



## Antioksidanlar, Oksidatif Hasar ve Kalp-Damar Sağlığı ile İlgili Sağlık Beyanlarına İlişkin Bilimsel Gereklilikler Hakkında Kılavuz<sup>1</sup>

### Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonu

#### ÖZET

Gıdaların etiketi, tanıtımı ve reklâmında kullanılabilecek sağlık beyanlarına ilişkin hususlar Türk Gıda Kodeksi (TGK) Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği kapsamında düzenlenmiştir. Söz konusu Yönetmelik kapsamına giren antioksidanlar, oksidatif hasar ve kalp-damar sağlığı ile ilgili sağlık beyanlarına ilişkin bilimsel gereklilikler konusunda, Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar (GBBYG) Komisyonu tarafından bir kılavuz hazırlanması talep edilmiştir.

Bu kılavuz, antioksidanlar, oksidatif hasar ve kalp-damar sağlığı ile ilgili sağlık beyanlarına ilişkin izin başvurularının hazırlanmasında başvuru sahiplerine yardımcı olmak amacıyla hazırlanmıştır. Kılavuz hazırlanırken, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından konuyla ilgili olarak yayımlanmış olan kılavuz temel alınmıştır. Söz konusu kılavuz, EFSA'nın Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler (NDA) Panelinin bu alandaki sağlık beyanlarını değerlendirirken kazandırdığı tecrübelerle ilişkin görüşlerini yansıtmaktadır. Kılavuzda, özellikle aşağıdaki temel hususlara odaklanılmıştır:

- Faydalı fizyolojik etki olarak kabul edilen etkiler;

- Bu kılavuzda ele alınan belirli beyanların bilimsel olarak doğrulanmasına yönelik kanıtların sağlanabilmesi, insanlarda yapılan müdahale çalışmalarının özellikleri (örneğin; uygun sonuç göstergeleri ve ölçüm yöntemleri, uygun çalışma grupları, uygun çalışma süresi, uygun kontrol grupları).

Bu kılavuz, faydalı fizyolojik etkilerin veya beyanın doğrulanması için kabul edilebilir çalışmalar/sonuç göstergelerinin/ölçüm yöntemlerinin kapsamlı bir listesini oluşturmaya ya da henüz değerlendirilmemiş olan potansiyel sağlık etkileri ve bunlarla ilgili sonuç göstergelerini/ölçüm yöntemlerini ele almaya yönelik bir doküman değildir.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2018

#### ANAHTAR KELİMELER

Sağlık beyanları, bilimsel gereklilikler, antioksidanlar, oksidatif hasar, kalp-damar sağlığı, kılavuz.

<sup>1</sup> Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonunun 02/04/2018 tarihli toplantısında yapılan değerlendirmeler doğrultusunda son hali verilerek kabul edilmiş, 14/05/2018 tarihli toplantıda imza altına alınmıştır.



## Ç NDEK LER

ÖZET .....	1
Ç NDEK LER.....	2
KONUNUN GEÇM .....	3
GÖREV TANIMI.....	3
DE ERLENDİRME.....	4
1. Giriş .....	4
2. Amaç ve Kapsam.....	5
3. Vücut Hücreleri ve Moleküllerinin (Proteinler, Lipitler ve DNA) Oksidatif Hasardan (UV Kaynaklı Foto-oksidatif Hasar Dâhil) Korunmasına İlişkin Fonksiyon Beyanları .....	5
3.1. Besin öğelerinin elzem olma durumuna dayanan beyanlar .....	6
3.2. Besin öğelerinin elzem olma durumuna dayanmayan beyanlar .....	6
3.2.1. Proteinlerin oksidatif hasardan korunması.....	7
3.2.2. Lipitlerin oksidatif hasardan korunması .....	7
3.2.3. DNA'nın oksidatif hasardan korunması .....	8
4. DNA'nın Sarmal Kırıklarından Korunmasına İlişkin Fonksiyon Beyanları .....	8
5. Kalp-Damar Sağlığına İlişkin Fonksiyon Beyanları .....	9
5.1. Normal kalp fonksiyonunun korunmasına ilişkin beyanlar .....	9
5.2. Kan lipit profilindeki faydalı değişikliklere ilişkin beyanlar .....	10
5.3. Tokluk kan trigliserit konsantrasyonuna ilişkin beyanlar .....	12
5.4. Normal arteriyel kan basıncının korunmasına ilişkin beyanlar .....	13
5.5. Atardamarların esneklik özelliklerinin korunmasına ilişkin beyanlar .....	14
5.6. Endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesine ilişkin beyanlar .....	14
5.7. Trombosit agregasyonunun azaltılmasına ilişkin beyanlar .....	16
5.8. Normal homosistein metabolizmasına katkıda bulunularak kandaki normal homosistein konsantrasyonunun korunmasına ilişkin beyanlar .....	16
5.9. Toplardamardaki normal kan akımının korunmasına ilişkin beyanlar .....	17
6. Kalp-Damar Sağlığı ile İlgili Hastalık Riskinin Azaltılmasına İlişkin Beyanlar.....	18
KAYNAKLAR.....	21
KISALTMALAR.....	26
TANIMLAR.....	29



