

## Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri

Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

**SUMMARY:** Coşkun T. (Nutrition and Metabolism Unit, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Health benefits of functional foods. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 69-84.

Developing scientific technology has increased our awareness of the relationship between diet and disease, and there has been a growing interest in functional foods and their role in the maintenance and improvement of health and wellness. Foods can no longer be evaluated only in terms of macro- and micronutrient content alone. Recently, more attention is being paid to the role of food in bioregulating functions. Any food that exerts health properties beyond the traditional nutrients it contains is termed a functional food. They can be whole, fortified, enriched or genetically engineered foods that are consumed as a part of a daily regular diet. A variety of functional foods or food ingredients have been shown to improve health, reduce the risk of chronic diseases and have an impact on the prevention and treatment of various diseases. Many different fruits, vegetables, grains, fish, and dairy and meat products contain several components that deliver health benefits beyond basic nutrition, such as lycopene in tomatoes, omega-3 fatty acids in salmon and phytoestrogens in soy. Regular consumption of functional foods can help reduce the risk of or manage a number of health concerns, including cancer, cardiovascular disease, gastrointestinal health, menopausal symptoms, osteoporosis and eye health. It should be born in mind that functional foods are not magic bullets and that they are for the establishment of good health. The most effective way to reap the health benefits from foods is to eat a balanced and varied diet.

*Key words: functional foods, health, nutraceuticals, phytochemicals, phytoestrogens, flavonoids, polyphenols, phytosterols, omega-3 fatty acids, conjugated linoleic acid, prebiotics, probiotics, synbiotics.*

**ÖZET:** Bilimsel teknolojideki gelişmeler diyet ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamamıza olanak vermiş olup, fonksiyonel besinle, bunların sağlığımızın korunması ve geliştirilmesindeki rolleri daha çok ilgi çeker hale gelmiştir. Besinler artık sadece içerdikleri makro- ve mikrobeyiciler ile değerlendirilmez olmuştur. Son zamanlarda biyolojik düzenleyici rolleri üzerinde daha çok durulmaktadır. Temel besleyici özelliklerinin ötesinde sağlığımıza olumlu katkıları olan besinlere fonksiyonel besinler adı verilmektedir. Fonksiyonel besinler hiçbir işlem görmemiş doğal bir besin maddesi olabileceği gibi fonksiyonel bir besin ögesi ile zenginleştirilmiş veya genetik mühendislik yöntemleri ile değişikliğe uğratılmış bir besin de olabilir ve günlük diyetle tüketilir. Çok çeşitli besin ve besin ögesinin sağlığımız üzerinde olumlu etkileri, bazı kronik hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde katkıları olduğu gösterilmiştir. Domateste bulunan likopen, somon balığında bulunan omega-3 yağ asitleri ve soyada bulunan fitoöstrojenler gibi çeşitli meyva ve sebzelerle tahıllar, balık, süt ve et ürünlerinde fonksiyonel özellikli bileşenler bulunmaktadır. Düzenli fonksiyonel besin tüketimi kanser ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve tedavide, gastrointestinal sistemin sağlığının korunmasında, menapoz semptomlarının hafifletilmesi, osteoporozun önlenmesi ve göz sağlığının korunmasında etkilidir. Fonksiyonel besinlerin sihirli birer mermi oldukları düşünülmemeli, sağlığımız üzerindeki olumlu etkilerinden yararlanabilmek için çeşitli besinleri içeren dengeli bir diyet tüketmeliyiz.

*Anahtar kelimeler: fonksiyonel besinler, sağlık, nutrasötikler, fitokimyasallar, fitoöstrojenler, flavonoidler, polifenoller, fitosteroller, omega-3 yağ asitleri, konjuge linoleik asit, prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler.*

Besinlerin temel işlevi organizmanın metabolik gereksinimleri için gerekli maddeleri sağlamaktır. Oysa, besinler metabolik aktivitemiz için gerekli makro- ve mikrobeseleyicilerden başka sağlığımız üzerinde olumlu etkileri olan bileşenler de içermektedir<sup>1-3</sup>. Son yıllardaki bilimsel çalışmalar diyet ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde ortaya koymuş olup, epidemiyolojik çalışmalar diyetin kronik hastalıkların önlenmesindeki rolüne işaret etmektedir<sup>4</sup>. Beslenme alışkanlıklarının daha fazla meyva, sebze ve tahıl tüketecek şekilde değiştirilmesi kronik hastalıkların önlenmesinde etkin ve pratik bir yaklaşımdır<sup>5</sup>. Böylesi bir yaklaşımla Amerika'daki kanserli vaka sayısının üçte bir oranında azaltılabileceği vurgulanmaktadır<sup>6</sup>. Tedaviden çok önleyici yaklaşımların üstün tutulduğu ise bilinen bir gerçektir.

Son yıllarda bazı besinlerin "doğal" yollardan hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki etkinliğinin bilimsel olarak ortaya konulması, sağlığımızın korunmasında beslenme desteğinin önemini arttırmıştır. Bu nedenle, fonksiyonel besinler, nutrasötikler (nutraceuticals) ve doğal sağlık ürünleri daha fazla tüketilir hale gelmiştir.

Besleyici özellikleri dışında vücudumuza fizyolojik yararlar sağlayan ve/veya kronik hastalık riskini azaltabilen besinlere fonksiyonel besinler denilmektedir<sup>3,4,7-10</sup>. Fonksiyonel besinler terimi yerine sağlık besinleri, tıbbi besinler, düzenleyici besinler, özel beslenme amaçlı besinler ve farmakolojik besinler gibi adlar da kullanılmaktadır<sup>11,12</sup>. Fonksiyonel besin terimi besinin sağlık ile ilişkisi olduğunu vurgulayan bir terimdir. Giderek artan sayıda bilimsel çalışma besin bileşenlerinin (bitkisel kaynaklı olanlara fitokimyasallar, hayvansal kaynaklı olanlara zookimyasallar denilmektedir) sağlık üzerinde olumlu etkilerinin olduğuna, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve osteoporoz gibi hastalıkların önlenmesine katkıda bulunduğuna ilişkin sonuçlar vermektedir<sup>7,13</sup>.

Fonksiyonel besinler günlük beslenme alışkanlıkları içinde doğal şekilleri ile tüketilen besinler veya genetik mühendislik ile değiştirilmiş veya daha fazla olumlu etki elde edebilmek için zenginleştirilmiş (omega-3 içeren yumurta, fitosterol eklenmiş margarinler) bir besin olabilir<sup>12</sup>. Örneğin, geliştirilmiş yağ asidi içeriği ile kanola yağı ve idrar yolları ve mesane sağlığı için "cranberry" (kırmızı yaban mersini);

keçiyemişi suyu. Hastalıklara karşı koymada etkin besin bileşenlerine örnek olarak da balık ve keten tohumundan (flaxseed) elde olunan omega-3 yağ asitlerini, soya fasulyesinden elde olunan izoflavonları, havuç, domates ve diğer kırmızı/portakal rengi sebze ve meyvalardan elde olunan karotenoidleri (beta-karoten ve likopen), brokkoliden elde olunan sulforofanı, çay ve şaraptan elde olunan polifenoller ve arpa ve yulafından elde olunan çözünebilir lifleri örnek olarak verebiliriz<sup>2,12</sup>.

Bir fonksiyonel besin aşağıda belirtilen koşulları karşılamalıdır<sup>7,14,15</sup>:

- Bireyin beslenmesine katkıda bulunmalı; sağlığının korunması ve daha iyi duruma getirilmesine yardımcı olmalı,
- Besleyici ve sağlığı olumlu yönde etkileyici özelliklerinin beslenme bilimi ve tıp açısından sağlam temelleri olmalı,
- Tıbbi ve beslenme bilgilerimize dayalı olarak söz konusu besin veya besin ögesi için günlük uygun alım miktarları belirlenmiş olmalı,
- Söz konusu besinin tüketiminin güvenilir olduğu ortaya konulmuş olmalı,
- Söz konusu besin bileşenlerinin fizikokimyasal özellikleri, niceliksel ve niteliksel özellikleri belirlenmiş olmalı,
- Söz konusu besin işlenerek fonksiyonel özellik kazanmışsa; besleyici özelliğinde kayıp olmamalı,
- Söz konusu besin seyrek olarak tüketilen değil, günlük beslenmede sıkça kullanılan bir besin olmalı
- Söz konusu besin doğal olarak tüketildiği şeklinde olmalı,
- Söz konusu besin veya bileşeni ilaç olarak kullanılan bir madde olmamalı.

Besinlerdeki fonksiyonel bileşen;

- Esansiyel bir makrobeseleyici olabilir: sindirime dirençli nişasta ve omega-3 yağ asitleri gibi.
- Günlük önerilen miktarların üzerinde alındığında sağlığımızı olumlu yönde etkileyen bir esansiyel mikrobeseleyici olabilir.
- Fizyolojik olumlu etkileri olan non(esansiyel) bileşenler olabilir: oligosakkaritler ve fitokimyasallar gibi<sup>15</sup>.

