, fluoksetin, kafein, teobromin ve fenolftalein varlığı araştırılmış, basit, kullanışlı ve hızlı bir yöntem olan HPLC-DAD yönteminin bu beş potansiyel taşıyıcı maddesinin eş zamanlı olarak ayrılması ve analizi için uygun olduğu, herhangi birinin rutin analizi için kullanılabileceği gösterilmiştir (Zhivikj ve ark., 2020). Bir başka çalışmada Plovdiv Tıp Üniversitesi'nden bir ekipçe 2018 yılında bitkisel gıda takviyelerindeki sibutraminin analizi için UHPLC/HRMS ve UHPLC/MS-MS yöntemleri kullanılmış, analiz edilen örneklerin %20'sinin sibutramin içerdiği tespit edilmiştir (Petkova Gueorguieva ve ark., 2018).

Mathon ve ark. (2014) bitkisel gıda takviyelerinde sibutraminin miktarının belirlenmesi için HPTLC-UV yöntemini geliştirmiş, numune ekstraktları doğrudan HPTLC silika jel plakalarına uygulanmış ve bir toluen-etanol karışımından yapılmış mobil faz ile ayrılmıştır. Sibutramin 225 nm'de ölçülmüş, kesin tanımlaması bir TLC-MS kullanılarak doğrulanmıştır. İnternette elde edilen 52 zayıflama takviyesinden yarısının kapsül başına 35 mg'a ulaşan miktarlarda sibutramin ile taşıyıcı edildiği tespit edilmiştir. HPTLC yönteminin sonuçları, HPLC-UV ve HPLC-MS/MS ile elde edilenlerle karşılaştırılmış ve sonuçların üç yöntemde de önemli ölçüde farklı olmadığı görülmüştür.

Bazı bitkisel ürünlerdeki yaygın sentetik taşıyıcı maddelerinin belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada; RP-HPLC-UV yöntemi kullanılmış, özellikle kilo vermeye yönelik ürünlerde sibutramin ve tümörlere neden olduğu gösterilen

fenolftalein tespit edilmiştir. Tağşiş tespiti, HPLC-UV, HPLC-PDA ve MS/MS analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tağşiş edici maddeler, HPLC-UV kullanılarak ölçülmüştür. Belirtilen teknikler ile iki zayıflama ürünü ve bir erektil disfonksiyon için kullanılan toplamda üç bitkisel ürün test edilmiştir. Geliştirilmiş yöntem olarak, RP-HPLC–UV, bitkisel ilaçlardan ayrıştırılan piklerin alıkonma sürelerini kontrol ederek ve bunları standartların alıkonma süreleriyle karşılaştırarak, tağşiş edicilerin varlığını saptamak için kullanılmıştır. Sliming Bomb, Zotreem Plus ve Enjoy'un sırasıyla fenolftalein, sibutramin ve sildenafil ile karıştırıldığı bulunmuştur (Hemdan ve Tawakol, 2018).

Zaharieva ve ark., 2020'de altı temel yasaklı maddenin (sildenafil, vardenafil, tadalafil, dapoksetin, yohimbin ve sibutramin) saptanması için bir HPLC/UV yöntemi geliştirmiş ve doğrulamıştır (Zaharieva ve ark., 2020). Bununla birlikte Zaharieva ve ark. (2021), içeriğinde belirtilmediği halde gıda takviyelerine katıştırılan sildenafil, tadalafil, vardenafil, dapoksetin, yohimbin ve sibutramin ile bunların türevlerinin HPLC ile birlikte MS veya UV kullanılarak belirlenmesine ilişkin son on yılın literatür taramasını gerçekleştirmiş, HPLC/UV yönteminin daha ucuz ve laboratuvar pratiğinde yaygın olarak uygulanabilir olduğu sonucuna varmıştır. Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan bir çalışmada, satışa sunulan bitkisel zayıflama takviyelerine yasa dışı olarak eklenen fluoksetin, fenolftalein ve sibutraminin varlığı ve miktarı araştırılmıştır. UV dedektörlü ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile birleştirilmiş tandem kütle spektrometresi (RP-HPLC-MS/MS) kullanılarak, 137 zayıflama takviyesi analiz edilmiştir. Analiz edilen takviyelerin %15,3'ünün beyan edilmemiş sibutramin, %13,9'unun beyan edilmemiş fenolftalein ve %5,1'inin beyan edilmemiş fluoksetin içerdiği tespit edilmiştir. Tüm kilo verme takviyeleri olarak değerlendirildiğinde ise %17,5'inin önemli konsantrasyonlarda sibutramin, fenolftalein veya fluoksetin içerdiği tespit edilmiştir (Jairoun ve ark., 2021). Cebi ve ark. (2017) çalışmalarında, yeşil çay, yeşil kahve ve karışık bitki çayında sibutraminin saptanması için ilk kez ATR-FTIR spektroskopik yöntemini kullanmışlardır. ATR-FTIR spektroskopi tekniğinin, yeşil çay, yeşil kahve ve karışık bitki çayında sibutramin hidroklorür monohidratın tespiti için yüksek potansiyele ve yeteneğe sahip olduğu gösterilmiştir. Popescu ve Radu (2015)

tarafından yapılan çalışmada; zayıflama amaçlı kullanılan bitkisel gıda takviyelerine yasadışı olarak eklenen sibutramin veya diğer aktif farmasötik bileşenlerin tespiti için FTIR uygulanmış ve sonuçlar GC-MS tekniği ile doğrulanmıştır.

Modern dünya insanının, beden imajına ilişkin beklentisi her geçen gün önem kazanmaktadır. Sosyal medya kullanımının artması ile yerleşen zayıf olmak/ince görünmek eşittir güzel olmak algısı; kişilerin kısa sürede hızlı kilo vermelerini sağlayacak zayıflama ürünleri kullanımı gibi yöntemlere talebini arttırmaktadır. İnternet satış kanallarının kolay ulaşılabilir olması özellikle kişilerin bu taleplerinin kolaylıkla karşılanmasına fırsat sunmaktadır. Buradan hareketle çalışmamızın başlangıç noktasını bromelain içerikli preperatların son dönemlerde reklamının artması ve diyetisyenlerce danışanlarına sıklıkla tavsiye edilmesi oluşturmaktadır. Bu konu ile ilgili makalelerin taramasında bromelainin kilo vermeye yardımcı olduğuna yönelik çalışmaların sınırlı olması, bromelain içeren preperatlara kilo vermeye yardımcı sentetik kimyasal madde “sibutramin” katıştırılıp katıştırılmadığı şüphesini doğurmuştur.

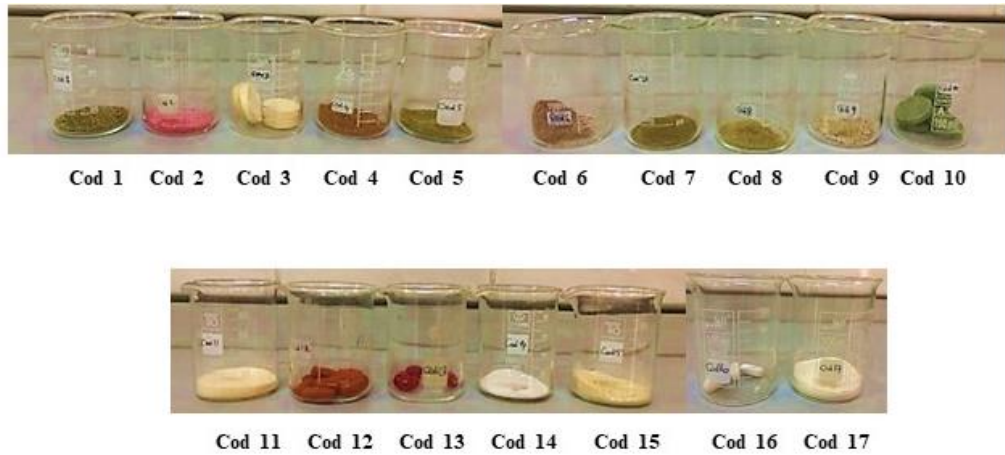
Bu bağlamda bu çalışmada, öncelikle bromelainin kilo vermeye yardımcı olması üzerine yapılan araştırmalar ile diğer bazı sibutramin katıştırılan doğal kaynaklı gıda takviyeleri ve çaylara ilişkin yayınlar PubMed®, ScienceDirect®, Google Scholar gibi arama motorları kullanılarak taranmıştır. İnternet ve piyasadan temin edilen, kilo vermeye destek amaçlı tercih edilen özellikle bromelain içerikli takviyelerin yanında çaylar ve şüpheli görülen gıda takviyelerinden seçilen 17 numunenin formülasyonlarında sibutramin varlığı araştırılmıştır. Temel amacımız ortaya çıkan sonuçları paylaşarak, halk sağlığı açısından olası tehlikelere dikkat çekmek, son kullanıcının bilinçlendirilmesine katkı sağlamaktır. Ayrıca doğal içerikli preperatların denetlenmesi ve düzenlenmesine ilişkin ihtiyacın giderilmesine yönelik fikirlerin geliştirilmesi ve bir analiz yönteminin de ortaya konulması hedeflenmiştir. Ayrıca, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar yüksek etki değerine sahip dergilerde yayınlanmak üzere hazırlanacak ve araştırmacıların ilgisine sunulacaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Materyali