## KONUNUN GEÇMİ

TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği, 26/01/2017 tarihli ve 29960 mükerrer sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Yönetmelik, gıdalardaki beslenme ve sağlık beyanlarına ilişkin hususları düzenlemekte ve sağlık beyanlarına izin verilmesi ile ilgili kuralları belirlemektedir. Söz konusu Yönetmelikte, ihtiyaç duyulması halinde, bir sağlık beyanının gıdalarda kullanımına izin verilirken Bilimsel Komisyonun (GBBYG Komisyonu)<sup>2</sup> görüşüne başvurulabileceği belirtilmektedir.

Sağlık beyanlarına ilişkin izin başvurularının hazırlanması ve sunulması konusunda başvuru sahiplerine yardımcı olmak amacıyla, GBBYG Komisyonundan, belirli alanlarla ilgili sağlık beyanlarının düzenlenmesine yönelik bilimsel gereklilikler hakkında kılavuzlar oluşturulması talep edilmiştir.

## GÖREV TANIMI

GBBYG Komisyonunun aşağıda belirtilen alanlara giren sağlık beyanlarına yönelik bilimsel gerekliliklere ilişkin kılavuzlar oluşturulması talep edilmiştir:

- ) Antioksidanlar, oksidatif hasar ve kalp-damar sağlığı
  - ) Bağımsızlık sistemi, gastrointestinal sistem ve patojen mikroorganizmalara karşı savunma
  - ) Fiziksel performans
  - ) Kan şekeri düzeyleri, vücut ağırlığı kontrolü ve kan glukoz konsantrasyonu
  - ) Kemik, eklem, deri/cilt ve ağız sağlığı
  - ) Psikolojik fonksiyonlar dâhil olmak üzere, sinir sistemi fonksiyonları
- Kılavuz dokümanlar içerisinde aşağıda belirtilen hususlar ele alınmalıdır:
- ) Beyan edilen hangi etkiler faydalı fizyolojik etki olarak kabul edilmektedir?
  - ) Fonksiyon beyanları ve hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanların düzenlenmesi için hangi çalışmaları/sonuç göstergeleri uygundur?

<sup>2</sup> TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinde yer alan “Bilimsel Komisyon” tanımı şöyledir: “Bu Yönetmelik kapsamına giren konularda bilimsel değerlendirilmeyi yapan ve 24/12/2011 tarihli ve 28152 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Risk Değerlendirme Komite ve Komisyonlarının Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik çerçevesinde Bakanlık tarafından oluşturulan bilimsel komisyonu ifade eder.” Bu tanımda bahsedilen Bilimsel Komisyon, “Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar (GBBYG) Komisyonu”dur.



## DE ERLENDİRME

### 1. Giriş

Bu kılavuzda, antioksidanlar, oksidatif hasar ve kalp-damar sağlığı ile ilgili sağlık beyanlarının düzenlenmesine ilişkin bilimsel gereklilikler ele alınmıştır. Kılavuz hazırlanırken, söz konusu sağlık beyanlarına ilişkin olarak EFSA tarafından yayımlanmış olan kılavuz (EFSA, 2018) temel alınmıştır. Dolayısıyla bu kılavuz, EFSA'nın Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler (NDA) Panelinin bu alandaki sağlık beyanlarını değerlendirirken kazandığı tecrübelerle dayanmaktadır.