Besinlerin tedavi edici yeteneklerinin olabileceği kavramı yeni değildir. Yaklaşık olarak 2500 yıl

önce tıbbın babası sayılan Hipokrat “Besinler ilacımız, ilacımız besininiz olsun” demiştir<sup>7</sup>. Besinlerin ilaç gibi davranabileceği ve fonksiyonel besin kavramı ilk önce uzak doğu ülkelerinde doğmuş ve besinlerin sağlık üzerindeki etkileri uzun yıllar araştırmacıların ilgisini çekmiştir<sup>15</sup>. Eski Yunan’da sarımsak güç artırıcı bir besin olarak görülmekteydi ve ilk olimpiyatlarda kullanımına resmi olarak izin verilmişti. Bilimsel temelleri bilinmezden çok önce skorbüte karşı limon kullanılmıştır<sup>16</sup>. 1900’lü yılların başlarında Amerika’daki besin üreticileri guatrın önlenmesi için sofraya tuzuna iyot eklemeye başlamışlardır ki bu zenginleştirme yolu ile fonksiyonel besin elde etmenin ilk örneklerindendir<sup>16,17</sup>. Günümüzde ise kemiklerin güçlendirilmesi amacı ile kalsiyumla zenginleştirilmiş içecekler ve kolesterol düşürücü margariner tüketilmeye başlanmıştır.

Nutrasötik terimi besinsel desteği, fonksiyonel besinleri, tıbbi besinleri ve probiyotikleri de içeren bir terimdir<sup>18</sup>. Terimin yapısındaki “nutra” kısmı kullanılan maddenin besinsel temeli, “sötik” kısmı ise vücutta farmakolojik etkisi olduğunu vurgulamaktadır<sup>7,9,11,19,20</sup>.

Nutrasötikler besinsel değeri yanı sıra vücutta olumlu fizyolojik etkileri olan ve/veya kronik hastalık riskini azaltabilen, besinlerden ayrıştırılarak saflaştırılan ve genel olarak tablet, kapsül veya damla şeklinde tüketilen ürünlerdir. Örneğin, balık yağı, soya izoflavonları ve kanola fitosterolleridir. Nutrasötikler genellikle tıbbi ilaç şeklinde satıldığından doğal sağlık ürünleri olarak adlandırılmaktadır<sup>12,21</sup>.

Amerika’da insanlarda kullanılacak ilaçlara onay veren Food and Drug Administration (FDA) aşağıda belirtilen besin-sağlık ilişkilerini onaylamıştır<sup>16,17,22</sup>:

- Kalsiyum-osteoporoz
- Sodyum-hipertansiyon
- Besinlerdeki yağlar-kanser
- Besinlerdeki doymuş yağlar ve kolesterol-koroner kalp hastalığı
- Lif içeren tahıllar, sebze ve meyvalar-kanser
- Lif içeren tahıllar, sebze ve meyvalar-koroner kalp hastalığı
- Folat-nöral tüp defektleri
- Besinlerdeki şeker alkoller-diş çürükleri
- Soya proteini-koroner kalp hastalığı
- Bitki stanol ve sterol esterleri-koroner kalp hastalığı

Bilimsel veriler günlük diyetle fonksiyonel özellikli besinlerin tüketilmesi ile kardiyovasküler ve gastrointestinal sisteme ilişkin sağlık sorunlarının azaltılabileceğine, kanser, menopoza ilişkin semptom ve bulguların, osteoporozun kontrol altına alınabileceğine ve göz sağlığının devam ettirilebileceğine işaret etmektedir<sup>7,17</sup> (Tablo I).

#### Bitkisel fonksiyonel besinler

Sağlık üzerinde olumlu etkileri olan bitkisel kaynaklı (sebze, meyva ve tahıllar) biyolojik olarak aktif bileşiklere fitokimyasallar denilmektedir. “Fito” Yunanca’da bitki anlamına gelmektedir, “kimyasal” ise bitkilerde doğal olarak oluşan kimyasal bileşikleridir.

Fitokimyasalların kanser, koroner kalp hastalığı, diyabet, yüksek kan basıncı, enflamatuvar, viral ve parazitik hastalıklar, psicotik bozukluklardaki yararlı etkilerini araştıran bilimsel araştırmaların sayısı hızla artmaktadır<sup>1,19</sup>.

Fitokimyasallar sağlık üzerindeki olumlu etkilerini şu yollarla sağlar: (1) biyokimyasal reaksiyonlarda substrat, (2) enzimatik reaksiyonlarda kofaktör, (3) bazı enzimatik reak-

**Tablo I.** Bazı fonksiyonel besinler ve sağlık üzerindeki olumlu etkileri<sup>17</sup>

Fonksiyonel bileşen	Kaynak	Olası sağlık etkisi
Lutein	Yeşil sebzeler	Görme işlevinin devamlılığını sağlamada
Çözünmez lifler	Buğday kepeği	Meme ve/veya kolon kanseri riskini azaltmada
Lactobacillus	Yoğurt ve diğer süt ürünleri	Gastrointestinal sistemin sağlıklı çalışması için
Soya proteini	Soya bazlı besinler	Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada
Omega-3 yağ asitleri	Somon ve ton balığından elde edilen yağ	Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada, Mental ve görsel işlevleri düzenlemede
Ksilitol	Bazı içecekler	Ağız sağlığını düzenlemede, diş çürüklerinde

siyonların inhibitörü, (4) bağırsaklarda zararlı ve istenmeyen maddeleri bağlayıp uzaklaştıran absorban/sekestran, (5) hücre membranı ve hücre içinde bulunan reseptörleri agonize veya antagonize eden ligandlar olarak, (6) reaktif toksik ajanları yakalayarak, (7) esansiyel besin öğelerinin absorpsiyon ve stabilitesini artırarak, (8) yararlı gastro-intestinal bakterilerin çoğalmasını artırarak, (9) yararlı oral, gastrik ve intestinal bakteriler için substratları fermente ederek ve (10) zararlı mikroorganizmaları özgül olarak inhibe ederek<sup>19</sup>.

Birçok kronik hastalığın gelişmesinde serbest oksijen köklerinin rolü olduğundan fitokimyasallar giderek daha çok önem kazanmaktadır<sup>21</sup>. Tükettiğimiz sebze, meyva ve tahıllarda yaklaşık 8000 farklı fitokimyasal vardır. Bitkilerde denge halinde bulunan çok sayıdaki bu fitokimyasalların yapay olarak taklit edilmesi zordur.

Oksidatif stresin artması büyük biyomoleküllere (proteinler, DNA ve lipidler gibi) zarar verir, kalp hastalığı ve kanser riski artar. Oksidatif zedelenme değişik mekanizmalar ile tümör oluşumunda rol oynar. DNA zedelenmesine, onarılamazsa mutasyonlara, tek veya çift zincir kırıklarına, kromozom kırıkları ve kopan parçaların değişik yerlere yapışmalarına neden olur. Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stresin önlenmesi ve etkisinin en aza indirilmesi için yeterli miktarda antioksidan tüketilmelidir. Fenol ve karotenoidler gibi çok çeşitli antioksidan bileşikler içeren sebze ve meyvalar, hücreleri oksidatif stresten koruyarak kronik hastalık riskini azaltır<sup>6,23</sup>.

Antioksidanlar ilaç olarak alınmaktansa doğal şekilleri ile sebze ve meyvalardan alınmalıdır. Çeşitli sebze ve meyvalar aracılığı ile dengeli bir şekilde alınırsa antioksidanlar vücutta toksik boyutlara ulaşmaz. Diğer fonksiyonel bileşenler sinerjistik etki ile fonksiyonel etkinin artmasına yardımcı olur<sup>6,23</sup>.

Hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki etkinlikleri açısından çok sayıda bitkisel kaynaklı besin veya besin ögesi incelenmiştir. Bitkilerde bulunan karotenoidler, antioksidan vitaminler, fenolik bileşikler, terpenoidler, steroidler, indoller ve lif kronik hastalık riski azaltılmasında rol oynuyor görünmektedir. Yeni çalışmalarla bu listeye daha başka bitkisel kaynaklı maddeler de (çay katekinleri, domates likopeni, yeşil yapraklı sebzelerden lutein ve zeaxanthin gibi) eklenmektedir<sup>1,7,24</sup>.

Sıkça tükettiğimiz sebze ve meyvalarda bulunan fitokimyasallar oksidan köklerin yakalanması yanı sıra detoksifiye edici enzimlerin aktivasyonu, immün sistemin uyarılması, hücre çoğalması ve apoptozuna ilişkin gen ekspresyonunu, hormon metabolizması ve antibakteriyel ve antiviral etkileri düzenleyerek de etkili olur<sup>6,25</sup>.

Fitokimyasallar ve diğer bitkisel kaynaklı besin bileşenleri Amerika'da önde gelen dört ölüm nedeni olan kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisinde etkili bulunmuştur. Nöral tüp defektleri, osteoporoz, anormal bağırsak hareketleri ve artritlerin önlenmesi ve tedavisinde de rolleri vardır<sup>1</sup>.

Meyva ve sebze tüketimi kansere karşı korunmada oldukça etkin bulunmuştur<sup>26</sup>. Sebze ve meyva tüketimi düşük olanlarda kanser riski, sebze ve meyva tüketimi iyi olanlara göre iki kat daha fazladır<sup>6,27,28</sup>. Meyva tüketimi, özellikle akciğer, ösefagus, ağız boşluğu, pankreas, mide, kolon, rektum, mesane ve larinks kanserlerine karşı koruyucudur. Kanser ve kalp hastalığı riskinin azaltılabilmesi için günde beş veya daha çok porsiyon meyva tüketimi önerilmektedir<sup>6,19,29</sup>.