Bu çalışmada; 2023 yılı Mart ayında çeşitli e-ticaret sitelerinden, Ankara ilinde bulunan bazı aktarlar ile eczanelerden, zayıflamaya destek olması amacıyla kullanılan bromelain ve/veya diğer doğal kaynaklı ürünler içeren, farklı farmasötik dozaj formunda (tablet, kapsül, toz vb.) 17 adet gıda takviyesi ve bitkisel çay temin edilmiştir. Temin edilen ürünlerin etiket bilgilerine göre; dört tanesi sadece bromelain, üç tanesi ise bromelain ile birlikte diğer başka bitkisel/doğal ürünler içermektedir. Yine doğal ya da bitkisel kaynaklı içeriğe sahip 10 numune ise takviye edici gıda ve bitki çayından oluşmaktadır. Tüm bu numuneler öncelikle fotoğraflanmış, Cod 1'den Cod 17'ye kadar numaralandırılmıştır. Tartılan numunelere ait fotoğraflar Şekil 2.1'de ve ürünlerin dozaj formları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Ayrıca sibutramin (Sigma Aldrich), sibutramin hidroklorür monohidrat olarak sağlanmış ve ürünlerin içeriğinde varlığını araştırmak için standart madde olarak kullanılmıştır. Ürünlerden bir tanesi ise daha yoğun olarak bromelain içeren bir ürün olarak tercih edilmiştir.



Şekil 2.1. Cod 1-17 Tartılan numuneler.

Çizelge 2.1. Analiz edilen ürünlerin dozaj formu bilgisi.

ÜRÜN	DOZAJ FORMU
Cod 1	Süzen poşet
Cod 2	Süzen poşet
Cod 3	Efervesan tablet
Cod 4	Kapsül
Cod 5	Toz
Cod 6	Süzen poşet
Cod 7	Kapsül
Cod 8	Süzen poşet
Cod 9	Kapsül
Cod 10	Efervesan tablet
Cod 11	Toz
Cod 12	Tablet
Cod 13	Soft jel kapsül
Cod 14	Toz
Cod 15	Kapsül
Cod 16	Tablet
Cod 17	Kapsül

2.2. Ekstraksiyon ve Örneklerin Hazırlanması

Her bir numune ambalajları açılarak, darası alınmış beher içerisinde hassas terazide (Ohaus-Adventurer Pro-Analitik Terazi) tartılmıştır. Tartılan numunelerden; tablet, efervesan tablet ve soft jel kapsül formda olanlar havanda ezilerek toz hale getirilmiştir. Tüm numunelerin üzerine %70'lik HPLC saflığında metanol (Li Chrosolv Reag. Ph Eur, Gradient Grade Liquid Chromatography, Supoelco 1.06007) ile distile su karışımı ilave edilerek çözünmeleri sağlanmıştır. Daha sonra, her bir numune 30 dakika süre ile ultrasonik banyoda (Julabo USR 3) sonikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Isıticılı manyetik karıştırıcıda (ISOLAB Manyetik Karıştırıcı), 15 dakika süre ile karıştırma işleminden sonra, pilili süzgeç kâğıdı ile süzülerek her bir filtrat, çözücünün uzaklaştırılması için çeker ocak altında bekletilmiştir. Bu işlemde sonra numuneler -40°C'lik dondurucuda 2 gün bekletilmiş sonrasında liyofilizatörde (ilShin Lab. Co., Ltd.) bekletilerek suyundan tümüyle kurtarılmış ve liyofilize edilmiştir.

2.3. Kromatografik Analizler

2.3.1. LC-MS/MS Cihazı ve Kromatografik Şartlar

Seçilen gıda takviyeleri zayıflama ilaçlarında yer alan ve sibutramin olarak bilinen sentetik molekülün kantitatif analizine ilişkin LC-MS/MS sistemi ile yeni bir metot oluşturulmuştur. Bu metotta kullanılan LC-MS/MS sistemi; Shimadzu Nexera model UHPLC cihazı ile Shimadzu LCMS 8040 model üçlü kuadrupol kütle spektrometre cihazının birleşiminden oluşmaktadır. Kullanılan sıvı kromatografi sistemi LC-30 AD model gradient pompa, DGU-20A3R model degazer, CTO-10ASvp model kolon fırını ve SIL-30AC model oto örnekleyiciden oluşmaktadır. Kromatografik ayırım, Agilent Poroshell 120 EC-C18 (150 mm×4.6 mm, 2.7 µm) kolonda gerçekleştirilmiştir. Analiz sırasında kolon fırını 35°C'ye ayarlanmıştır. Elüsyon gradiyentinde hareketli faz A için ultrasaf su ve hareketli faz B için asetonitril kullanılmıştır. Ayrıca, daha iyi bir kromatografik ayırım ve iyonlaştırmayı kolaylaştırmak için hem su hem de asetonitril fazlarına konsantrasyonu %0,1 (v/v) olacak şekilde formik asit eklenmiştir. Analitlerin optimum ayırımının gerçekleşmesi için yapılan pek çok denemenin ardından UHPLC gradiyent profili 60% B (0-6 dk), 60-90% B (6-7 dk), 90% B (7-11 dk), 60% B (11-15 dk) şeklinde optimize edilmiştir. Hareketli faz akış hızı 0,5 mL/dk ve enjeksiyon hacmi 1 µL olarak belirlenmiştir. Üçlü kuadrupol kütle spektrometresi hem negatif hem de pozitif modda çalışan bir ESI (elektrosprey iyonlaştırma) kaynağı ile donanımlıdır. Sibutramin molekülü ise bazik yapıda olduğundan pozitif modda iyonlaştırılmıştır. LC-ESI-MS/MS verileri cihazda kayıtlı olan by LabSolutions (Shimadzu, Kyoto, Japonya) yazılımı ile toplanarak işlenmiştir. Sibutraminin miktar tayini için cihaz ile MRM (multiple reaction monitoring) modunda çalışılmış ve moleküler (parent) iyon ($M+H^+=280$) üç parçalanma ürünü (125, 139, 153) ile kombine edilmiştir. Kütle spektrometresinde optimize edilen diğer parametreler şunlardır: ara yüz (interface) sıcaklığı; 350°C, DL sıcaklığı; 250°C, heat block sıcaklığı; 400°C, nebulizer gaz (N_2) akışı; 3 L/dk ve kurutma gazı (N_2) sıcaklığı; 15 L/dk.

2.3.2. Standart Hazırlanışı

Katı sibutramin standardı hassas teraziyle tartılarak asetoneitrilde çözülp 1000 mg/L konsantrasyona sahip stok çözelti hazırlanmıştır. Ardından bu stok çözeltiden alınıp asetoneitril ile seyreltilerek 7 farklı konsantrasyona sahip kalibrasyon (5 ppm, 10 ppm, 25 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 250 ppm, 500 ppm) çözeltileri hazırlanmıştır.

Ardından ekstreler %80'lik asetoneitril-su çözücü karışımında çözülp 1 mg/mL derişimde çözeltiler hazırlanmıştır. Sonrasında bu çözeltiler 0,45 µm şırınga ucu filtreden geçirilerek süzülmüş, HPLC (YPSK) viallerine aktararak cihazda analiz edilmiştir.

3. BULGULAR

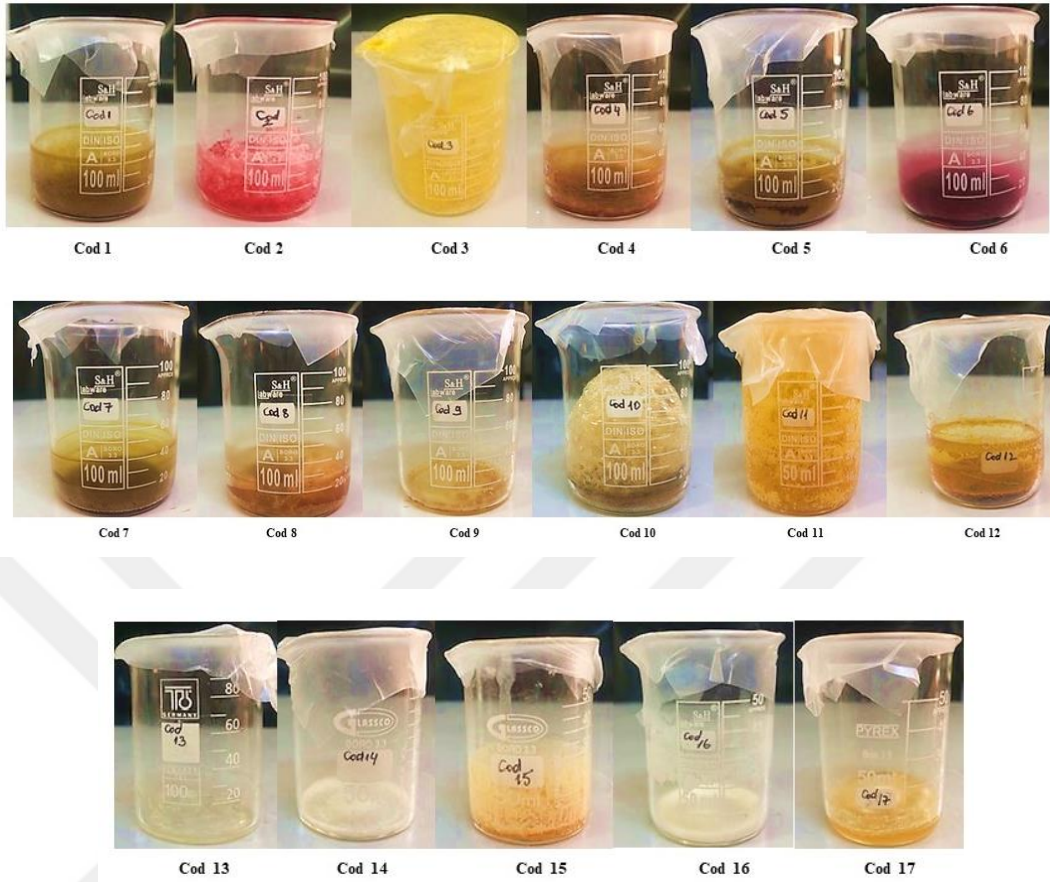
3.1. Ekstraksiyon ve Örneklerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Liyofilize edildikten sonra elde edilen kuru ekstrelerin miktarları Çizelge 3.1’de verilmiştir. Bu ekstrelerden belli miktarlarda tartılarak analiz için kullanılmıştır.