EFSA'ya 17/02/2017 tarihine kadar sunulmuş olan beyan başvurularından 59 adeti bu kılavuz kapsamına giren konularla ilgilidir. Bunlardan 13 adeti değerlendirme sırasında geri çekilmiş ve 44 adeti EFSA NDA Paneli tarafından değerlendirilerek sonuçlandırılmıştır (2 adetinin ise 17/02/2017 tarihi itibarıyla halen değerlendirme sürecinde olduğu belirtilmiştir). Değerlendirmesi tamamlanan başvurulardan<sup>3</sup> ağıdaki 18 adedine EFSA NDA Paneli tarafından olumlu görüş verilmiştir:

- J) Besin öğelerinin elzem olma durumuna dayanan, hücrelerin ve moleküllerin oksidatif hasara karşı korunmasına ilişkin 3 adet beyan başvurusu (C vitamini, E vitamini ve selenyum hakkında<sup>4</sup>).
- J) Kalp-damar sağlığına ilişkin 12 adet beyan başvurusu [bitkisel steroller<sup>5</sup>, bitkisel stanol esterleri<sup>6</sup>, Danacol® düğüm yağı süt ürünü<sup>7</sup>, yulaf beta glukanları<sup>8</sup>, arpa beta glukanları<sup>9</sup>, suda çözünen domates konsantresi (WSTC)<sup>10</sup>, trans yağ içermeyen süretiler yağlar<sup>11</sup>, kakao flavanoller<sup>12</sup>, kırmızı pirinç mayası<sup>13</sup>, Limicol®<sup>14</sup> hakkında].
- J) Daha önce izin verilmiş olan 3 adet beyanda Yönetmeli'nin 22'nci maddesinin birinci fıkrası gereğince değerlendirilmesine ilişkin başvuru (bitkisel steroller ve bitkisel stanol esterleri, WSTC, kakao flavanoller hakkında)

<sup>3</sup> Değerlendirmesi tamamlanan başvurulardan; 3 adeti TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeli'nin 16'ncı maddesinin ikinci fıkrasının (b) bendi kapsamına giren, 3 adeti çocukların gelişimi ve sağlığına ilişkin, 9 adeti hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanlar ile ilgili iken, 3 adeti de daha önce izin verilmiş olan bir sağlık beyanında Yönetmeli'nin 22'nci maddesinin birinci fıkrası gereğince değerlendirilmesi ile ilgilidir.

<sup>4</sup> Bu beyan başvuruları, çocukların gelişimi ve sağlığına ilişkin beyanlar ile ilgilidir.

<sup>5</sup> Bu beyan başvurusu, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin bir beyan ile ilgilidir.

<sup>6</sup> Bitkisel stanol esterleri hakkında 2 adet beyan başvurusu bulunmakta olup, bunlar hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanlar ile ilgilidir.

<sup>7</sup> Bu beyan başvurusu, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin bir beyan ile ilgilidir.

<sup>8</sup> Bu beyan başvurusu, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin bir beyan ile ilgilidir.

<sup>9</sup> Arpa beta glukanları hakkında 2 adet beyan başvurusu bulunmakta olup, bunlar hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanlar ile ilgilidir.

<sup>10</sup> Bu beyan başvurusu, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeli'nin 16'ncı maddesinin ikinci fıkrasının (b) bendi kapsamına giren bir beyan ile ilgilidir.

<sup>11</sup> Bu beyan başvurusu, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin bir beyan ile ilgilidir.

<sup>12</sup> Bu beyan başvurusu, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeli'nin 16'ncı maddesinin ikinci fıkrasının (b) bendi kapsamına giren bir beyan ile ilgilidir.

<sup>13</sup> Bu beyan başvurusu, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeli'nin 16'ncı maddesinin ikinci fıkrasının (b) bendi kapsamına giren bir beyan ile ilgilidir.

<sup>14</sup> Bu beyan başvurusu, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin bir beyan ile ilgilidir.



## 2. Amaç ve Kapsam

Bu kılavuz, antioksidanlar, oksidatif hasar ve kalp-damar sa lı ı ile ilgili sa lık beyanlarına ili kin izin ba vurularının hazırlanmasında ba vuru sahiplerine yardımcı olmak amacıyla hazırlanmıştır. Kılavuzda, özellikle a a ıdaki temel hususlara odaklanılmıştır:

- Faydalı fizyolojik etki olarak kabul edilen etkiler;

- Bu kılavuzda ele alınan belirli beyanların bilimsel olarak do rulanmasına yönelik kanıtların sa lanabildi i, insanlarda yapılan müdahale çalı malarının özellikleri (örne in; uygun sonuç göstergeleri ve ölçüm yöntemleri, uygun çalı ma grupları, uygun çalı ma süresi, uygun kontrol grupları).