Çeşitli karotenoidlerin antikanserojen etkileri kanıtlanmıştır. Karotenoidlerden biri olan likopen domateste bulunan vitamin A benzeri bir bileşik olup prostat, meme, sindirim sistemi, mesane, deri ve serviks kanseri riskini azaltmaktadır. Likopenin antikarsinojen etkiyi antioksidan özelliği ile yerine getirdiği düşünülmektedir<sup>7,19,28,30-32</sup>.

Karotenden zengin sebze ve meyvalar ile birlikte bir turunçgil (citrus) meyvasının diyeteye eklenmesinin kanser önlemedeki önemi vurgulanmaktadır. Bunların sıçan ve farelerde spontan olarak oluşan veya kimyasal ajanlarla meydana getirilen kanserlere karşı koruyucu bulunmuştur<sup>7,19,33,34</sup>.

Brokoli, karnabahar ve lahanalar gibi bitkisel besinlerin de kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Kanser önleyici etkileri içerdikleri glukozinolatlarla bağlanmıştır<sup>19,34</sup>. İndol, izotiyosiyanat ve sulforafan gibi fitokimyasallar hücre DNA zedelenmesini baskılayan veya bloke eden enzimleri tetikler, tümör büyüklüğünü ve östrojen benzeri hormonların etkinliğini azaltır<sup>7</sup>.

Akla gelen soru bir fitokimyasal ajanın izole olarak kullanıldığında mı yoksa doğal şekliyle besinlerle tüketildiğinde mi daha etkili olduğu sorusudur. İzole edilen fitokimyasallar ya aktivite kaybetmekte ya da besinlerdeki doğal şekli gibi hareket etmemektedir. Besinlerdeki doğal ve dengeli fitokimyasal karışımı etkinlikten sorumludur<sup>2,6,18</sup>.

Keten tohumu kansere karşı ve kalbi koruyucu etkileri açısından ayrıntılı olarak incelenmiştir<sup>35</sup>. Liften zengin tohumlarda lignan bulunmaktadır, intestinal bakteriler ile etkileşime girerek iki östrojen benzeri bileşik meydana getirirler ve östrojen bağımlı bazı tümörlerin gelişmesini önler. Kemirgenlerde keten tohumu kolon, meme ve akciğer tümörlerini azaltmıştır. Günde 10 gr keten tohumu tüketilerek meme kanseri riskinin azaltılabileceği bildirilmiştir<sup>7,34,36,37</sup>.

Sarımsak (*Allium sativum*) uzun yıllardır tıbbi amaçlı olarak kullanılmıştır. Etkisinden sorumlu kimyasal maddeler allisin, allilik sülfidler gibi organosülfür bileşikleridir. Soğan ve sarımsakta bulunan allilik sülfidler immün sistemi güçlendirir, karsinojenlerin atılımını artırır, tümör hücre çoğalmasını baskılayan enzimleri uyarır ve serum kolesterol düzeylerini azaltır<sup>1</sup>. Çin'de geniş bir grupta yürütülen bir vaka-kontrol çalışması, soğan ve sarımsak tüketimi ile mide kanseri gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>38</sup>. Sarımsağın *H. pylori*'yi baskılayıcı etkisinin de rolü olabilir<sup>39</sup>. Kırk bin menopoza girmiş hanımda yapılan bir çalışmada sarımsak tüketiminin kolon kanserine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur<sup>34</sup>. Sarımsağın en iyi bilinen etkisi kolesterol düşürücü etkisidir. Klinik çalışmalarda orta derecede kan basıncı düşürücü etkisi saptanmıştır<sup>40</sup>. *Allium* ailesinden sebzelerde (soğan, sarımsak, pırasa) selenyum da bulunmaktadır. Selenyum kalp için koruyucudur ve antioksidanların yapısına girmektedir<sup>35,41,42</sup>.

Flavonoidler bir asrı aşkın bir süredir bitkisel pigmentler olarak bilinmektedir. Polifenolik bileşikler grubundan olup bütün bitkilere dağılmış durumdadır. *In vitro* çalışmalarda antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur<sup>29</sup>.

1990 yılına kadar 5000'den fazla flavonoid alt grubu saptanmıştır. Flavonoidler içerdikleri C halkasındaki değişimlere göre altı ana alt gruba ayrılabilir: flavonlar, flavanoller, flavanonlar, katekinler, antosiyanidinler ve isoflavonlar<sup>23,29,43</sup>.

Çeşitli bitkisel kaynaklı besin ve içecekler (meyvalar, sebzeler, çay, kakao, şarap) flavonoidlerden zengindir. Bir flavonol olan quercetin besinlerde (özellikle soğanda) bolca bulunur. Çay da flavonol ve flavon grubundan olan quercetin ve kaempferolden zengindir<sup>29</sup>.

Flavonoidler serbest radikal yakalayıcısı olmaları, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri, antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser ve antiinflamatuvar ilaç gibi hareket etmeleri dolayısı ile araştırmacıların ilgisini çekmektedir<sup>19,23</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalar flavonoidlerin oksidatif DNA zedelenmesini serbest radikal tutulması dışında mekanizmalarla önlediğini göstermektedir. Endojen antioksidanların korunup ve güçlendirilmesi yolu ile de etkili olabilirler. Flavonoidlerin çoğu glutatyon-S-transferazı (GST) aktive etme yeteneğine sahiptir. Quercetin, myricetin ve fisetin gibi flavonoidler istatistiksel olarak anlamlı derecede GST aktivitesini artırarak etkili olur. GST'nin mutajenik potansiyeli bulunan ksenobiyotikleri detoksifiye ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Böylece, GST'yi arttırarak etkili olan bileşiklerin oksidatif stresi azalttığını ve mutajenik ksenobiyotikleri detoksifiye ettiğini söyleyebiliriz<sup>29</sup>. Finlandiya'da 9959 kadın ve erkek üzerinde yapılan bir çalışmada flavonoid alımı ile kanser arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Flavonoid alımı yüksek olanlarda 24 yıllık izlem sonunda akciğer kanseri oranının %50 azaldığı gösterilmiştir<sup>44</sup>. Hawai'de elma ve soğan tüketimi ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki belirlenmiştir<sup>45</sup>. Soğan tüketimi ile plazmada quercetin düzeylerinin, lenfosit DNA'sında kırılma direncinin arttığı ve idrarda oksidatif metabolitlerin azaldığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Elma ekstraktları *in vitro* olarak tümör hücre çoğalmasını baskılamaktadır. Kabuklu 50 mg elma (yaş olarak) tümör hücresi çoğalmasını %42, kabuksuz 50 mg elma ise tümör hücresi çoğalmasını %23 oranında baskılayabilmektedir<sup>6</sup>.

İnsan vücudundaki doğal östrojenler gibi davranan bazı kimyasal maddelere fito-östrojenler denilmektedir<sup>1</sup>. Bu bileşiklerin östrojenik etkisi zayıftır. Fitoöstrojenler hem östrojen agonisti hem de antagonisti gibi davranabilir. Östrojen agonisti olarak östrojenik etki yapar. Antagonist olarak da östrojen

reseptörlerini tutarak doğal östrojen etkilerini baskılar<sup>46,47</sup>.

Östrojenler erkek ve kadın üreme sisteminin büyüme ve fonksiyonunu etkiler, iskelet ve santral sinir sisteminin düzenli işleyişini sağlar, kardiyovasküler sistemi korur, kolon kanserine ve derinin yaşlanmasına karşı organizmayı korur<sup>48</sup>. Östrojenlerin vücuttaki bu etkileri gözönünde bulundurulduğunda fitoöstrojenlerin sağlık üzerinde etkili olduğunun saptanması sürpriz olmaz. Birçok kadın östrojen yerine koyma tedavisinde düzensiz kanamalara neden olabilen, meme ve endometrium kanseri riskini artırabilen doğal östrojen yerine fitoöstrojenleri tercih etmektedir<sup>46</sup>. Menapoz sonrası osteoporozun ana nedeni östrojen eksikliğidir. Östrojene benzer lignan ve izoflavon gibi bileşiklerin verilmesinin osteoporozu önleyebileceği düşünülmektedir<sup>46,49</sup>.

Fitoöstrojenler özellikle hormon bağımlı olan kanserlerin kontrol ve önlenmesinde rol oynar. Meme kanseri, hipospadias, testis ve prostat kanseri gibi östrojen ilişkili kanserler fitoöstrojen alımının yüksek olduğu ülkelerde daha düşük orandadır<sup>36</sup>. Örneğin, vejeteryanlarda ve Akdeniz havzasında yaşayanlarda meme kanseri oranı düşük, idrarla fitoöstrojen atılımı yüksektir. Soya tüketiminin yüksek olduğu Hong Kong ve Singapur'da, meme kanseri oranı düşüktür<sup>6</sup>. Fitoöstrojenlerin kanser önleyici olası mekanizmaları arasında; DNA topozimerazının inhibisyonu, anjiogenezin baskılanması, kanserli hücrelerin farklılaşmasının ve apoptozunun indüklenmesi sayılabilir<sup>46,47</sup>.

Hücrel ve moleküler düzeydeki diğer etkileri arasında; steroid ve yağ asitlerinin biyosentezi, serumda steroid taşıyıcı proteinlerin (seks steroidi bağlayıcı protein, alfa-fetoprotein) ve hormonların hücre içinden ve membranlardan membran ve çekirdek reseptörlerine taşınması sayılabilir<sup>46</sup>.