Çizelge 3.1. Analiz edilen ürünlerin kuru ekstre miktarları.

ÜRÜN	DOZAJ FORMU	KURU EKSTRE MİKTARLARI (g)
Cod 1	Süzen poşet	0,455
Cod 2	Süzen poşet	3,982
Cod 3	Efervesan tablet	6,862
Cod 4	Kapsül	0,640
Cod 5	Toz	0,452
Cod 6	Süzen poşet	1,478
Cod 7	Kapsül	0,522
Cod 8	Süzen poşet	1,503
Cod 9	Kapsül	0,284
Cod 10	Efervesan tablet	5,686
Cod 11	Toz	5,4054
Cod 12	Tablet	1,1297
Cod 13	Soft jel kapsül	0,3193
Cod 14	Toz	0,9436
Cod 15	Kapsül	1,6887
Cod 16	Tablet	1,2186
Cod 17	Kapsül	3,090

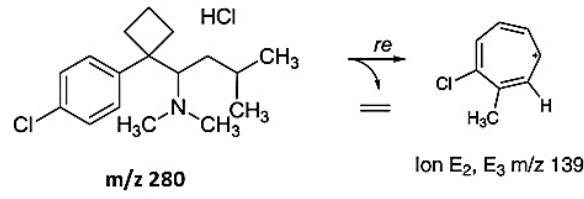
Ayrıca çizelgede belirtilen ve liyofilize edilmiş olan ürünlerin fotoğrafları da Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Cod 1-17 Liyofilize edilmiş ve tartılmış numuneler.

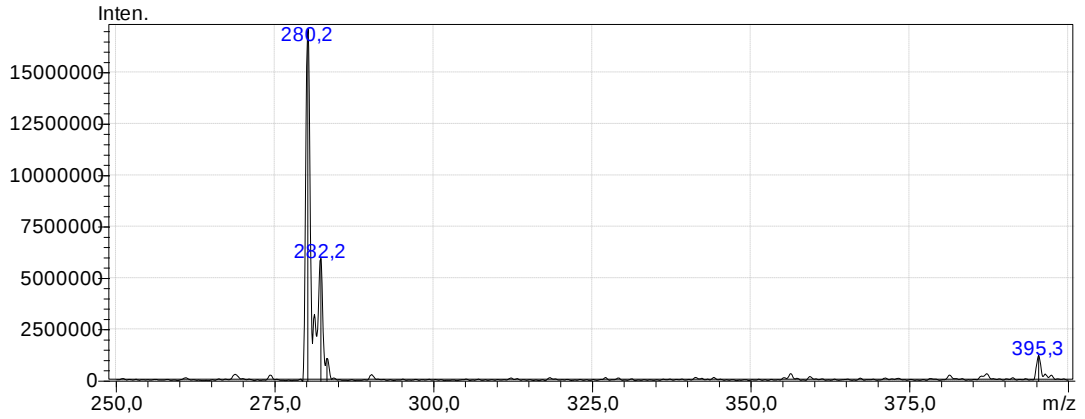
3.2. Kromatografik Analizlere Ait Bulgular

Doğada, m/z 280 molekül ağırlığı ile olan sibutramin ESI-MS ile parçalanma ürünleri 83, 97, 109, 125, 139, 153, 165, 179, 280 (m/z) olarak verilmiş ve Şekil 3.2’de gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2018). Bu çalışmada metot olarak, triple quadrupol tekniği kullanılmış ve en hassas yöntem olarak kabul edilen bu yöntemle analiz gerçekleştirilmiştir. ESI-MS tekniği ile sibutramin molekülüne ait m/z oranları tespit edilmiştir.

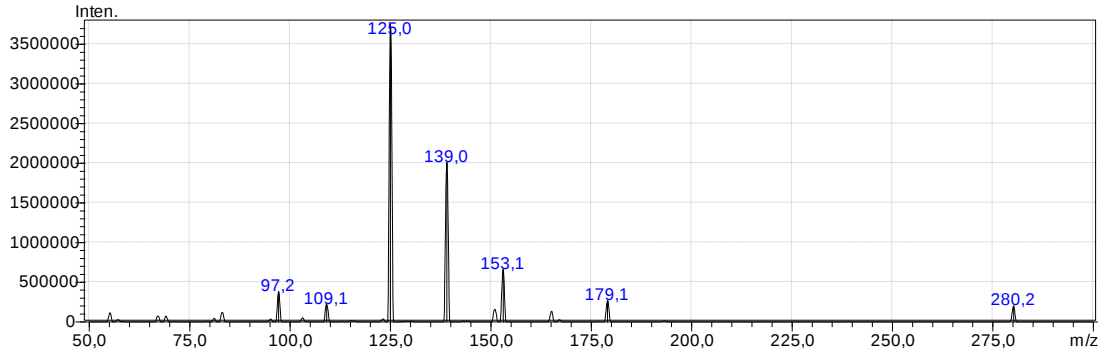


Şekil 3.2. Sibutraminin parçalanma ürünü (Zhang ve ark., 2018).

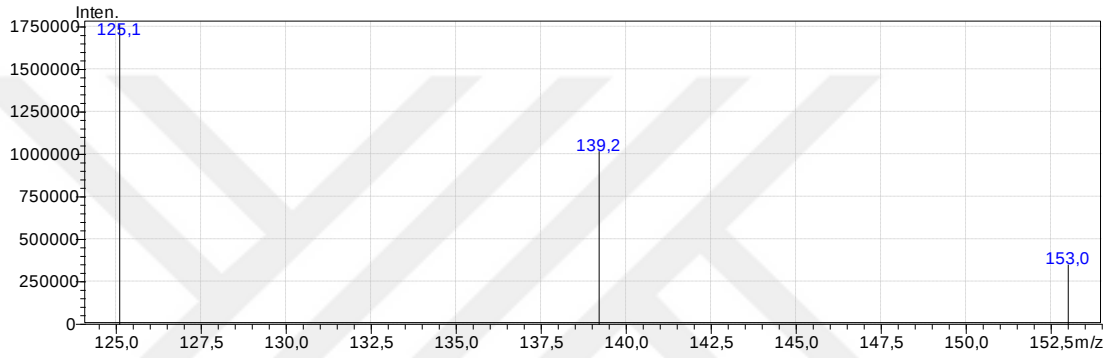
Normal HPLC yöntemi ile sadece Rt (retansiyon zamanı) tespit edilirken, bu yöntemle bağıl yoğunluğu en fazla olan parçalanma ürünü olarak kabul edilen iyon piklerinin tespit edilmesi ile analiz koşulları en optimize hale getirilerek, şartlar kurgulanmıştır. Sistemde, (B) asetonitril (%60): (A) su (%40) +%0,1 formik asit ile oluşturulan mobil faz belli bir programa göre kullanılmıştır. Tüm numunelerde sadece sibutramin teşhis etmek amaçlandığı için sistem sibutramini görmesi için ayarlanmış ve analize bu şekilde devam edilmiştir. Teknikte, Q1, Q2 ve Q3 teknikleri kullanılmış ve 4 farklı kanaldan teşhisler gerçekleştirilmiştir. Parçalanma ürünleri ile örnekler içindeki standart bileşiğin tayini %100 hassasiyet göstermektedir (Şekil 3.3, 3.4, 3.5).



Şekil 3.3. Sibutramin pozitif moleküler kütle tarama spektrumu (m/z: 250-400).