Bilimsel do rulama açısından tüm sa lık beyanları için geçerli olan genel hususlar (örne in, besin ö elerinin elzem olma durumuna dayanan ve dayanmayan beyanlar için uygulanan prensipler, gıdanın/bile enin ve beyan edilen etkinin karakterizasyonu ile ilgili hususlar, beyanların do rulanmasına yönelik gerekli kanıtlar için örnekler, uygun insan çalı malarının belirlenmesine yönelik ölçütler), “*Sa lık Beyanlarına li kin Ba vurular Hakkında Genel Bilimsel Kılavuz*” (GBBYGK, 2018b) kapsamında ele alınmıştır ve bu kılavuz içinde tekrar edilmeyecektir.

EFSA NDA Paneli tarafından yapılan de erlendirmelerde olumlu görü bildirilen örnekler, belirli alanlardaki sa lık beyanlarının do rulanmasına yönelik bilimsel gereklilikler konusunda ba vuru sahiplerine yol göstermek için; olumsuz görü bildirilen örnekler ise, bu tür beyanların do rulanmasını engelleyen eksiklikleri örneklendirmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, olumlu de erlendirme örnekleri bulunmayan belirli alanlardaki sa lık beyanlarının do rulanmasına yönelik bilimsel gereklilikler konusunda ise (örne in, do rulama için gerekli olan, insanlarda yapılmı müdahale çalı malarının türü) kılavuz kapsamında herhangi bir bilgi yer almamaktadır.

Bu kılavuz, faydalı fizyolojik etkilerin veya beyanın do rulanması için kabul edilebilir çalı maların/sonuç göstergelerinin/ölçüm yöntemlerinin kapsamlı bir listesini olu turmaya ya da henüz de erlendirilmemi olan potansiyel sa lık ili kileri ve bunlarla ilgili sonuç göstergelerini/ölçüm yöntemlerini ele almaya yönelik bir doküman de ildir.

Bu kılavuz; “*Sa lık Beyanlarına li kin Ba vurular Hakkında Genel Bilimsel Kılavuz*” (GBBYGK, 2018b), “*Sa lık Beyanlarına li kin Ba vurular Hakkında Bilimsel ve Teknik Kılavuz*” (GBBYGK, 2018a) ve “*TGK Beslenme ve Sa lık Beyanları Yönetmeli i*” ile birlikte okunmalıdır<sup>15</sup>.

## 3. Vücut Hücreleri ve Moleküllerinin (Proteinler, Lipitler ve DNA) Oksidatif Hasardan (UV Kaynaklı Foto-oksidatif Hasar Dâhil) Korunmasına li kin Fonksiyon Beyanları

Vücut hücrelerinin ve DNA, proteinler ve lipitler gibi moleküllerin, UV kaynaklı foto-oksidatif hasar dâhil olmak üzere, oksidatif hasardan korunması, hedef moleküldeki herhangi bir belirgin oksidatif de i imin potansiyel olarak zararlı oldu u varsayılarak, genellikle faydalı bir fizyolojik etki olarak kabul edilmektedir.

<sup>15</sup> GBBYG Komisyonu tarafından hazırlanan sa lık beyanlarına ili kin tüm kılavuzlara <https://www.tarimorman.gov.tr/Konular/Risk-Degerlendirme-Hizmetleri> ba lantısından ula ılabilmektedir.



Gıdaların/bile enlerin *in vitro* olarak serbest radikalleri uzaklaştırma yeteneğine dayandırılan, antioksidan içeriği veya özelliklerine ilişkin beyanlar, söz konusu gıdaların/bile enlerin model sistemlerde ölçülen bir özelliğine işaret etmektedir. Ancak, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinin gerektirdiği gibi, bu yeteneğin insanlarda faydalı bir fizyolojik etki oluşturduğunu kanıtlanamamaktadır.

EFSA tarafından değerlendirilen beyanlar arasında, antioksidan savunma ve antioksidan durum hakkında çeşitli beyanlar bulunmaktadır. Bu beyanların bilimsel olarak doğrulanması için sunulan kaynaklar, toplam reaktif antioksidan potansiyeli (TRAP), Trolox ile değerlendirilen antioksidan kapasite (TEAC), demir (Fe<sup>+3</sup>) indirgeme antioksidan potansiyeli (FRAP), oksijen radikali absorban kapasitesi (ORAC) veya demir (Fe<sup>+2</sup>) oksidasyonu-ksilenol turuncu (FOX) gibi çeşitli analiz yöntemlerinin kullanıldığı, plazmanın toplam antioksidan kapasitesindeki değişimleri araştıran *in vivo* insan çalışmaları içermektedir. Yukarıda sözü geçen yöntemlere ek olarak, bakır iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite (CUPRAC) ve hücresel antioksidan aktivite ölçümü (CAA) gibi yöntemler de bulunmaktadır. Ancak, plazmanın toplam antioksidan kapasitesindeki değişimler, insanlarda faydalı bir fizyolojik etkinin oluşturulmasını kanıtlamak için yeterli değildir. EFSA tarafından değerlendirilen beyanlar arasında, gıdaların/bile enlerin antioksidan özellikleri ile ilişkili olarak "hücrelerin erken yaşlanmadan korunması" veya "sağlıklı yaşlanma" ile ilgili beyanlar bulunmaktadır. Bu beyanlar, bilimsel bir değerlendirme için yeterince tanımlanmamış olduğundan genel/spesifik olmayan beyanlar olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla bu beyanlar, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinde belirlenmiş olan ölçütlere uymamaktadır.