Soya fasulyesi önemli bir fitoöstrojen kaynağıdır<sup>9</sup>. Soyanın kanser, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz önleme ve tedavisinde, menopoz semptomlarının hafifletilmesinde rolü vardır<sup>9,36,46,47</sup>. Soyada antikarsinogenik etkili proteaz inhibitörleri, fitosteroller, saponinler, fenolik asit, fitik asit ve izoflavonlar bulunur. Soya genistein ve diadzein gibi östrojenik steroidlere yapısal benzerliği olan izoflavonlardan zengindir. Zayıf östrojenik etkili

izoflavonlar reseptörleri tutarak etkin doğal östrojenler ile yarışır<sup>7</sup>. Bu mekanizma soyadan zengin diyet alan Asyalı kadınlarda östrojen bağımlı kanserlerin neden az görüldüğünü açıklar<sup>34,46,50,51</sup>. Genistein soyada kanser riskini azaltan en önemli maddedir. Altı ay süreyle günde 40 gr izole soya proteini tüketimi ile lumbal vertebralarda kemik mineral dansitesinin önemli şekilde arttığı gösterilmiştir<sup>34</sup>.

Antioksidanların aterosklerozun önlenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Okside düşük dansiteli (LDL)-kolesterol aterogenez ve kalp hastalığı ortaya çıkışında rol oynamaktadır. Okside LDL-kolesterol makrofajlar tarafından alınır, kolesterol esteri birikir, makrofaj köpük hücresi halini alır ve ateroskleroz oluşur<sup>7,52</sup>. LDL-kolesterol ile birlikte diyetle alınan antioksidanlar kolesterolün oksidasyonunu önler<sup>52</sup>. Soya ürünleri insanlarda LDL oksidasyonunu azaltmada etkin bulunmuştur. Diyetle bir kısım et yerine soya proteini tüketilmesiyle LDL-kolesterol düzeylerinin dolayısı ile de koroner kalp hastalığı gelişme riskinin azaldığına işaret eden kuvvetli bilimsel kanıtlar vardır<sup>4,36</sup>. Soyada bulunan izoflavonoidler bağırsaklarda zayıf etkili östrojenler üreterek kolesterol düzeylerini düşürmektedir<sup>53</sup>.

Soya ve türevleri çeşitli tip kanserlerin, osteoporozun, diyabet, böbrek hastalığı, menopoz semptomları ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında kullanılmaktadır. Soyanın kolesterol düşürücü etkisi yaklaşık 90 yıl önce keşfedilmiştir. Soyada ağırlıkça %20 oranında yağ bulunmaktadır ve bu yağ dengelidir (%61 çoklu, %24 tekli doymamış ve %15 doymuş yağ asitleri içerir). Kardiyovasküler risk azaltıcı etkisi en belirgin olandır. Soya proteini eklenmesiyle total kolesterolde %9.3, LDL-kolesterolde %12.9 ve trigliseridlerde %10.5 azalma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterolde ise zayıf bir artma (%2.4) olmaktadır. Total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde düşme olabilmesi için günde 25 gr soya proteini tüketilmelidir<sup>7,34</sup>.

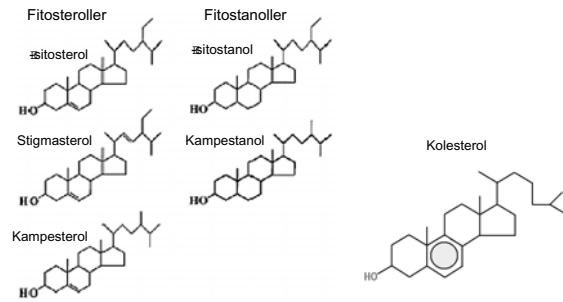
Flavonoid tüketiminin artması ile koroner kalp hastalığı görülmesi arasında ters bir ilişki vardır (antioksidan ve antitrombotik etkilerine bağlı olarak)<sup>54</sup>. Japonya'da yürütülen bir çalışmada flavonoid (quercetin, myricetin, kaempferol ve luteolin) alımının artmasıyla plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol konsant-

rasyonlarının azaldığı görülmüştür. Finlandiya'daki bir başka çalışmada ise quercetin'den zengin elma ve soğan tüketimi arttığında koroner mortalite azalmış olarak bulunmuştur<sup>55</sup>.

Çözünür lif beta-glukan içeren yulaf unu günde 5-10 gr tüketildiğinde kalp hastalığı riski azalmaktadır. Düşük yağlı diyet ek olarak bir tahıl ürünü olan psyllium tüketildiğinde kan kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri dolayısı ile de koroner kalp hastalığı riski azalmaktadır<sup>4,7,9,34,53,56</sup>.

Fitosterollerin hiperkolesterolemik hastalarda plazma kolesterol düzeylerini azaltabileceğinin anlaşılması 1983 yılında kolesterolle yapısal benzerliklerinin ortaya konulmasından sonradır. Fitosterollerin kimyasal yapısı yan zincirleri değişik olsa da kolesterolunkine benzemektedir (Şekil 1). Hemen bütün sebzelerde fitosterol bulunursa da en yoğun bitkisel yağda vardır. İnsanlarda fitosteroller serum kolesterol düzeylerini azaltmaktadır<sup>19,57-59</sup>. Temel kolesterol düşürücü etkilerini bağırsaklardan kolesterol emilimini inhibe ederek yapmaktadır. Miseller içinde çözünürlükte kolesterolle yarışarak, kolesterolle birlikte kristalize olarak çözünmez karışık kristaller yaparak ve lipazla hidrolizi bozarak da etkili olmaktadır. Bitkisel steroller kolesterol "uptake"ini de bozar. Sonuçta kolesterol düzeyleri düşer, dışkı ile atılan kolesterol miktarında artma olur<sup>58</sup>. Stanol esterleri ekmeğe sürülmek üzere hazırlanmış tereyağı ve margarinlere eklenmeye başlamıştır. Stanol esterleri diyetle ve safrada bulunan kolesterolün bağırsaklardan emilimini bozar<sup>7</sup>.

Alfa-linoleik asit içeren keten tohumu tüketimi ile de LDL-kolesterol düzeyleri ve trombosit agregasyonu azalmaktadır<sup>34</sup>.



Şekil 1. Bazı fitosterol, fitostanollerin ve kolesterolün kimyasal yapısı. Kolesterol ile yapısal benzerlikleri dikkat çekmektedir.

Düşük molekül ağırlıklı katekinden, yüksek molekül ağırlıklı olanlarına veya tannine kadar değişen spektrum içinde yer alan polifenol bileşikleri vardır. Çay, çikolata ve kırmızı şarap polifenollerden zengindir. Antioksidan özellikteki bu bileşikler kanser ve koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. Biyolojik etkileri arasında serbest radikallerin ve metallerin tutulması da vardır.

1970'li yıllarda Fransa'nın belli bölgelerinde yaşayan ve bol miktarda kırmızı şarap tüketen bireylerde yüksek oranda yağ tüketimine karşın diğer batı toplumlarına göre kalp hastalığı oranının düşük oluşu araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Daha sonraki araştırmalarda kırmızı üzümün kabuğunda antioksidan özellikli polifenolik bileşiklerin olduğu saptanmıştır. Alkol almak istemeyenler kırmızı üzümün suyunu içtiklerinde de aynı etkiyi elde edilebilmektedir. Üzüm suyu tüketimi ile trombosit agregasyonu da azaltılabilmektedir<sup>60</sup>. Kırmızı şarap beyaz şaraba göre polifenolik bileşiklerden 20-50 kat daha zengindir<sup>34</sup>. Polifenolik bileşikler LDL-kolesterolün oksidasyonunu önler<sup>7,61,62</sup>.

Çaydaki polifenolik bileşikler kanser ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucudur<sup>7</sup>. Japon kadınlarında günde beş bardak ya da daha çok çay içilmesinin evre I ve II meme kanseri tekrarlarını azalttığı gösterilmiştir<sup>34</sup>. Çaydaki katekinler kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Yeşil çay katekinlerden zengindir<sup>7,63-65</sup>.

Son zamanlarda polifenollerden zengin ve kalp üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenen bir başka besin de çikolatadır. Çikolatada LDL'nin oksidasyonunu azaltan flavonoid (prosiyanidin) vardır. Fitosterolle zenginleştirilmiş çikolata tüketimi serum kolesterol düzeylerini düşürmede alternatif bir yaklaşım olabilir<sup>66,67</sup>.

Sebze ve meyvalardan zengin diyet sadece kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini değil diyabet ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon riskini de azaltmaktadır<sup>6,24,68,69</sup>.

Fitokimyasalların trombosit agregasyonunu ve kan basıncını azaltmada da etkili olduğu görülmüştür. Soya ve özellikle soyadan elde edilen östrojen benzeri bileşikler kan basıncı üzerinde etkilidir<sup>40</sup>. İzoflavonlar bitkisel kaynaklı östrojenler olduklarından tansiyon ve/veya arter direncini düşürücü etkilerinin olması beklenir<sup>7</sup>. Walker ve arkadaşları<sup>70</sup> genisteinin

17- beta sterol kadar etkin bir şekilde nitrik oksit aracılıklı olarak brakial arterde vazodilatasyon yaptığını göstermişlerdir.