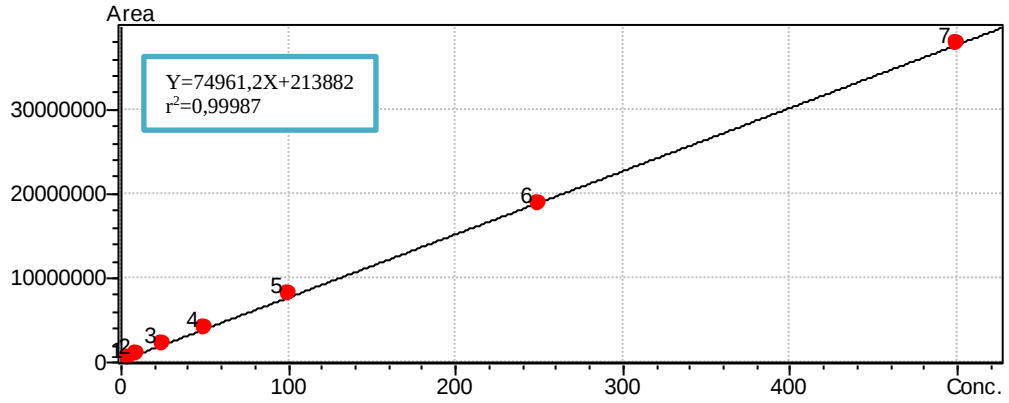


Şekil 3.4. Sibutramin pozitif parçalanma ürünü kütle tarama spektrumu (m/z: 50-300).



Şekil 3.5. Sibutramin MRM iyon kütle spektrumu.

LC-MS/MS metodunda pozitif modda çalışılmış ve kalibrasyon eğrisi yapmak için 7 farklı konsantrasyonda sibutraminin hazırlanmış stok çözeltisinden seyreltilerek verilmiştir. Bu bilgilerden hareketle, $y=mx+n$ formülünden değerler yerine konarak, r^2 hesaplanmıştır ve bu değer 1'e çok yakın olması düzlemsel doğruyu ve çalışmaların doğruluğunu kanıtlamıştır. Sibutramin standart maddesine ait kalibrasyon eğrisi Şekil 3.6'da ve sibutramine ait analiz bilgileri Çizelge 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.6. Sibutramine ait kalibrasyon eğrisi.

Çizelge 3.2. Sibutramine ait analiz bilgileri.

Analit	İyonlaşma modu	M ⁺ (m/z)	Parçalanma ürünleri (m/z)	Rt (dk)	Kal 1 (ppb)	Kal 2 (ppb)	Kal 3 (ppb)	Kal 4 (ppb)	Kal 5 (ppb)	Kal 6 (ppb)	Kal 7 (ppb)
Sibutramin	Pozitif	280	125/139/153	4,6	5	10	25	50	100	250	500

Rt: Alınma zamanı

M⁺: Ana iyon

Tüm bu bilgiler ve analiz şartları ışığında, Cod 1-Cod 17 sıralı numunelerimiz üzerinde yaptığımız analiz sonucunda, Cod 3 ve Cod 11 ile belirtilen numuneler dışında tüm numunelerde sibutramin varlığı tespit edilmiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Cod 1-17 örneklerinde sibutramin varlığı tespiti.

Numune	Sibutramin (µg/kg)
Cod 1	75,844
Cod 2	1866,976
Cod 3	N.D.(Peak)
Cod 4	128763,939
Cod 5	40,147
Cod 6	13,313
Cod 7	18969,254
Cod 8	5132,524
Cod 9	212975,622
Cod 10	91,573
Cod 11	N.D.(Peak)
Cod 12	7,031
Cod 13	23427,104
Cod 14	0,589
Cod 15	2,842
Cod 16	3,020
Cod 17	34,749

4. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre; fazla kilo ve obezite, sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 Erişim Tarihi: 08.11.2022). Yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan en önemli parametre “Beden Kitle İndeksi (BKİ)” dir (Kasprzak-Drozd ve ark., 2022). Fazla kilo, obezite, BKİ ve son zamanlarda kullanılan kronik iştah düzensizliği birbirleri ile bağlantılı olarak çeşitli literatürde belirtilen ve üzerinde durulan konular olmuştur.

Dünya genelinde obezite prevalansının giderek arttığı anlaşılmıştır. Obezite ve sebep olduğu komplikasyonların tedavisi, ülkelerin bütçelerine ciddi yük oluşturmaktadır. Dolayısıyla obezitenin önlenmesi ve tedavisine yönelik çalışmalar hem bireysel hem de sağlık sistemleri için maliyet tasarrufu sağlar. Obezitenin neden olduğu kozmetik ve psikolojik sorunlar da göz ardı edilmemelidir. Günümüz dünyasında sosyal medyanın yaygın kullanılması, sağlıklı ve cazip bir bedene sahip olma ve bunu sürdürme baskısını ortaya çıkarmıştır. Bunun bir sonucu olarak küçük-büyük her yaşta birey daha zayıf olma çabası içerisine girmektedir. Obezite tedavisinde genel yaklaşım beslenmenin düzenlendiği ve hareketin arttırıldığı yaşam tarzı değişikliğidir. Bununla birlikte uygun endikasyonda anti-obezite etkili otoritelerce onaylanmış ilaçların hekim tarafından reçetelenmesi bir diğer tedavi seçeneğidir. Yaşam tarzı değişikliğinin zorluğu ve onaylı ilaçların uzun süreli kullanımından doğan yan etkiler, bireyleri daha kolay kilo verme yöntemlerini tercih etmelerine neden olmaktadır. Bu alanda, doğal kaynaklı gıda takviyeleri ve karışım bitki çayları en çok talep gören seçeneklerdir. Sentetik ilaçlar karşısında daha güvenli ve sağlıklı oldukları inancı sonucu gıda takviyesi satışları hızlı bir şekilde artmaktadır.

Gıda takviyelerinin reklamı genellikle diyet ve egzersizden daha az çaba gerektirdiği yönünde yapılmaktadır. Ayrıca gıda takviyelerinin erişimi kolay ve

maliyeti daha ucuzdur (Pash ve Ireton-Jones., 2022). Bu durum tehlikeli bazı sonuçlara yol açabilmekte ve insan sağlığını bozabilmektedir.

Son yıllarda kilo verme amacıyla reklamı sıklıkla yapılan fitokimyasallardan biri de bromelaindir. Ancak, anti-obezite etkisi ile ilgili yayınların sayısının çok sınırlı olduğu anlaşılmıştır. Bu durum bromelain içeren gıda takviyelerinde taşıdığı şüphelerini akla getirmiştir. Diğer kilo vermeye yönelik gıda takviyelerinin formülasyonunda en yaygın tespit edilen bileşiklerden biri sibutramindir. Yasaklı olmasına rağmen, yine de pek çok çay ve gıda takviyesinde kilo kaybını arttırmak için sıklıkla kasıtlı olarak karıştırıldığı yönünde bilgiler bulunmaktadır. Özellikle kilo vermeye yardımcı gıda takviyelerinde sibutramin taşıdığı çeşitli yöntemleri içeren çalışmalarla ortaya konmuştur.

Bitkisel içerikli ürünlerde sentetik safsızlıkların tespiti için çeşitli analitik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında HPLC, HPLC-MS, veya HPLC/MS-MS en sıklıkla kullanılan ve en güvenilir yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında LC-MS-MS ve QTOF-LC-MS-MS ise en hassas yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bu yöntemlerden hızlı ve tekrarlanabilir sonuçların alınması da bu yöntemlerin tercih sebebi olmaktadır. Bu çalışmada da piyasadan elde edilen çeşitli ürünlerin, bir ekstraksiyon yöntemi kullanılarak ekstre edilmesi, daha sonrasında liyofilize hale getirilmesi ve sonra da LC-MS-MS ile içeriğinin araştırılması ile olası taşıdığı belirlenmesi amaçlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Yine bu çalışmalara dair pek çok makale de incelenmiş ve çeşitli bilgiler ortaya konmuştur.

Bu güncel çalışmamızda; yüksek hassasiyet, seçicilik ve hem hedeflenen hem de hedeflenmeyen maddelerin analizlerini yapabilme fırsatı sunduğu için bu yöntem tercih edilmiştir. Ankara il sınırları içinde bulunan eczane ve aktarlar ile online alışveriş sitelerinden temin edilen gıda takviyeleri ve çaylardan özellikle aralarında bromelain içeren bazı örnekler de seçilerek, sibutramin taşıdığı yönünden incelenmiş ve analiz edilmiştir. Analiz sonucunda; pek çok üründe sibutramin varlığı tespit edilmiştir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Teknolojinin gelişimi ve sedanter yaşam tarzının artmasının bir sonucu olarak kilo artışı kaynaklı sağlık sorunları sıklıkla gündeme gelmektedir. Bununla birlikte sosyal medya kullanımı ile kişilerde oluşan zayıf olma ve zayıf olarak güzel görünme baskısının, bireyleri daha fazla kilo verme konusunda harekete geçirdiği görülmüştür. Kilo vermenin en temel yönteminin yaşam tarzı değişikliği ve beslenme alışkanlıklarının değişimi ile günlük yaşamda hareketli zaman geçirilmesinin arttırılması olduğu anlaşılmıştır. Söz konusu değişiklikler için çaba gerekmektedir. Bu nedenle kişiler daha kolay ve hızlı bir şekilde kilo verme arayışları içerisine girebilmektedir. Bu yaklaşım daha az çabayla kilo verdirdiği şeklinde reklamları yapılan gıda takviyelerinin kullanımının daha yüksek oranda tercih edilmesini açıklar. Aynı zamanda kişiler hızlı kilo verme kaygısıyla bu konuda ekonomik olarak da yüksek paralar harcamaktadırlar.