### 3.1. Besin öğelerinin elzem olma durumuna dayanan beyanlar

Bazı vitaminler ve elzem mineraller, insanlardaki hücreleri ve molekülleri oksidatif hasardan koruyan antioksidan enzimlerin fonksiyonu üzerinde belli bir role sahiptir. C vitamini, E vitamini ve selenyum ile ilgili olarak, DNA, proteinler ve lipitlerin oksidatif hasardan korunmasına ilişkin beyanlar için EFSA NDA Panel tarafından olumlu görüş verilmiştir<sup>16</sup>. Bu beyanların bilimsel olarak doğrulanması besin öğelerinin elzem olma durumuna dayandırılmıştır<sup>17</sup>. Bunun için, bu besin öğelerinin iyi bilinen biyokimyasal rolü ve/veya insanlardaki antioksidan enzimleri ve/veya antioksidan savunma sistemini ilgilendiren besin öğesi eksikliği belirtileri temel alınmıştır. Bu besin öğelerinin antioksidan enzimler/antioksidan savunma sistemi üzerindeki rolü, çok sayıda bilimsel kanıt temelinde ispatlanmıştır. EFSA NDA Paneli, bu beyanlar için sunulan temel bilimsel çalışmaları tekrar incelememi ve kanıtları güç ve kalite yönünden de değerlendirmemiştir.

### 3.2. Besin öğelerinin elzem olma durumuna dayanmayan beyanlar

İnsanlardaki antioksidan enzimlerin fonksiyonu üzerinde belli bir role sahip olan vitaminlerin ve elzem minerallerin yeterli miktarda alınması durumunda, elzem olmayan gıda bile enlerine yönelik "hücrelerin ve moleküllerin oksidatif hasardan korunması" ile ilgili beyanlar için, antioksidan enzimlerin indüksiyonu kanıt olarak tek başına kullanılamaz. Aynı prensip, plazmanın toplam antioksidan kapasitesindeki spesifik olmayan değişimlere de uygulanmaktadır.

<sup>16</sup> EFSA'nın bahsedilen değerlendirmelerine aşağıdaki bağlantılardan ulaşılabilir:

C vitamini için (EFSA, 2017): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4685/epdf>

E vitamini için (EFSA, 2016): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4588/epdf>

Selenyum için (EFSA, 2014a): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3890/epdf>

<sup>17</sup> "Sağlık Beyanlarına İlişkin Başvurular Hakkında Genel Bilimsel Kılavuz"daki Alt bölüm 5.1'e bakınız (GBBYGK, 2018).



Antioksidan enzimlerin spesifik olarak indüksiyonunun [örneğin, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve hemoksijenaz (HO)] veya glutatyondaki ve glutatyon/glutatyon disülfid oranındaki azalmanın kısıtlanmasının faydalı fizyolojik etkiler olarak kabul edilebilmesi için, bu de i ikliklerin hücrelerin ve moleküllerin oksidatif hasardan ilaveten korunmasını sağlaması gerekir. Ayrıca, ilave koruma sağlandığı insanların insanlarda *in vivo* ko ulla da gösterilmesi gerekmektedir. Aynı prensip, TRAP, FRAP, TEAC, ORAC, FOX, CUPRAC veya CAA gibi ölçüm yöntemleri kullanılarak insanlarda *in vivo* olarak incelenen, plazmanın toplam antioksidan kapasitesindeki spesifik olmayan de i imlere de uygulanmaktadır.