### Hayvansal kaynaklı fonksiyonel besinler

#### Omega-3 yağ asitleri

Hayvansal kaynaklı fonksiyonel besinlerden en önemlisi somon, ton, uskumru, sardalya gibi balıklarda bulunan omega-3 yağ asitleridir<sup>35</sup>. Omega-3 yağ asitleri poliansatüre uzun zincirli (18-22 karbon uzunlukta) yağ asitleridir ve çok sayıdaki çift bağlardan ilki molekülün metil ucundan başlayarak üçüncü karbon atomunda yerleşiktir. Omega-3 yağ asitlerinden önemli olan ikisi eikozapentaenoik asit (EPA; 20:5) ve dokozaheksaenoik asittir (DHA; 22:6). DHA hücre membranlarında , beyin ve retinada bulunur ve bu bölgelerin işlevi için gereklidir<sup>7,71</sup>.

Sağlığımız üzerinde çok önemli olumlu etkileri vardır. Örneğin hipertansiyon, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve astım tedavisinde etkilidir. Koroner arter hastalığı riski ve serum trigliserid düzeylerini azaltmaktadır<sup>53,72</sup>. Meme ve akciğer kanserini azalttığını gösteren veriler vardır. Fetal yaşamda sinir dokusu da dahil yeni doku oluşumu ve neonatal beynin gelişmesi için gereklidir<sup>9</sup>. Omega-3 ile zenginleştirilmiş diyet

almakta olan deney hayvanlarında öğrenme ve bellek gelişimi daha iyi olmuştur.

Batı toplumlarına kıyasla Greenland Eskimoları'nda akut miyokard enfarktüsü görülme sıklığının çok az olduğu eski yıllardan beri bilinmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin miyokardı elektrik olarak stabilize ettiği, ventriküler aritmi olasılığını düşürdüğü ve ani ölüm riskini azalttığı düşünülmektedir (Tablo II). Omega-3 yağ asitlerinin antienflamatuvar, antitrombotik ve antiaterojenik etkileri de vardır<sup>71,73</sup>.

Omega-3 yağ asitleri LDL-kolesterol düzeylerini düşürür. Günde 35 gr veya daha çok balık tüketimiyle ani enfarktüslere bağlı ölüm oranı önemli ölçüde azaltılabilir. Haftada en az bir öğün balık yemekle kardiyovasküler hastalık riskinin önemli oranda düşürülebileceği gösterilmiştir<sup>34,74,75</sup>. On bir randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde omega-3 yağ asidi tüketimi ile miyokard enfarktüsü mortalitesi ve kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin azaldığı bulunmuştur<sup>76</sup>.

Omega-3 yağ asitlerinin kan basıncını ve plazma lipidlerini düşürücü, trombosit agregasyonunu ve enflamatuvar yanıtı azaltıcı etkisi iyi bilinmektedir. Hücrel immün yanıtın kontrolünde da rolü vardır<sup>71,77</sup>.

**Tablo II.** Omega-3 yağ asitlerinin kalp üzerine olumlu etki mekanizmaları

#### Anti-aritmik

Membran iyon kanallarını etkiler  
Ventriküler fibrilasyon eşliğini artırır  
Kalp hız değişkenliğini artırır  
İskemik ve reperfüzyon zedelenmesini sınırlar

#### Anti-aterojenik

Trigliserid ve VLDL'yi azaltır, HDL-C'yi de orta derecede artırır  
Düz kas hücrelerinin göçü/proliferasyonunu inhibe eder  
Antienflamatuvar (IL-6, MCP-1 ve TNF'yi azaltır)  
Hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır

#### Antitrombotik

Trombositlerin agregasyon/reaktivitesini azaltır  
Plazma vizkozitesini azaltır  
Koagülasyon faktörlerini etkiler (kanama zamanını artırır, TF'yi azaltır)  
Fibrinolizisi artırır (?)

#### Vazoprotektif

Vasküler endotel hücre işlevlerini düzenler (nitrik oksit temin eder)  
Reseptör-agonist etkileşimini düzenler  
Kan basıncını düşürür  
End-organ zedelenmesini azaltır

IL interlökin, MCP monosit kemoatraktan protein, TNF tümör nekrozis faktör, TF doku faktörü.



Omega-3 yağ asitleri artrit, psöriyazis ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında enflamasyonu azaltıcı hormon benzeri yararlı bileşikler yapılmasına yardımcı olur. Omega-3 yağ asidi desteği romatoid artritte semptomların şiddetini azaltmakta, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımını en aza indirmektedir (Tablo III). Romatoid artritli hastaların dengeli bir şekilde omega-3 yağ asitleri ve antioksidanları içeren bir diyet tüketmeleri önerilmektedir<sup>7,9,35</sup>.

Çalışmalar omega-3 yağ asitleri tüketimi ile Alzheimer sıklığı arasında ters bir orantı olduğunu göstermektedir. Haftada en az bir porsiyon balık tüketenlerde seyrek olarak balık tüketenlere göre Alzheimer görülme riski %60 oranında azalmaktadır<sup>78,79</sup>.

Omega-3 yağ asitleri bazı psikiyatrik bozukluklarda da etkili bulunmuştur. Emosyonel bozukluklar, major depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve demansta yararlı olabileceği yönünde veriler vardır. Gebelik sırasında ve laktasyon döneminde görülen psikiyatrik bozukluklarda da güvenle kullanılabilir<sup>80</sup> (Tablo III).

**Tablo III.** Omega-3 tüketimi ile önlenebilen ya da şiddeti azaltılabilen hastalıklar

Koroner kalp hastalığı ve inme
Süt çocukluğu döneminde esansiyel yağ asidi eksikliği (retina ve beyin gelişimi)
Otoimmün bozukluklar (lupus nefropatisi)
Crohn hastalığı
Meme, kolon ve prostat kanserleri
Hafif hipertansiyon
Romatoid artrit

Nekrotizan enterokolit (NEC) mortalitesi yüksek bir yenidoğan hastalığıdır. NEC oluşumunda trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienler (LT) ve tümör nekrozis faktör gibi enflamatuvar mediatörler rol oynar. PAF ve LT-B<sub>4</sub> gibi endojen salgılanan bileşikler hipoksik intestinal nekroz gelişiminde rol oynar. Diyete omega-3 yağ asitlerinin eklenmesi bağırsaklarda PAF ve LT-B<sub>4</sub> salınımını ve hipoksik bağırsak nekrozunu önler<sup>81</sup>.

PAF ve LT-B<sub>4</sub> hipoksik-iskemik beyin zedelenmesinin patogenezinde önemli rol oynar. Omega-3 yağ asitlerinin beyinde PAF ve LT-B<sub>4</sub> yapımını inhibe etmesi hipoksik-iskemik beyin zedelenmesinin tedavi ve/veya önlenmesinde yeni ufuklar açmaktadır<sup>82</sup>.

Linoleat tüketiminin artması ile daha çok yağ asidi oksidasyon yollarına gönderilir, LDL sentezi için daha az yağ asidi kalmış olur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) asidi oksidasyonunu sağlayan genleri aktive ettiği, yağ asitlerinin sentez ve depolanmasını sağlayan genleri baskıladığı anlaşılmıştır. Bu veriler, PUFA'nın yakın bir gelecekte yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve yağ dokusu kaybını arttırarak obezite tedavisinde kullanılabileceğine işaret etmektedir. Böylesi bir yaklaşım "nütrisyonel genetik" veya "nutrigenomics" kavramlarını ön plana çıkarmaktadır<sup>83-86</sup>.

#### Konjuge linoleik asit

Bir diğer hayvansal kaynaklı fonksiyonel bileşen konjuge linoleik asittir (CLA). Geviş getiren hayvanların etlerinde ve süt ürünlerinde bol bulunmaktadır<sup>7,48,87-89</sup>.

Antikarsinojenik ve antiaterojeniktir. Vücutta yağ dokusunu azaltıp yağsız dokuyu arttırmaktadır. Eikasonoid yapımını düzenler ve immün yanıt üzerinde olumlu etkiler yapar. Antikarsinojen etkisi retinolunkine benzer. Hayvan deneylerinden elde edilen ilk veriler CLA'nın kemik mineral dansitesini arttırdığına işaret etmektedir<sup>7,35,48,87</sup>.

Fonksiyonel besinler sağlığımızı olumlu etkilemekle birlikte bir besinin "sihirli mermi" olduğu düşünülmemelidir. Fonksiyonel besinlerin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden yararlanılabilmek için sebze, meyva ve zenginleştirilmiş besinleri de içeren dengeli bir diyet tüketilmelidir<sup>12,35</sup>.

#### Güvenirlilik

Genel olarak fonksiyonel besinlerin güvenli olduklarını söyleyebiliriz. Fonksiyonel besinlerin çoğu yıllardır herhangi bir güvenirlilik kuşkusu yaratmaksızın kullanılmaktadır. Modifiye edilerek ortaya konulmuş fonksiyonel besinlerin tüketimi önerilmeden önce ayrıntılı güvenirlilik araştırmaları yapılmalıdır<sup>12</sup>.

Bazı fonksiyonel besinler ise özellikle fazla miktarlarda tüketildiklerinde zararlı olabilir. Kronik bir hastalığı olanlar, gebe ve emzikililer, hekim tarafından önerilen bir ilacı kullananlar ve cerrahi girişim planlanmış hastalar diyetlerinde bir değişiklik yapmadan önce bir sağlık çalışanına danışmalıdır<sup>12</sup>.