Bitkiler yüzyıllardır insanlar tarafından gerek ilaç kaynağı gerekse modern tedavinin destekçisi olarak kullanılmaktadır. Birçok bitki, potansiyel terapötik özelliklere sahip biyoaktif bileşikler içerir. Bilimsel araştırmalar sürekli olarak bu bileşiklerin farmakolojik etkilerini ve bunların yeni ilaçların geliştirilmesindeki potansiyel kullanımlarını araştırmaktadır. Bitkisel ilaçların güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için uygun düzenleme ve kalite kontrol önlemleri çok önemlidir. Düzenleyici otoriteler, bitkisel ürünlerin üretimi, etiketlenmesi ve dağıtımı için standartlar, kalite kontrol prosedürleri ve yönergeler oluşturmaktadır.

Doğal kaynaklı gıda takviyelerinin, kilo verme amacıyla sıklıkla tercih edildiği görülmüştür. Güvenli olduğu algısı ve internet üzerinden satın alınmasının kolay olması, her geçen gün gıda takviye pazarında zayıflama amacıyla kullanılan ürünlerin payının artışına neden olmaktadır. Ancak, doğal kaynaklı gıda takviyeleri standart bir ilaç olarak değerlendirilmeli ve kişilerin kullandığı diğer ilaçlar ya da başka ürünler ile etkileşime girebileceği, “doğal” olmasının zararsız olduğu anlamına gelmeyeceği bilinci tüketicilerde yerleştirilmelidir. Tüketicileri kontrolsüz zayıflama

takviyelerinin potansiyel tehlikeleri konusunda eğitmek ve daha sağlıklı,daha sürdürülebilir kilo verme yöntemlerini teşvik etmek için halkın eğitimi ve bilinçlendirme kampanyaları yürütülmelidir. Bunun için Sağlık Bakanlığı, Türk Eczacıları Birliği ve Bölge Eczacı Odalarının kampanyalar yürütmesi anlamlı olacaktır. Bu kampanyalara ek olarak üniversiteler de Sağlık Bakanlığı ve eczacı odaları ile iş birliği yaparak halkı bilinçlendirmek maksadıyla, çeşitli bilgilendirici konuşmalar ve yayınlar yapabilir. Yasal düzenlemeler ile birlikte kişilerde oluşturulan bilinç sonucu internet üzerinden gıda takviyelerinin alınmasının önüne geçilmesinin tağşiş edilmiş doğal kaynaklı ürünlerin kullanımı sonucu doğacak sağlık sorunlarını da büyük oranda engelleyeceği düşünülmektedir.

Gıda takviyelerinin piyasaya sürülmesi aşamasında herhangi bir etkinlik, güvenlik vb. çalışma sunulmamaktadır. Gıda takviyeleri, farmasötik ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az düzenlemelere tabidir. Bunun da üreticiler tarafından tağşiş edilmiş ya da yanlış etiketlenmiş ürünlerin piyasaya sürülmesini kolaylaştırdığı ve tüketici sağlığını riske attığı görülmüştür.

Doğal kaynaklı gıda takviyelerinin etkinliği sentetik ilaçlara göre daha zayıf olabilmektedir. Gıda takviyelerinin etki gücünü arttırarak daha fazla satış ile birlikte para kazanma beklentisiyle üreticiler, etikette belirtilmeyen sentetik maddeler ile tağşişat yapabilmektedir. Bu durum zayıflama amacıyla kullanılan gıda takviyelerinde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizde bitkisel/doğal ürünler Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan onay alarak piyasaya çıkmaktadır. Bu ürünlerin sağlık üzerinde etkilerinin olduğu beyanı ve bunun ambalaj üzerinde belirtilmesi halinde başvuru Sağlık Bakanlığı'na yapılmakta ve çok daha zorlu kriterlere tabi olarak piyasaya arz edilmektedir. Tarım ve Orman Bakanlığı iznine erişmek Sağlık Bakanlığı iznine erişmekten çok daha kolay ve kısa bir yol izlemek gerektirir. Dolayısıyla her gün yeni bir firma tarafından kolaylıkla farklı beklentilere yönelik yeni bir ürün piyasa sürebilmektedir. Çoğu firma ve üretici ambalajında *“İlaç değildir. Hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla kullanılmaz”* ibaresi kullanarak, yasal zeminde Tarım ve Orman Bakanlığı şartlarını

karşulamakta ancak söz konusu ürünlerin pazarlaması doğrudan ya da dolaylı olarak sağlık üzerinde etki ettiğı yönünde yapılmaktadır. Yine sanal ortamda yeterli kontrolün sağlanamaması neticesinde doğal kaynaklı gıda takviyelerinin reklamı bol bol yapılmaktadır. Ne var ki olumsuz etkilerin meydana geldiğı tüketici yorumlarından anlaşılmıştır.

Tedavi ve/veya sağlığı koruma maksadıyla, vücutta tıbbi etki oluşturabilecek çeşitli doğal kaynaklı ürünlerin gerekli çalışmalar yapılarak Sağlık Bakanlığı onayına/iznine sahip olması halk sağlığı açısından çok önemlidir. Ayrıca doğal/bitkisel kaynaklı gıda takviyeleri, çay vb. formdaki ürünlerin eczanelerden eczacı danışmanlığında satın alınması olası olumsuz etkilerin takibinin de yapılabilmesi açısından daha doğru olacaktır.

Gıda takviyelerinde taşışatın önüne geçilebilmesi için pazara çıkmadan önce yapılması gereken analizler ile taşışatı engelleyecek uygulamalara ilişkin temel regülasyonların kanun koyucular tarafından yapılması elzemdir. Gıda takviyelerinin sibutramin ve diğer zararlı maddelerle taşışatı konusunda mücadele etmek için düzenleyici makamlar ve sağlık kuruluşlarının gözetim ve uygulama önlemlerini artırması gerekir. Gıda takviyesi pazarın izlenmesini güçlendirilmeli, düzenli denetim yapılmalı ve taşışat yaptığı tespit edilen imalatçılara, insan sağlığı ile ilgili olması nedeniyle ağır cezalar vermelidirler.

Bununla birlikte zincirin son halkası olan tüketiciler için gıda takviyeleri konusunda farkındalık yaratmak önemlidir. Tüketicilerin zayıflama amaçlı gıda takviyeleri satın alırken dikkatli olmaları çok önemlidir. Herhangi bir kilo verme rejimine başlamadan önce sağlık uzmanlarına danışmak önerilir. Kullanılması planlanan takviyenin üreticisi araştırılarak İyi Üretim Uygulamaları (GMP) gibi sertifikaları kontrol edilebilir. Gıda takviyesinin etkinliğini ve güvenliğini destekleyen bilimsel kanıtların araştırılması, bilimsel desteğı olmayan abartılı iddialara sahip ürünlere karşı dikkatli olunması çok önemlidir. Ürünün etiketini okuma bilincinin kazanılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır. İçindekiler

listesi, dozaj talimatları ve olası uyarılar veya kontrendikasyonlar dahil olmak üzere ürün etiketlerini baştan sona gözden geçirilmesi gerektiği anlaşılmıştır.

Birçok zayıflama amaçlı gıda takviyesinin pazarlanmasında gerçekçi olmayan iddialarda bulunulduğu ve mucizevi sonuçlar vaat ettiği görülmüştür. Sürdürülebilir kilo yönetiminin, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliklerini içeren dengeli bir yaklaşımı içerdiği, tek bir takviyenin bu temel uygulamaların yerini alamayacağı anlaşılmıştır. Bireysel ihtiyaçlara ve sağlık durumuna göre gıda takviyesi seçimi oldukça önemlidir ve bunun bir sağlık uzmanı danışmanlığında eczaneden temin edilerek kullanılmasının gerektiği sonucuna varılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda bitkisel ya da doğal kaynaklı gıda takviyelerinin kilo yönetimi için sihirli bir çözüm olmadığı, kilo kaybı için tek bir stratejiden ziyade sağlıklı bir yaşam tarzının tamamlayıcısı olarak görülmesi gerektiği, bu takviyelerin satın alınmasında dikkatli ve bilinçli karar vermenin önemi anlaşılmıştır.

Sibutramin, olumsuz yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiş bir dönem obezite tedavisinde kullanılmış bir ilaçtır. Doğal kaynaklı ürünlere taşış edilen maddeler çoğunlukla meydana getirdiği yan etkiler nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurulması esnasında ya da rutin tetkikler sırasında ortaya çıkmaktadır. Taşışat nedeniyle ortaya çıkan sağlık sorunları tüm sağlık otoritelerini ilgilendirmekte ve bu nedenle taşışat yapılan maddelerin tespit edilmesi halk sağlığı açısından da önemlidir. Çalışmamızda da incelediğimiz gibi sibutramin, zayıflama amacıyla kullanılan doğal ürünlerin içerisine en çok taşış edildiği bilinen sentetik maddedir. Son yıllarda zayıflama amacıyla önerilen bromelain içerikli gıda takviyelerine de ilgi büyüktür.