Vücut hücrelerinin ve moleküllerin, UV kaynaklı foto-oksidatif hasar dâhil olmak üzere, oksidatif hasardan korunmasına ilişkin sağlık beyanlarının bilimsel olarak doğrulanması; insan çalışmaları *in vivo* olarak değerlendirilmiş olan, hedef molekülün oksidatif de i imine ilişkin en az bir uygun göstergenin (Alt bölüm 3.2.1, 3.2.2. ve 3.2.3'te tanımlandığı gibi), tercihen diğer göstergelerle birlikte, bulunmasını gerektirmektedir. Moleküllere yönelik bu diğer oksidatif hasar göstergeleri, bazı kısıtlamalara sahip olduklarından dolayı [iki prosesin (oksidatif hasar ve onarım) sonucunu yansıtır olmaları veya teknik kısıtlamalarının bulunması (diğer ilgisiz prosesler veya maddelerden kaynaklanan etkileşimler) veya her iki durumun birlikte olması], doğrulama için tek başına kullanılamaz. Bununla birlikte, söz konusu beyanların bilimsel olarak doğrulanmasında destekleyici kanıt sağlayabilirler. Moleküllere yönelik oksidatif hasarın farklı göstergeleri tercihen aynı çalışmanın içinde belirlenmelidir. Ancak, bu göstergelerin benzer çalışmalarda belirlenmesi de vaka bazında kabul edilebilir.

### **3.2.1. Proteinlerin oksidatif hasardan korunması**

Proteinlere yönelik oksidatif hasarın *in vivo* olarak doğrudan ölçümü (örneğin, proteinlerin yapısındaki amino asitlerdeki oksidatif hasarın ölçümü), bu moleküllerin tanımlanması ve plazmadaki diğer maddelerden ayrılması (örneğin, protein tirozin nitrasyon ürünlerinden) başarılı bir şekilde yapılabildiği sürece, LC-MS ve diğer yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir.

Proteinlerin oksidasyon ürünlerinin (örneğin, protein karbonilleri) ELISA yöntemleri kullanılarak ölçümü [dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile türevlendirme sonrası antidinitrofenil antikorlu ile], doğrudan kanda veya hedef dokuda (örneğin, deri) değerlendirildiğinde, sadece, proteinlere yönelik *in vivo* oksidatif hasarın en az bir adet doğrudan göstergesi ile birlikte kullanılabilir. Geleneksel analizler (örneğin, karbonil gruplarının DNPH ile türevlendirilmesini içeren kolorimetrik analiz), proteinlere yönelik *in vivo* oksidatif hasarın en az bir adet doğrudan göstergesi ile birlikte plazma numuneleri için kullanılabilir.

### **3.2.2. Lipitlerin oksidatif hasardan korunması**

Lipitlere yönelik oksidatif hasarın (lipit peroksidasyonu) doğrudan ölçümü, plazmadan daha iyi bir matris olan 24 saatlik idrar numunelerindeki F2-izoprostan de i ikliklerinin kütle spektrometresi ile birleştirilmiş uygun kromatografik teknikler (örneğin, GC-MS veya LC-MS) kullanılarak ölçülmesi ile gerçekleştirilebilmektedir. İmmünojenik teknikler, diğer prostanoitler ile muhtemel çapraz reaksiyonlar nedeniyle spesifik olmadığından, F2-izoprostan ölçümü için uygun değildir.

Lipitlere yönelik oksidatif hasar (lipit peroksidasyonu) ölçümleri, immünojenik yöntemler (spesifik monoklonal antikorlar) kullanılarak kandaki okside LDL partiküllerinin ölçülmesi ile *in vivo* olarak da gerçekleştirilebilmektedir.



Kemilüminesans temelli sıvı kromatografisi (CL-LC) kullanılarak kanda veya dokuda ölçülen lipit hidroperoksitler de [örneğin, fosfatidilkolin hidroperoksitler (PCOOH)] *in vivo* lipit peroksidasyonu için kabul edilebilir bir göstergedir. Bununla birlikte, PCOOH ve F2-izoprostanların birlikte ölçümü tercih edilmektedir.

Önerilen diğer sonuç göstergeleri, lipit peroksidasyonu için güvenilir *in vivo* göstergeler de ildir [örneğin; tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), malondialdehit (MDA), HDL ile ilişkili paraoksonazlar, konjuge dienler, nefesteki hidrokarbonlar, LDL partiküllerine karşı olan otoantikorlar ve oksidasyona karşı *ex vivo* LDL direnci]. Bununla birlikte, kandaki veya dokudaki MDA konsantrasyonları, diğer MDA analizi için uygun teknikler (örneğin, LC) kullanılırsa, F2-izoprostan ve/veya *in vivo* LDL oksidasyonu ölçümlerine ilaveten destekleyici kanıt olarak kullanılabilir.