Fonksiyonel besinlere ilişkin; besinlerin fiyatlarını arttırma için bir araç olabileceği, diğer

yönlerden beslenmesi yetersiz ve dengesiz olanların bunu fonksiyonel besin tüketimi ile kompanse etme yönüne gidebilecekleri, çok sayıda besinin zenginleştirilmesiyle toksisite riskinin artabileceği ve bazı durumlarda kendi kendine tedavi yaklaşımı ile profesyonel bir yardım almada ve tanıda gecikmeler olabileceği endişeleri bulunmaktadır<sup>90</sup>

Fonksiyonel besin bileşenlerinin yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu sorusunun yanıtı doğru dozun kullanılıp kullanılmadığı gerçeğinde saklıdır<sup>32</sup>. Yüksek konsantrasyonlarda fenolik bileşikler antinütrient ve toksin gibi davranabilir. Bütün araştırmacıların üzerinde fikir birliğine ulaşıldıkları konu fitokimyasalların doğal ve dengeli bir şekilde buldukları yiyecekler ile tüketilmeleri gereğidir<sup>2,12,32,35</sup>.

### Pre-, pro- ve sinbiyotikler

Son yıllarda prebiyotik ve probiyotik terimleri sıkça işitilmeye başlanmış olup, bilim adamlarının da ilgisini daha çok çekmeye başlamıştır. Prebiyotik ve probiyotikler fizyolojik işlevleri geliştirdikleri, sağlığı olumlu yönde etkiledikleri ve hastalıkları önledikleri için fonksiyonel besinler grubunda incelenmektedir.

Bir besin bileşeninin prebiyotik olarak nitelenebilmesi için mide ve pankreas enzimlerine dirençli olması, fermente olarak seçici bir biçimde bir veya daha çok türden bakterinin çoğalmasını sağlaması koşulları aranmaktadır<sup>7,10,91</sup>. Probiyotikler ise patojen mikroorganizmaların çoğalmasını baskılamaktadır. İnulin gibi fruktanlar prebiyotikler için prototip oluşturur, gastrointestinal sistemin üst kısımlarından sindirim enzimlerinden etkilen-

meden geçer, bifidobakteriler için “besin” rolü oynar, onların çoğalmalarını seçici olarak uyarır ve patojen bakterilerin azalmasına neden olur. Prebiyotiklerin bağırsaklarda fermentasyonu kalsiyum gibi minerallerin emilimini kolaylaştırır<sup>92,93</sup>.

Prebiyotikler inülin, frukto- ve galaktooligosakkarit gibi kısa zincirli karbohidratlardır ve endojen kolon bakterileri için substrat görevi görürler (Tablo IV). Bağırsaklarda normal olarak bulunan bakterileri “besleyerek” sağlıklı olma durumu devam ettirilebilir ve gastrointestinal sistemin normal işlevini yerine getirmesi sağlanabilir. Prebiyotiklerin en belirgin yararlı etkileri kolonik mikroflorada yer alan laktobasiller ve bifidobakterilerin çoğalmasını seçici olarak uyarmaktır<sup>3,7</sup>.

Prebiyotiklerin kalın bağırsaklarda fermentasyonu ile laktat, kısa zincirli yağ asitleri (asetik, bütirik ve propiyonik asitler), hidrojen gazı, karbondioksit ve metan açığa çıkar, bağırsak pH’ında önemli derecede düşme olur. Bağırsak pH’sının düşmesinin çeşitli yararları vardır; potansiyel zararlı etkileri olan mikroorganizmaları inhibe eder, sekonder safra asitlerini azaltır, kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko gibi minerallerin çözünürlük ve absorpsiyonunu artırır<sup>94</sup>. Ayrıca prebiyotik varlığında mikroflora fitaz aktivitesi ile çözünür lif içindeki kalsiyum ve diğer mineralleri bağlayan fitik asidi parçalar. Yüzde 5 fruktooligosakkarit içeren diyetle beslenen sıçanlarda kalsiyum emiliminde %60-65 artış olduğu gösterilmiştir. Sıçanların kemik mineral dansitesindeki azalma da kontrol altına alınmıştır<sup>95</sup>.

Tablo IV. Prebiyotik çeşitleri

Sınıflama	Kaynağı/üretim şekli
<i>Disakkaritler</i>	
Laktüloz	Laktoz/sentetik
Laktitol	Laktoz/sentetik
<i>Oligosakkaritler</i>	
Fruktooligosakkaritler (FOS)	Baklagiller, sebzeler, tahıllar/ekstraksiyon, hidroliz
Soya oligosakkaritleri	Soya/ekstraksiyon, hidroliz
Galaktooligosakkaritler	Laktoz/sentetik
<i>Polisakkaritler</i>	
İnülin	Baklagiller, sebzeler, tahıllar/Ekstraksiyon
Dirençli nişasta	Baklagiller, sebzeler, tahıllar/Ekstraksiyon

Prebiyotik karışımlar ağızdan beslenmeye bağırsakların toleransını arttırmada da kullanılabilir. Prematüre bebek mamalarına frukto- ve galaktooligosakkarit eklenmesi bifidobakterilerin çoğalmasını uyarır, yumuşak ve sık dışkılama sağlar<sup>96,97</sup>.

Oligosakkaritler 3-10 monosakkarit monomerinden oluşmaktadır. Bitkilerin çoğunda bulunmakla birlikte en çok pırasa, enginar, soğan, patlıcan, hindiba ve sarmısakta bulunur. Anne sütündeki oligosakkaritler karbohidratların önemli bir kısmını oluşturur bebekleri ishale ve büyük olasılıkla solunum sistemi ve orta kulak enfeksiyonlarına karşı korur<sup>98</sup>.

Probiyotikler bağırsaklarda mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir<sup>3,7,10,35,91,99-102</sup>.

İnsan gastrointestinal sisteminde (GIS) 500'den fazla türde mikroorganizma barınmaktadır. Sayıca vücudumuzu oluşturan hücrelerin on katıdır<sup>8</sup>. Doğuşta steril olan gastrointestinal sistem kısa süre içinde çevreden alınan mikroorganizmalar ile kolonize olur. Doğum şekli, hijyen, antibiyotik ve diğer bazı ilaçların kullanımı gastrointestinal sistemde kolonizasyonu etkiler. Sağlıklı bireylerde "yararlı" ve "zararlı" mikroorganizmalar denge halinde bulunmaktadır. Antibiyotik kullanımı, radyasyon tedavisi, stres ve enfeksiyon bu dengeyi bozar, çeşitli enfeksiyonlar, immünoenflamatuvar ve otoimmün hastalıklara olan yatkınlığı artırır. Son yıllardaki çalışmalar probiyotik mikroorganizmaların bu dengeyi yeniden sağlayarak sağlığı olumlu yönde etkilediğini göstermektedir<sup>8,103,104</sup>.

Nobel ödülü kazanmış bir Rus Mikrobiyoloğu olan Elie Metchnikoff 1908 yılında bağırsaklardaki yararlı mikroorganizmaların sağlık üzerindeki olumlu etkilerine dikkat çeken ilk kişidir. Bu görüşe yönelten gözlem fermente süt ürünlerini fazlaca tüketen Bulgar köylülerinin uzun yaşamaları olmuştur. Metchnikoff bağırsaklardaki zararlı mikro-organizmaların yaşamı kısaltan ve hastalıkları davet eden toksinler salgıladığını, yoğurt tüketimi ile laktobasillerin egemen duruma geçip zararlı mikroorganizmaların yerini aldığını ileri sürmüştür<sup>7,8</sup>.

Probiyotik tüketiminin çeşitli yararları vardır; immün sistemin uyarılması ve regülasyonu, enterik enfeksiyonlara karşı koruma, atopinin ve

immünoenflamatuvar hastalıkların önlenmesi (enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi), laktoz intoleransı belirtilerinin hafifletilmesi, kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ve kanserin önlenmesi başlıcalarıdır<sup>3,7,10,100,101,105-113</sup>.

Rotavirusa bağlı ishal nedeni ile hastanede yatmakta olan çocuklara laktik asit bakterilerinin verilmesiyle ishal süre ve şiddetinde azalma olmuştur. 1966-2000 yılları arasındaki süreyi kapsayan bir meta-analizde probiyotik verilen grupta plasebo grubuna göre ishal sıklığında 1.6 kez/gün, süresinde 0.7 gün kısalma olduğu saptanmıştır<sup>114</sup>.

Probiyotiklerin antibiyotik ilişkili ishal ve *C. difficile* ishallerinin önlenmesi ve tedavisindeki etkinliğine işaret eden çok sayıda çalışma vardır<sup>8,115-117</sup>.

Probiyotiklerin seyahat ishallerindeki etkinliği konusunda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir<sup>8</sup>.

Bazı özel laktobasil suşlarının oral alımı ile *H. pylori* enfeksiyonlarını önleyici etkileri olduğunu bildiren çalışmalar vardır<sup>118-122</sup>.

Bakteriyel vajinozis prematür eylem riskini arttırmaktadır. Antibiyotik kullanımı ile bu risk çok fazla azaltılamamaktadır. Bakteriyel vajinoziste floradan laktobasillerin kaybolması, probiyotik tedavisi ile laktobasiller yerine konulduğunda normal floranın sağlanabileceği ve prematür eylemin önlenileceği görüşünü ortaya getirmiştir<sup>123-126</sup>.

Bazı laktobasil suşları oral olarak alındığında veya intravajinal uygulandığında vajinada kolonize olarak aralarında *Gardnerella* ve *E. coli* gibi patojenlerin de yer aldığı mikroorganizmaları yok etmekte, immün yanıtı düzenlemekte ve prematür eyleme yol açan mediyatör salınım sistemini bozmaktadır<sup>127</sup>. Prematür eylem bütün neonatal morbidite ve mortalitenin %75'inden sorumludur. Böyle bebekler serebral palsi, bilişsel bozukluklar, körlük, solunum sistemi hastalıkları, yenidoğan yoğun bakım komplikasyonları ile karşı karşıyadır<sup>123-126</sup>.