Bu kapsamda hem bromelain içeren hem de diğer başka doğal kaynaklı ürünler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ulaştığımız sonuçlara göre; piyasadan tedarik edilen ürünlerin çoğunda sibutramin varlığının tespiti şaşırtıcı olmakla birlikte sadece 2 numunede, içerikleri daha çok bromelain ile sınırlı olan, sibutramin varlığı tespit edilmemiştir. Diğerleri ise kapsül, çay, tablet, toz veya efervesan formunda olan

çeşitli ürünler olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak, gıda takviyelerinde sentetik moleküllerle taşımanın hala devam ettiği anlaşılmakta bu nedenle, bu ürünlerin denetiminin artırılması, onay edilirken çok dikkatli incelenmesi, tedarik için mutlaka eczanelerin yetkilendirilmesi gerekmektedir.



ÖZET

Kilo Vermeye Yardımcı Olarak Kullanılan Bromelain İçeren Ürünler, Bazı Bitkisel Gıda Takviyeleri ve Çaylarda Sibutramin Kaynaklı Tağşişatın Araştırılması

Dünya çapında büyüyen bitkisel gıda takviyesi pazarı; ürünlerin formülasyonlarında potansiyel olarak zararlı, bildirilmemiş sentetik maddelerin veya benzerlerinin olası varlığı nedeniyle tüketicilerin sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Dolayısıyla gıda takviyelerinin güvenliği, zaman zaman yasadışı bazı maddelerin tağşiş edildiği raporlandığı için sorgulanabilir. Bitkisel zayıflama ürünleri, obezite ile mücadelede daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmış, ancak bu ürünlerin etkin olmayan regülasyonları, zararlı bazı maddelerin ilave edilerek satılmasına neden olmuş, hatta ölüm dâhil ciddi olumsuz sağlık olaylarına neden olabilecek sibutramin ve türevleri gibi maddelerle tağşiş edildikleri tespit edilmiştir. Üreticilerin bu tür sentetik kimyasalları formülasyonlara dahil etmesinin büyük nedeni etkiyi arttırarak yüksek satış beklentisidir.

Bu tez çalışması, sözde 'doğal' kaynaklı veya şüphelenilen bitkisel ürünlerdeki sentetik bileşikleri kesin olarak tanımlamak için basit ama etkili bir yaklaşım olan LC-MS/MS teknolojisi ile analize dayanmaktadır. Kilo vermeye yardımcı olarak satılan dört adet poşet çay, altı adet kapsül, dört adet tablet/efervesan ve üç adet toz formdaki numuneler %70'lik metanol ile ekstre edilmiş, daha sonra ekstratlar liyofilize edilmiş ve liyofilize ekstratlar analiz edilmiştir. Özellikle bromelain içeren zayıflama ürünlerine ilgi arttığı için bunu da içeren preparatlar test edilmek üzere örneklere eklenmiştir. Çalışmada obezite tedavisinde kullanılan sibutramin standart olarak kullanılmıştır.

Ön tanımlı bileşiklerin doğrulanması ve miktar tayini, uygun standartların hazırlanmasından sonra LC-MS/MS'de analiz sonuçlarına ulaşılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, Cod 1-17 arası örneklerin içinde Cod 3 ve 11 ile belirlenen numuneler dışında tüm numunelerde sibutramin varlığı tespit edilmiştir. Bu alanda tağşişatın hala devam etmesi nedeniyle denetimlerin ve kontrollerin artırılması kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Ananas comosus*, Bitkisel, Bromelain, Doğal, Kilo Verme, Obezite, Pineapple, Sibutramin, YPSK.

SUMMARY

Investigation of the Potential Adulterant Sibutramine in Some Bromelain-Containing Products, Herbal Dietary Supplements, and Teas in the Management of Weight Loss

Herbal food supplement markets growing worldwide seriously threaten consumers' health due to the possible presence of potentially harmful, unreported synthetic substances or the like in the formulations of products. Therefore, supplements' safety may be questioned, as some illegal substances are reported to be adulterated sometimes. Herbal weight loss products have started to be used more widely in the fight against obesity. Still, the ineffective regulation of these products has caused the sale of some products, including some harmful substances. It has even been found that adulteration with substances such as sibutramine and its derivatives can cause serious adverse health events, including death. Manufacturers include such synthetic chemicals in formulations because of the high sales expectation, increasing the effect.

This thesis is based on analysis with LC-MS/MS technology, a simple but effective approach to precisely identify synthetic compounds in plant-based products of alleged or suspected 'natural' origin. The samples in the form of 4 tea bags, six capsules, four tablets/effervescent, and three powders sold as a helping to weight loss were extracted with 70% methanol. The extracts were lyophilized, and the lyophilized extracts were analyzed. As the interest in weight loss products containing bromelain has increased, preparations containing it have been added to the samples to be tested. Sibutramine, used in treating obesity, was used as a standard in the study.

After the confirmation and quantification of the predefined compounds, the preparation of the appropriate standards and analysis results were obtained in LC-MS/MS. According to the analysis results, sibutramine was detected in all samples except those determined with Cod 3 and 11 in the products between Cod 1-17. Since corruption continues in this area, it was concluded that the inspections and controls should be increased.

Keywords: *Ananas comosus*, Bromelain, Herbal, HPLC, Natural, Obesity, Pineapple, Sibutramine, Weight Loss.

KAYNAKLAR

- AGRAWAL P, NIKHADE P, PATEL A, MANKAR N, SEDANI S (2022). Bromelain: A potent phytomedicine. *Cureus*, **14**(8): e27876.
- AJAYI AM, JOHN KA, EMMANUEL IB, CHIDEBE EO, ADEDAPO ADA (2021). High-fat diet-induced memory impairment and anxiety-like behavior in rats attenuated by peel extract of *Ananas comosus* fruit via atheroprotective, antioxidant and anti-inflammatory actions. *Metabol Open*, **9**: 100077.
- AKHTAR NM, NASEER R, FAROOQI AZ, AZIZ W, NAZIR M (2004). Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee—a double-blind prospective randomized study. *Clin. Rheumatol*, **23**: 410–415.
- AREFIN P, HABIB S, AREFIN A, AREFIN S (2020). A review of clinical uses of bromelain and concerned purification methods to obtain its pharmacological effects efficiently. *Int J Pharm Res*, **12**: 469-478.
- ARIBURNU E, ULUDAG MF, YALCINKAYA H, YESILADA E (2012). Comparative determination of sibutramine as an adulterant in natural slimming products by HPLC and HPTLC densitometry. *J Pharm Biomed Anal*, **64-65**: 77-81.
- ATAIDE JA, GÉRIOS EF, MAZZOLA PG, SOUTO EB (2018). Bromelain-loaded nanoparticles: a comprehensive review of the state of the art. *Adv Colloid Interface Sci*, **254**: 48-55.
- BASARAN N, PASLI D, BASARAN AA (2022). Unpredictable adverse effects of herbal products. *Food Chem Toxicol*, **159**: 112762.
- BLISSMER B, RIEBE D, DYE G, RUGGIERO L, GREENE G, CALDWELL M (2006). Health-related quality of life following a clinical weight loss intervention among overweight and obese adults: intervention and 24 month follow-up effects. *Health and Quality of Life Outcomes*, **4**(1): 43-50.
- BLUHER M (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, **15**(5): 288-298.
- BONETTI G, HERBST KL, DONATO K, DHULI K, KIANI AK, AQUILANTI B, VELLUTI V, MATERA G, IACONELLI A, BERTELLI M (2022). Dietary supplements for obesity. *J Prev Med Hyg*, **63**: E160-E. 168.
- BORAH AK, SHARMA P, SINGH A, KALITA KJ, SAHA S, CHANDRA BORAH J (2021). Adipose and non-adipose perspectives of plant derived natural compounds for mitigation of obesity. *J Ethnopharmacol*, **280**: 114410.

- BOTTEGA R, PERSICO I, DE SETA F, ROMANO F, DI LORENZO G (2021). Anti-inflammatory properties of a proprietary bromelain extract (Bromeyal™) after *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. *Int J Immunopathol Pharmacol*, **35**: 20587384211034686.
- CARRATEGA DF, DIAS TR, ALVES MG, OLIVEIRA PF, MONTEIRO MP, SILVA BM (2018). Anti-obesity potential of natural methylxanthines. *Journal of Functional Foods*, **43**: 84-94.
- CARVALHO JM, DA SILVA AR, DA CUNHA ALMC, AUCELIO RQ, ANDRE LUIS MA, KATIA CL (2012). Voltammetric determination of sibutramine in beverages and in pharmaceutical formulations. *Quimica Nova*, **35**(5): 988–992.
- CASTELL JV, FRIEDRICH G, KUHN CS, POPPE GE (1997). Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after oral intake. *Am J Physiol*, **273**: 139-146.
- CEBI N, YILMAZ MT, SAGDIC O (2017). A rapid ATR-FTIR spectroscopic method for detection of sibutramine adulteration in tea and coffee based on hierarchical cluster and principal component analyses. *Food Chemistry*, **229**: 517-526.
- CHAKHTOURA M, HABER R, GHEZZAWI M, RHAYEM C, TCHEROYAN R, MANTZOROS CS (2023). Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *E Clinical Medicine*, **58**: 101882.
- CHAKRABORTY AJ, MITRA S, TALLEI TE, TAREQ AM, NAINU F, CICIA D, DHAMA K, EMRAN TB, SIMAL-GANDARA J, CAPASSO R (2021). Bromelain a potential bioactive compound: a comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life (Basel)*, **11**(4): 317-342.
- CHAN Y, NG SW, TAN JZ, GUPTA G, NEGI P, THANGAVELU L, BALUSAMY SR, PERUMALSAMY H, YAP WH, SINGH SK, CARUSO V, DUA K, CHELLAPPAN DK (2021). Natural products in the management of obesity: fundamental mechanisms and pharmacotherapy. *South African Journal of Botany*, **143**: 176-197.
- CHANDRASEKARAN C, VIJAYALAKSHMI M, PRAKASH K, BANSAL V, MEENAKSHI J, AMIT A (2012). Review article: herbal approach for obesity management. *American Journal of Plant Sciences*, **3**(7A): 1003-1014.
- CHAO AM, QUIGLEY KM, WADDEN TA (2021). Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*, **131**(1): e140065.
- CHATURVEDI S, GUPTA P (2021). Functional components in extracts of *Beta vulgaris* (Chukandar) parts for antioxidant effect and antiobesity potential with lipase inhibition. *Food Bioscience*, **41**: 100983.