### 3.2.3. DNA'nın oksidatif hasardan korunması

Oksidatif DNA hasarının (okside DNA bazları) doğrudan ölçümü, COMET testinin modifikasyonları (örneğin; okside primidinleri tespit etmek için endonükleaz III ile ve oksitlenerek hasar görmüş olan pürinleri ayırmak için formamidopirimidin DNA glikosilaz ile gerçekleştirilen) kullanılarak *in vivo* olarak gerçekleştirilebilmektedir. Bu test hiçbir mutlak değer sağlamamasına rağmen, uygun bir kontrol grubu ile nicel karşılaştırma yapılmasına imkân vermektedir. Bu test, incelendiği anda hücrelerin –örneğin, dolağımdaki lenfositlerin– içindeki oksidatif DNA hasarını doğrudan yansıtmaktadır.

Geleneksel COMET testi [tek hücre mikrojel elektroforezi (SCGE)] kullanılarak yapılan DNA hasarı ölçümleri, oluşan kuyruklanma görüntüsü ile sarmal kırıklarını saptamaktadır ve oksidatif hasara özgü de ildir. COMET testinin diğer çeşitlerinde, *ex vivo* prooksidan yükleme testleri kullanılarak oksidatif direnci karşı direnç tespit edilmektedir. Bu ölçümlerin ikisi de DNA'ya yönelik oksidatif hasarın *in vivo* olarak belirlenmesi için uygun de ildir.

Kanda (örneğin, lenfositler), dokuda (örneğin, deri) ve idrarda 8-hidroksi-2-deoksi-guanozin (8-OHdG) analizi, DNA'ya yönelik oksidatif hasarın incelenmesinde kullanılmaktadır. Serbest 8-OHdG, oksidatif hasar ve eksizyon (kesip çıkarma) onarımı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, serbest bazların veya nükleotidlerin oksidasyonundan, diğer nükleik asitlerin oksidasyonundan ve numunenin hazırlanması sırasındaki insan müdahalesinden de kaynaklanabilmektedir. İdrardaki 8-OHdG, hücrelerdeki DNA oksidasyonunu doğrudan yansıtmamakla birlikte, analiz için uygun teknikler (örneğin, LC) kullanılırsa, DNA'ya yönelik oksidatif hasarın doğrudan ölçümleri ile birlikte kullanılabilir.

## 4. DNA'nın Sarmal Kırıklarından Korunmasına İlişkin Fonksiyon Beyanları

DNA sarmal kırıkları, DNA onarım işlemi sırasında kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Ancak, mutajenik veya prooksidan kimyasallar ve radyasyon gibi çevresel etmenler de bunlara neden olabilmektedir. DNA sarmal kırıkları, DNA'nın özelliklerini de ildirten, DNA replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında anomalilere neden olabilmekte ve hücre fonksiyonlarının ve canlılığının devam ettirilmesi için onarım gerektirmektedir. DNA'nın sarmal kırıklarından korunması faydalı bir fizyolojik etkidir.

DNA sarmal kırıklarının, kuyruklanma görüntüsüyle doğrudan ölçümü, geleneksel COMET testi (SCGE) kullanılarak *in vivo* ko ullaarda gerçekleştirilebilmektedir.





Kendili inden oluşan DNA sarmal kırıklarının azaltılmasına ilişkin bir sağlık beyanı için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumsuz görüşü verilmiştir<sup>18</sup>. Panel yaptığı değerlendirilmede, gıdanın 4 hafta boyunca günlük olarak tüketilmesinin kendili inden oluşan DNA sarmal kırıklarını azalttığını gösteren insanlarda yapılmış bir müdahale çalışması sunulmasına karşın bu sonuçların tekrarlanmasıyla beraber insan çalışmasının bulunmamasını ve söz konusu gıdanın beyan edilen etkiyi ortaya çıkarabileceği mekanizmaya yönelik herhangi bir kanıt sunulmamasını göz önünde bulundurmaktadır.

## 5. Kalp-Damar Sağlığına İlişkin Fonksiyon Beyanları

Kalp-damar sağlığına genel olarak atıfta bulunan beyanlar, bilimsel bir değerlendirme için yeterince tanımlanamamaktadır. Genel/spesifik olmayan beyanlar olarak kabul edilen bu beyanlar, spesifik bir beyan kendisine eklenmediği sürece, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinde belirlenmiş olan ölçütlere uymamaktadır. Spesifik beyan örnekleri, bu Kılavuzun 5.1-5.9 arasındaki alt bölümlerde ele alınmıştır.