Bağırsak florasının sistemik ve mukozal immünitinin işlevi ve gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Probiyotikler hem özgül, hem de özgül olmayan yanıtları etkiler. Bu etkilerini makrofaj aktivasyonu, sitokin düzeylerini, natural killer hücre aktivitesini ve/veya immün globulin düzeylerini arttırarak yerine getirir<sup>107</sup>.

Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) vücuttaki en büyük sistemdir; kan, dalak ve periferik lenf nodlarında olduğundan çok daha fazla lenfoid hücre içerir. Probiyotikler bağırsaklarda patojen mikroorganizmaları inhibe etmekten başka immün düzenleyici, laktoz intoleransı belirtilerin şiddetinin hafifletilmesi, serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, vitamin B ve K sentezi gibi etkilere sahiptir<sup>107</sup>.

Atopide T helper 2 (Th2) yolu aktivedir, IL-4 salgınır ve IgE artışı ile eozinofili vardır. Normal bireylerde ise Th1 yolu çalışmaktadır, interferon-gama salgınır, Th2 hücrelerin gelişimi baskılanır. Son çalışmalarla atopik egzema, sistemik enflamatuvar yanıt ve atopik hastalıkların önlenmesinin probiyotik mikroorganizmalar ile olası olduğu bildirilmektedir<sup>107,128,129</sup>.

Probiyotik mikroorganizmalar şu kriterleri karşılamalıdır: (1) konakçıda yararlı etkileri olmalı, (2) gastrointestinal sistemden geçiş sırasında canlı kalabilmeli, (3) bağırsak epitel hücrelerine tutunabilmeli, (4) patojenlere karşı antimikrobiyal maddeler salgılamalı, (5) intestinal mikroflora dengesini sağlamalı<sup>101</sup> (Tablo V).

**Tablo V.** Probiyotik mikroorganizmalarda aranan özellikler

Patojen ve toksijenik olmama
İnsan kaynaklı olma
Mide asidi ve saftaya dirençli olma
Bağırsak hücre epiteline tutunabilme
Gastrointestinal sistemde geçici olarak kolonize olabilme
Doğal flora adaptasyonu olabilme
Antimikrobiyal özellikte salgı yapabilme
Konakçının sağlığına olumlu katkı yapma

Probiyotiklerin etki mekanizmaları halen spekülatif olmaktan öteye gidememektedir. Olası mekanizmalar arasında; patojenleri inhibe eden maddeler salgılamak, patojenlerin bağırsak duvarına tutunmasını önleme, mikrobiyal toksinlerin etkilerini inhibe etme, IgA yapımını arttırma ve bağırsak mukozasına trofik etki vardır. Probiyotikler patojenleri salgıladıkları antimikrobiyal maddeler ile doğrudan etkileyebilir, bağırsak pH'sını düşürerek laktik asit bakterilerinin çoğalmasını arttırır, reseptör bölgelerini patojenlerden önce kapatarak patojen bakterilerin tutunmasını önler, immün işlevleri düzenler, immün düzenleyici hücreleri uyarır,

elverişli besinler ve bazı büyüme faktörleri için patojen mikroorganizmalar ile yarışır. Laktobasiller bakteriyosin denilen maddeler salgılar. Bu maddelerin patojen mikroorganizmalar üzerinde ölümcül etkileri vardır<sup>101,130</sup>.

Bazı probiyotik mikroorganizmaların özellikleri ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkileri belirlenmiştir<sup>101</sup> (Tablo VI).

**Tablo VI.** Kullanılmakta olan probiyotikler

<i>Lactobacillus</i> türleri
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. casei</i>
<i>L. fermentum</i>
<i>L. gasseri</i>
<i>L. johnsonii</i>
<i>L. lactis</i>
<i>L. paracasei</i>
<i>L. plantarum</i>
<i>L. reuteri</i>
<i>L. rhamnosus</i>
<i>L. salivarius</i>
<i>Bifidobacterium</i> türleri
<i>B. bifidum</i>
<i>B. breve</i>
<i>B. lactis</i>
<i>B. longum</i>
<i>Streptococcus</i> türleri
<i>S. thermophilus</i>
Mayalar
<i>Saccharomyces boulardii</i>

Probiyotikler mutajenik ve genotoksik etkileri antagonize ederek kanser riskini azaltmaktadır. Probiyotiklerin kan lipidlerini düşürücü etkisi üzerinde de durulmaktadır. Ön veriler probiyotik mikroorganizmalar veya bunlara tarafından gerçekleştirilen fermentasyonun ürünlerinin kan basıncı kontrolünde rolü olabileceğine işaret etmektedir<sup>106,131-134</sup>.

Laktik asit bakterilerinin intestinal motiliteyi düzenlediği ve muhtemelen bağırsak pH'sını düşürerek kabızlık semptomlarını hafiflettiği yolunda veriler vardır<sup>119,135</sup>.

Ülseratif kolit ameliyatlarından sonra ileoanal poş iltihaplarına (pouchitis) sıkça rastlanır. Probiyotikler poş iltihabı gelişme riski ve sıklığını azaltmaktadır. Poşun işlevsel hale gelmesinde de etkili olur<sup>119,136,137</sup>.

Kontrollü bazı çalışmaların sonuçları irritabl kalın bağırsak sendromunda, enflamatuvar

bağırsak hastalıklarında da probiyotiklerin kullanılabilmesi görüşünü desteklemektedir<sup>9,138-140</sup>.

Bir ürün prebiyotik ve probiyotikleri birlikte bulunduruyorsa bu ürün sinbiyotik olarak adlandırılmaktadır<sup>7,91</sup>.

#### Güvenirlilik

Probiyotiklerin etkinliği için günde  $10^9$ - $10^{10}$  bakteri alınmalıdır. İnsanlarda enfeksiyona neden olduğu konusunda veri yoktur<sup>8</sup>.

Probiyotik terimi ile canlı mikroorganizmaları kullanıldığı vurgulansa da inaktive probiyotik bileşenlerinin kullanımı ile de yararlı etkiler elde edilebileceği gösterilmiştir. Böyle ürünlerin raf ömrü uzun olmakta ve soğutmalı ortamlarda saklanması gerekmemektedir<sup>8,141</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Position of the American Dietetic Association: phytochemicals and functional foods. J Am Diet Assoc 1995; 95: 493-496.
2. Position of the American Dietetic Association: functional foods. J Am Diet Assoc 2004; 104: 814-826.
3. Haschke F, Firmansyah A, Meng M, Steenhout P, Carriè A-L. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149 (Suppl): S66-S70.
4. Functional foods: nutrition therapy for tomorrow? [http://www.thelondonfreepress.com/HealthDOC/nutrition\\_article-dec.html](http://www.thelondonfreepress.com/HealthDOC/nutrition_article-dec.html)
5. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. J Am Diet Assoc 1996; 96: 1027-1039.
6. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. Am J Clin Nutr 2003; 78(Suppl): 517S-520S.
7. Hasler CM. Functional foods: benefits, concerns and challenges – a position paper from the American Council on Science and Health. J Nutr 2002; 132: 3772-3781.
8. Isolauri E, Ribeiro Hda C, Gibson G, et al. Functional foods and probiotics: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35 (Suppl): S106-109.
9. Jones PJ. Clinical nutrition: 7. Functional foods—more than just nutrition. CMAJ 2002; 166: 1555-1563.
10. Charalampopoulos D, Wang R, Pandiella SS, Webb C. Application of cereals and cereal components in functional foods: a review. Int J Food Microbiol 2002; 79: 131-141.
11. What you need to know about new food words – phytochemicals, functional foods, and nutraceuticals. <http://www.extension.iastate.edu/Publications/PM1846.pdf>
12. An introduction to functional foods, nutraceuticals and natural health products. <http://www.sbrca.ncarm/introfuncfoods.htm>
13. Hasler CM. The cardiovascular effects of soy products. J Cardiovasc Nurs 2002; 16: 50-63.
14. Farr DR. Functional foods. Cancer Letters 1997; 114: 59-63.
15. Kwak No-S, Jukes DJ. Functional foods. Part 1: the development of a regulatory concept. Food Control 2001; 12: 99-107.
16. Korver O. 'Healthy' developments in the food industry. Cancer Lett 1997; 114: 19-23.
17. Questions and answers about functional foods. <http://ific.org/publications/qa/funcfdsqa.cfm?renderforprint=1>
18. Hardy G, Hardy I, Ball PA. Nutraceuticals – a pharmaceutical viewpoint: part II. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6: 661-671.
19. Dillard CJ, German JB. Phytochemicals: nutraceuticals and human health. J Sci Food Agric 2000; 80: 1744-1756.
20. Reid G. The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. Crit Rev Food Sci Nutr 2002; 42 (Suppl): 293-300.
21. Biesalski HK. Nutraceuticals: the link between nutrition and medicine. J Toxicol – Cut & Ocular Toxicol 2002; 21: 9-30.
22. Heller IR, Siverglade B. Functional foods. Health boon or quackery? Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2001; 44: 214-218.
23. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. Am J Clin Nutr 2003; 78(Suppl): 570S-578S.
24. Nishino H, Murakoshi M, Ii T, et al. Carotenoids in cancer chemoprevention. Cancer Metastasis Rev 2002; 21: 257-264.
25. Bouic PJ. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4: 471-475.
26. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. Am J Clin Nutr 2003; 78(Suppl): 559S-569S.
27. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992; 18: 1-29.
28. Muller N, Alteheld B, Stehle P. Tomato products and lycopene supplements: mandatory components in nutritional treatment of cancer patients? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6: 657-660.
29. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. Annu Rev Nutr 2002; 22: 19-34.
30. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1872-1879.
31. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 391-398.