- CHOBOTOVA K, VERNALLIS AB, MAJID FA (2010). Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: current evidence and perspectives. *Cancer Lett*, **290**(2): 148-156.
- CHU DT, MINH NGUYET NT, DINH TC, THAI LIEN NV, NGUYEN KH, NHU NGOC VT, TAO Y, SON LH, LE DH, NGA VB, JURGOŃSKI A, TRAN QH, VAN TU P, PHAM VH (2018). An update on physical health and economic consequences of overweight and obesity. *Diabetes Metab Syndr*, **12**(6): 1095-1100.
- CHUNG S, PARK SH, PARK JH, HWANG JT (2021). Anti-obesity effects of medicinal plants from Asian countries and related molecular mechanisms: a review. *Rev Cardiovasc Med*, **22**(4): 1279-1293.
- COLLETTI A, LI S, MARENGO M, ADINOLFI S, CRAVOTTO G (2021). Recent advances and insights into bromelain processing, pharmacokinetics and therapeutic uses. *Applied Sciences*, **11**(18): 8428.
- CSUPOR D, BOROS K, DANKÓ B, VERES K, SZENDREI K, HOHMANN J (2013). Rapid identification of sibutramine in dietary supplements using a stepwise approach. *Pharmazie*, **68**(1): 15-18.
- DAVE S, KAUR NJ, NANDURI R, DKHAR HK, KUMAR A, GUPTA P (2012). Inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis and lipolysis by stem bromelain in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*, **7**(1): e30831.
- DE LENCASTRE NOVAES LC, JOZALA AF, LOPES AM, DE CARVALHO SANTOS-EINUMA V, MAZZOLA PG, PESSOA JUNIOR A (2016). Stability, purification, and applications of bromelain: a review. *Biotechnol Prog*, **32**(1): 5-13.
- DE SOUZA GM, FERNANDES IA, DOS SANTOS CRR, FALI SGM (2019). Is bromelain effective in controlling the inflammatory parameters of pain, edema, and trismus after lower third molar surgery? a systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*, **33**(3): 473-481.
- DHANDAYUTHAPANI S, PEREZ HD, PAROULEK A, CHINNAKKANNU P, KANDALAM U, JAFFE M, RATHINAVELU A (2012). Bromelain-induced apoptosis in GI-101A breast cancer cells. *J Med Food*, **15**(4): 344-349.
- EKAR T, KREFT S (2019). Common risks of adulterated and mislabeled herbal preparations. *Food Chem Toxicol*, **123**: 288-297.
- ERDOGAN ERDEN E, YAZICI, ZG, KILIC C, AYDIN S, KILIC FS (2022). Obezite tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2022.
- FANELLI D, WELLER G, LIU H (2021). New serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and their anesthetic and analgesic considerations. *Neurol Int*, **13**(4): 497-509.

- FIROZIAN F, NILI-AHMADABADI A, MORADKHANI S, MOULAEI M, FASIHI Z, AHMADIMOGHADDAM D (2021). Adulteration of the herbal weight loss products by the illegal addition of synthetic antiobesity medications: a pilot study. *Journal of Obesity*, 1-3.
- GAMAL AM, SABRIN RMI, EHAB SE, RIHAM SED (2014). Natural anti-obesity agents. *Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University*, 52(2): 269-284.
- GUPTA AA, KAMBALA R, BHOLA N, JADHAV A (2022). Comparative efficacy of bromelain and aceclofenac in limiting post-operative inflammatory sequelae in surgical removal of lower impacted third molar: a randomized controlled, triple blind clinical trial. *J Dent Anesth Pain Med*, 22(1): 29-37.
- HANEEF J, SHAHARYAR M, HUSAIN A, RASHID M, MISHRA R, SIDDIQUE NA, PAL M (2013). Analytical methods for the detection of undeclared synthetic drugs in traditional herbal medicines as adulterants. *Drug Test Anal*, 5(8): 607-613.
- HEMDAN A, TAWAKOL SM (2018). HPLC–UV chromatographic methods for detection and quantification of undeclared withdrawn synthetic medications in counterfeit herbal medicines with confirmation by HPLC–PDA and mass spectrometry. *Chromatographia*, 81(5): 777-783.
- HIKISZ P, BERNASINSKA-SLOMCZEWSKA J (2021). Beneficial properties of bromelain. *Nutrients*, 13(12): 4313.
- http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbul.tip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonucclarinin.aciklamasi.pdf Erişim tarihi: 01.02.2023
- <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5021.html> Erişim tarihi: 04.11.2022
- <https://www.google.com/search?q=Pineapple+stems&sxsrf> Erişim tarihi: 20.03.2023
- <https://www.saglik.gov.tr/yazdir?1FC45505D9F09E6EDD8F040436D083B0> Erişim tarihi: 04.11.2022
- https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 Erişim tarihi: 04.11.2022
- HSU YW, CHU DC, KU PW, LIOU TH, CHOU P (2010). Pharmacotherapy for obesity: past, present and future. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 2(3): 118-123.
- HU PA, CHEN CH, GUO BC, KOU YR, LEE TS (2020). Bromelain confers protection against the non-alcoholic fatty liver disease in male C57bl/6 mice. *Nutrients*, 12(5): 1458.

- JAIROUN AA, AL-HEMYARI SS, SHAHWAN M, ZYOUND SH (2021). Adulteration of weight loss supplements by the illegal addition of synthetic pharmaceuticals. *Molecules*, **26**(22): 6903.
- JAMES W, PHILIP T (2010). Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *New England J Med*, **363**(10): 905-917.
- JANČIČ U, GORGIEVA S (2021). Bromelain and nisin: the natural antimicrobials with high potential in biomedicine. *Pharmaceutics*, **14**(1): 76.
- JEONG D, PRIEFER R (2022). Anti-obesity weight loss medications: short-term and long-term use. *Life Sci*, **306**: 120825.
- JUNG HS, LIM Y, KIM EK (2014). Therapeutic phytochemicals for obesity and diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**(11): 21505-21537.
- KASPRZAK-DROZD K, ONISZCZUK T, GANCARZ M, KONDRACKA A, RUSINEK R, ONISZCZUK A (2022). Curcumin and weight loss: Does it work? *Int J Mol Sci*, **23**(2): 639.
- KOZHUHAROV VR, IVANOV K, IVANOVA S (2022). Dietary supplements as source of unintentional doping. *Biomed Res Int*, **2022**: 8387271.
- KUMAR V, SINGH DD, LAKHAWAT SS, YASMEEN N, PANDEY A, SINGLA RK (2022). Biogenic phytochemicals modulating obesity: from molecular mechanism to preventive and therapeutic approaches. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2022**: 6852276.
- LI R, ZHANG Y, CAI X, LUO D, ZHOU W, LONG T, ZHANG H, JIANG H, LI M (2021). The nudge strategies for weight loss in adults with obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *Health Policy*, **125**(12): 1527-1535.
- LI SZ, ZENG SL, LIU EH (2022). Anti-obesity natural products and gut microbiota. *Food Res Int*, **151**: 110819.
- LIN X, LI H (2021). Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol*, **12**: 706978.
- MANZOOR Z, NAWAZ A, MUKHTAR H, HAQ I (2016). Bromelain: methods of extraction, purification and therapeutic applications. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, **59**: e16150010.
- MATHON C, ANKLI A, REICH E, BIERI S, CHRISTEN P (2014). Screening and determination of sibutramine in adulterated herbal slimming supplements by HPTLC-UV densitometry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, **31**(1): 15-20.