32. Barratt-Fornell A, Drewnowski A. The taste of health: nature's bitter gifts. *Nutrition Today* 2002; 37: 144-150.
33. Crowell PL. Monoterpenes in breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46: 191-197.
34. What you need to know about the health benefits of functional foods. <http://www.extension.iastate.edu/Publications/PM1798.pdf>
35. 'Functional foods' confer specific health benefits. <http://cfapps.naplesnews.com/sendlink/printthis.cfm>
36. Kardinaal AF, Waalkens-Berendsen DH, Arts CJ. Pseudo-estrogens in the diet: health benefits and safety concerns. *Trends Food Sci Technol* 1997; 8: 327-333.
37. Rickard SE, Yuan YV, Chen J, Thompson LU. Dose effects of flaxseed and its lignan on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Nutr Cancer* 1999; 35: 50-57.
38. Takezaki T, Gao CM, Ding JH, Liu TK, Li MS, Tajima K. Comparative study of lifestyles of residents in high and low risk areas for gastric cancer in Jiangsu Province, China, with special reference to allium vegetables. *J Epidemiol* 1999; 9: 297-305.
39. Canizares P, Gracia I, Gomez LA, et al. Allylthiosulfonates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol Prog* 2004; 20: 397-401.
40. Durak I, Kavutcu M, Aytac B, et al. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 373-377.
41. Reilly C. Selenium: a new entrant into the functional food arena. *Trends Food Sci Technol* 1998; 9: 114-118.
42. Neve J. Selenium as 'nutraceutical': how to conciliate physiological and supra-nutritional effects for an essential trace element. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 659-663.
43. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr* 2003; 133: 3248S-3254S.
44. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 223-230.
45. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 154-160.
46. Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 2003; 17: 845-869.
47. Soy and human health. <http://www.myhealthdriver.com/soy/>
48. Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelles. Special issue "functional foods": health benefits and safety issues. CLA no 2 CLA. [http://www.cerin.org/periodiques/CLA/CLA\\_7\\_2.asp](http://www.cerin.org/periodiques/CLA/CLA_7_2.asp)
49. Setchell KD, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(Suppl): 593S-609S.
50. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337: 1197-1200.
51. Wu AH, Ziegler RG, Nomura AM, et al. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(Suppl): 1437S-1443S.
52. Reed J. Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42(Suppl): 301-316.
53. Wylie-Rosett J, Mossavar-Rahmani Y, Gans K. Recent dietary guidelines to prevent and treat cardiovascular disease, diabetes, and obesity. *Heart Disease* 2002; 4: 220-230.
54. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-1011.
55. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *Br Med J* 1996; 312: 478-481.
56. Pelletier S, Kundrat S, Hasler CM. Effects of a functional foods nutrition education program with cardiac rehabilitation patients. *J Cardiopulmonary Rehab* 2003; 23: 334-340.
57. Ostlund RE. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 533-549.
58. Trautwein EA, Duchateau GS, Lin Y, Mel'nikov SM, Molhuizen HO, Ntanos FY. Proposed mechanisms of cholesterol-lowering action of plant sterols. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003; 105: 171-185.
59. Brown AJ. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins: cholesterol absorption inhibitors: gateway therapy for hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 701-703.
60. Keevil JG, Osman HE, Reed JD, Folts JD. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr* 2000; 130: 53-56.
61. Constant J. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 645-649.
62. Meister KA, Whelan EM, Kava R. The health effects of moderate alcohol intake in humans: an epidemiologic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 261-96.
63. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. *J Nutr* 2000; 130: 2409-2412.
64. Davies MJ, Judd JT, Baer DJ, et al. Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 2003; 133: 3298S-3302S.
65. Ioannides C, Yoxall V. Antimutagenic activity of tea: role of polyphenols. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 649-656.
66. Bruinsma K, Taren DL. Chocolate: food or drug? *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1249-1256.
67. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 596-602.
68. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994; 272: 1413-1420.

69. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* 2003; 2: 20-28.
70. Walker HA, Dean TS, Sanders TA, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17beta-estradiol. *Circulation* 2001; 103: 258-262.
71. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *Br Med J* 2004; 328: 30-35.
72. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16: 97-109.
73. Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ* 2002; 166: 608-615.
74. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
75. Lee KW, Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *QJM* 2003; 96: 465-480.
76. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
77. Kehn P, Fernandes G. The importance of omega-3 fatty acids in the attenuation of immune-mediated diseases. *J Clin Immunol* 2001; 21: 99-101.
78. Friedland RP. Fish consumption and the risk of Alzheimer disease: is it time to make dietary recommendations? *Arch Neurol* 2003; 60: 923-924.
79. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-946.
80. Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 159-165.
81. Akisu M, Baka M, Coker I, Kultursay N, Huseyinov A. Effect of dietary n-3 fatty acids on hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in young mice. n-3 fatty acids alter platelet-activating factor and leukotriene B4 production in the intestine. *Biol Neonate* 1998; 74: 31-38.
82. Akisu M, Huseyinov A, Baka M, Yalaz M, Kultursay N. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor and leukotriene B4 in hypoxic-ischemic brain in young mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 429-433.
83. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20: 26-31.
84. Labadarios D, Meguid MM. Nutrigenomics: unraveling man's constitution in relation to food. *Nutrition* 2004; 20: 2-3.
85. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 101-108.
86. Olson RE. Nutrition and genetics: an expanding frontier. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 201-208.
87. Rainer L, Heiss CJ. Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 963-968.
88. Belury MA. Conjugated dienoic linoleate: a polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties. *Nutr Rev* 1995; 53(4 Pt 1): 83-89.
89. Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr* 2002; 132: 2995-2998.
90. Functional foods and nutraceuticals. [http://www.consumermanitoba.ca/newsletter\\_preview.html](http://www.consumermanitoba.ca/newsletter_preview.html)
91. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 571-579.
92. Van Loo JA. Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(Suppl): S70-75.
93. Manning TS, Gibson GR. Microbial-gut interactions in health and disease. *Prebiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 287-298.
94. Lidestri M, Agosti M, Marini A, Boehm G. Oligosaccharides might stimulate calcium absorption in formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 91-92.
95. Morohashi T, Sano T, Ohta A, Yamada S. True calcium absorption in the intestine is enhanced by fructooligosaccharide feeding in rats. *J Nutr* 1998; 128: 1815-1818.
96. Marini A, Negretti F, Boehm G, et al. Pro- and prebiotics administration in preterm infants: colonization and influence on faecal flora. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 80-81.
97. Moro GE, Mosca F, Miniello V, et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 77-79.
98. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(Suppl): S80-83.
99. Isolauri E. The role of probiotics in paediatrics. *Curr Pediatr* 2004; 14: 104-109.
100. Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 127-141.
101. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003; 17: 277-283.
102. Elmer GW. Probiotics: "living drugs". *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1101-1109.
103. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519.
104. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 48-55.
105. Amital H, Gilburd B, Shoenfeld Y. Intelligent nutrition: health-promoting mechanisms of probiotics. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 812-813.
106. Otles S, Cagindi O, Akcicek E. Probiotics and health. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003; 4: 369-372.

107. Ouwehand A, Vesterlund S. Health aspects of probiotics. *I Drugs* 2003; 6: 573-580.
108. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 2002; 41(Suppl)1: 132-37.
109. Vanderhoof JA, Young RJ. Probiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2002; 109: 956-958.
110. Bengmark S. Use of some pre-, pro- and synbiotics in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 833-848.
111. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 229-238.
112. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 82: 279-289.
113. Reid G, Jass J, Sebelsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 658-672.
114. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.
115. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol* 2004; 7: 59-62.
116. Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775-783.
117. Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I. Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 365-367.
118. Felley C, Michetti P. Probiotics and Helicobacter pylori. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 785-791.
119. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol* 2003;(Suppl):15-23.
120. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of Helicobacter pylori by Lactobacillus casei strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 518-526.
121. Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrobial Agents* 2003; 22: 360-366.
122. Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabak M, Neeman I, Ofek I. Inhibition of Helicobacter pylori adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42(Suppl): 279-284.
123. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1202-1208.
124. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(Suppl): 437S-443S.
125. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 3-8.
126. Reid G. The potential role of probiotics in pediatric urology. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1): 1512-1517.
127. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 767-769.
128. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 223-227.
129. Laiho K, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. Inventing probiotic functional foods for patients with allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl): 75-82.
130. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 725-740.
131. Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 849-859.
132. Xiao JZ, Kondo S, Takahashi N, et al. Effects of milk products fermented by Bifidobacterium longum on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *J Dairy Sci* 2003; 86: 2452-2461.
133. Pereira DI, McCartney AL, Gibson GR. An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing Lactobacillus fermentum strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4743-4752.
134. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, Bukowska H. Effect of Lactobacillus plantarum 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1249-1255.
135. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 655-659.
136. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Campieri M. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 821-831.
137. Veereman-Wauters G. Pouchitis prevention with probiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 636.
138. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(Suppl): S104-106.
139. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633.
140. Tamboli CP, Caucheteux C, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P. Probiotics in inflammatory bowel disease: a critical review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 805-820.
141. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 261-267.