- MAURER HR (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **58**(9): 1234–1245.
- MEENA L, SENGAR AS, NEOG R, SUNIL CK (2022). Pineapple processing waste (PPW): bioactive compounds, their extraction, and utilisation: a review. *J Food Sci Technol*, **59**: 4152–4164.
- MIR SA, SHAH MA, GANAI SA, AHMAD T, GANI M (2019). Understanding the role of active components from plant sources in obesity management. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, **18**(2): 168-176.
- MOHAJAN D, MOHAJAN H (2023). Obesity and its related diseases: a new escalating alarming in global health. *Journal of Innovations in Medical Research*, **2**: 12-23.
- MOHAMED GA, IBRAHIM SR, ELKHAYAT ES, EL DINE RS (2014). Natural anti-obesity agents. *Bulletin of faculty of pharmacy, Cairo University*, **52**(2): 269-284.
- MORO CO, BASILE G (2000). Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia*, **71**: 73-82.
- ORDESI P, PISONI L, NANNEI P, MACCHI M, BORLONI R, SIERVO S (2014). Therapeutic efficacy of bromelain in impacted third molar surgery: a randomized controlled clinical study. *Quintessence Int*, **45**: 679-684.
- OWOYELE BV, BAKARE AO, OLOGE MO (2020). Bromelain: A review on its potential as a therapy for the management of Covid-19. *Niger J Physiol Sci*, **35**(1): 10-19.
- PAMUKCU GUNAYDIN G, DOGAN NO, LEVENT S, KURTOGLU CELIK G (2015). Herbal weight loss pill overdose: sibutramine hidden in pepper pill. *Case Rep Emerg Med*, **2015**: 213874.
- PASH E, IRETON-JONES C (2022). Low use of prescription weight loss medication and dietary supplements for weight loss positively correlated among adults with overweight and obesity. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **122**(10): A107.
- PATRA S, NITHYA S, SRINITHYA B, MEENAKSHI SM (2015). Review of medicinal plants for anti-obesity activity. *Translational Biomedicine*, **6**(3): 21-42.
- PAVAN R, JAIN S, SHRADDHA KUMAR A (2012). Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnology Research International*, 976203.
- PERDOMO CM, COHEN RV, SUMITHRAN P, CLÉMENT K, FRUHBECK G (2023). Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet*, **401**(10382): 1116-1130.

- PETKOVA GUEORGIEVA E, IVANOV K, GUEORGUIEV S, MIHAYLOVA A, MADZHAROV V, IVANOVA S (2018). Detection of sibutramine in herbal food supplements by UHPLC/HRMS and UHPLC/MS-MS. *Biomedical Research*, **14**: 3006-3009.
- PETRIDOU A, SIOPI A, MOUGIOS V (2019). Exercise in the management of obesity. *Metabolism*, **92**: 163-169.
- PEZZANI R, JIMÉNEZ-GARCIA M, CAPÓ X, SONMEZ GURER E, SHAROPOV F, RACHEL TYL, NTIECHE WOUTOUOBA D, RESCIGNO A, PEDDIO S, ZUCCA P, TSOUH FOKOU PV, MARTORELL M, GULSUNOGLU-KONUSKAN Z, YDYRYS A, BEKZAT T, GULMIRA T, HANO C, SHARIFI-RAD J, CALINA D (2023). Anticancer properties of bromelain: state-of-the-art and recent trends. *Front Oncol*, **12**: 1068778.
- PILITSI E, FARR OM, POLYZOS SA, PERAKAKIS N, NOLEN-DOERR E, PAPATHANASIOU AE, MANTZOROS CS (2019). Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism*, **92**: 170-192.
- PILLAI K, AKHTER J, CHUA TC, MORRIS DL (2013). Anticancer property of bromelain with therapeutic potential in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Investigation*, **31**(4): 241-250.
- POPESCU AM, RADU GL (2015). Detection of adulterants by FTIR and GC-MS in herbal slimming food supplements. *U.P.B. Science Bulletin*, **77**: 221–230.
- RAJAN L, PALANISWAMY D, MOHANKUMAR SK (2020). Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. *Pharmacological research*, **155**: 104681.
- RAMLI AN, AZNAN TN, ILLIAS RM (2017). Bromelain: from production to commercialisation. *J Sci Food Agric*, **97**(5): 1386-1395.
- RATHNAVELU V, ALITHEEN NB, SOHILA S, KANAGESAN S, RAMESH R (2016). Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep*, **5**(3): 283-288.
- REID TJ, KORNER J (2022). Medical and surgical treatment of obesity. *Med Clin North Am*, **106**(5): 837-852.
- SARGIN SA (2021). Plants used against obesity in Turkish folk medicine: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, **270**: 113841.
- SAUNDERS KH, UMASHANKER D, IGEL LI, KUMAR RB, ARONNE LJ (2018). Obesity pharmacotherapy. *Med Clin North Am*, **102**(1): 135-148.

- SHANG A, GAN RY, XU XY, MAO QQ, ZHANG PZ, LI HB (2021). Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **61**(12): 2061-2077.
- SHARMA T, KANWAR SS (2018). Phytomolecules for obesity and body weight management. *J Biochem Cell Biol*, **1**(1): 1-8.
- SINGH RK, KUMAR P, MAHALINGAM K (2020). Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. *C R Biol*, **340**(2): 87-108.
- SIROTKIN AV, KOLESÁROVÁ A (2021). The anti-obesity and health-promoting effects of tea and coffee. *Physiol Res*, **70**(2): 161-168.
- SRIVASTAVA G, APOVIAN C (2018). Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Curr Obes Rep*, **7**: 147–161.
- SUN NN, WU TY, CHAU CF (2016). Natural dietary and herbal products in anti-obesity treatment. *Molecules*, **21**(10):1351.
- TBSA, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Erişim Adresi [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf] Erişim Tarihi: 08/11/2022.
- TBSA, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017. Erişim Adresi [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KITAP_20.08.pdf] Erişim Tarihi: 08/11/2022.
- TCHANG BG, SAUNDERS KH, IGEL LI (2021). Best practices in the management of overweight and obesity. *Med Clin North Am*, **105**(1): 149-174.
- TOSUN A, UZAL KILIC O (2011). Zayıflamak için kullanılan bitkiler ve etki mekanizmaları. *Fitomed*, **4**(24): 24-46.
- USTA E, AKYOLCU N (2014). The evaluation of surgical nurses' knowledge and applications on the care of overweight/ obese people. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, **22**(1): 1-7.
- WATANABE M, RISI R, MASI D, CAPUTI A, BALENA A, ROSSINI G, TUCCINARDI D, MARIANI S, BASCIANI S, MANFRINI S, GNESSI L, LUBRANO C (2020). Current evidence to propose different food supplements for weight loss: a comprehensive review. *Nutrients*, **12**(9): 2873.
- WHITE CM (2022). Continued risk of dietary supplements adulterated with approved and unapproved drugs: assessment of the US Food and Drug Administration's tainted supplements database 2007 through 2021. *J Clin Pharmacol*, **62**(8): 928-934.

- WILLIAMS EP, MESIDOR M, WINTERS K, DUBBERT PM, WYATT SB (2015). Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr Obes Rep*, **4**(3): 363-70.
- WOLFE BM, KVACH E, ECKEL RH (2016). Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circ Res*, **118**(11): 1844-1855.
- YANOVSKI SZ, YANOVSKI JA (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*, **311**(1): 74-86.
- YEN M, EWALD MB (2012). Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol*, **8**(2): 145-152.
- YUEN YP, LAI CK, POON WT, NG SW, CHAN AYW, MAK TWL (2007). Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogue-an emerging threat. *Hong Kong Med. J*, **13**: 216-220.
- ZAHARIEVA Z, TANEV D, DANALEV D (2020). Development and validation of HPLC/DAD method for simultaneously determination of six prohibited substances in model matrices. *Acta Chromatographica*, **32**(4): 276-280.
- ZAHARIEVA Z, FOTEVA T, KARADJOVA V, DANALEV D (2021). Determination of some prohibited substances in food supplements using HPLC with MS or UV detection-view on current development. *Journal of Chemical Technology & Metallurgy*, **56**(6): 1141-1155.
- ZHANG L, FENG R, HE R, LIANG Q (2018). Detection and verification of sibutramine adulterated in herbal slimming supplements using electrospray ionization mass spectrometry. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **39**(4): 411-590.
- ZHIVIKJ Z, KARAPANDZOVA M, BREZOVSKA K, PETRESKA IVANOVSKA T, CVETKOVIKJ KARANFILOVA I, STEFKOV G, TOZI L, KULEVANOV S (2020). Validation of HPLC-DAD method for analysis of sibutramine, fluoxetine, caffeine, theobromine and phenolphthalein as potential adulterants in weight loss dietary supplements. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, **66**: 33-34.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad-Soyad
Doğum Yeri ve Yılı

Sibel YILMAZ

Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2010
Lise	Bursa Erkek Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı)	2005

İş Tecrübeleri

16.12.2019-Devam ediyor	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-Eczaneler Dairesi	Eczacı
04.03.2014-12.2019	İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Eczacı
16.01.2013-04.03.2014	İstanbul Kartal Avicenna Umut Hastanesi	Mesul Müdür Eczacı
21.12.2011-31.08.2012	BMT Teknoloji ve Proses Geliştirme Ltd. Şti.	Eczacı
06.10.2010-11.11.2011	Anadolu Sağlık Merkezi/ Johns Hopkins Hastanesi	Kemoterapi Eczacısı
30.04.2010-30.09.2010	Kocaeli Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Eczacı

Yabancı Dil

İngilizce

Araştırma ve Yayınlar

Tıbbi Mantarlar-Lisans Bitirme Projesi/2010