Kalp-damar sağlığına ilişkin genel beyanların bilimsel olarak doğrulanması için önerilen, kan lipid profilindeki faydalı diyetlikler, arteriyel kan basıncı, atardamarların esneklik özellikleri, endotel fonksiyonu, plazmadaki homosistein konsantrasyonu, trombosit agregasyonu ve venöz kan akışı dâhil olmak üzere birkaç sonuç göstergesi bulunmaktadır. Bu sonuç göstergeleri, iyi bilinen yöntemler kullanılarak insanlarda *in vivo* koşullarda incelenebilmekte ve kalp-damar sağlığı alanındaki spesifik fonksiyon beyanlarının bilimsel olarak değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır.

Kandaki LDL kolesterol konsantrasyonunun azaltılmasına ilişkin kanıtlar, hem fonksiyon beyanlarının (kandaki normal LDL kolesterol konsantrasyonunun korunmasına ilişkin beyanlar) hem de hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanların [örneğin, koroner kalp hastalığı (KKH) riski ile ilgili beyanlar] bilimsel olarak doğrulanması için yeterlidir. Bu durum, arteriyel sistolik kan basıncının azaltılmasına ilişkin beyanlar için de geçerlidir (Bölüm 6'ya bakınız).

Kalple ilgili vakaların bir yıl içerisinde görülme sıklığındaki azalma da kalp-damar sağlığına genel olarak atıf yapan fonksiyon beyanlarının bilimsel olarak doğrulanması için sunulan kanıtlardandır. Kalple ilgili vakaların (örneğin, miyokard enfarktüsü) bir yıl içerisinde görülme sıklığındaki azalmaya ilişkin kanıtlar, normal kalp fonksiyonunun korunmasına ilişkin fonksiyon beyanlarının doğrulanması için tek başına kullanılabilir. Bununla birlikte, bu kanıtlar, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanlar (örneğin, KKH riskine ilişkin beyanlar) için yeterli değildir. Ayrıca, hastalığın risk faktörü olarak kabul edilebilecek bir veya daha fazla sonuç göstergesinin (LDL kolesterol ve/veya sistolik kan basıncı dâhilindeki göstergeler) faydalı olacak şekilde diyetine dair kanıtlara da ihtiyaç vardır (Bölüm 6'ya bakınız).

### 5.1. Normal kalp fonksiyonunun korunmasına ilişkin beyanlar

EPA (eikosapentaenoik asit) ve DHA (dokosaheksaenoik asit) ile normal kalp fonksiyonunun korunması hakkındaki bir fonksiyon beyanı için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumlu görüşü verilmiştir<sup>19</sup>. Bahse konu beyanın bilimsel olarak doğrulanması için, gıdanın/bileşeninin tüketimi ile hedef kitlede KKH sonuçlarının ortaya

<sup>18</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2015) atıfta bulunan bağlantıya ulaşılabilir:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4099/epdf>

<sup>19</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2010a) atıfta bulunan bağlantıya ulaşılabilir:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1796/epdf>



çıkma riskinin azaltılması arasında tutarlı bir ilişki olduğunu gösteren insanlarda yapılmış çok sayıda gözlemsel çalışmada bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmaların yanı sıra tedavi görmekte olan hastalarda KKH sonuçlarının ortaya çıkma riskinin azaltılmasında gıdanın/bileenin etkisi (ikincil önlem) olduğunu gösteren insanlarda yapılmış müdahale çalışmaları da mevcuttur.

## 5.2. Kan lipit profilindeki faydalı değişimlere ilişkin beyanlar

Kandaki LDL kolesterol konsantrasyonunun (normal LDL kolesterol konsantrasyonunun korunmasına ilişkin beyanlar için) ve/veya trigliseritlerin azaltılması ve/veya kandaki HDL kolesterol konsantrasyonunun artırılması (kandaki LDL kolesterol konsantrasyonu artırılmadığı sürece) faydalı fizyolojik etkiler olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, kan lipit profilinde normal aralıkta meydana gelen değişimler de faydalı fizyolojik etkiler olarak değerlendirilmektedir.

Prensip olarak, bir beyan birbiriyle ilişkili olan ve beyan hakkında ve sonuç olarak altında yatan etki mekanizması hakkında birlikte bilgi sağlayabilen birkaç sonuç göstergesi vasıtasıyla en iyilerde tanımlanıyorsa (örneğin; toplam kolesterol ve LDL kolesterol; LDL kolesterol ve HDL kolesterol; trigliseritler ve HDL kolesterol), beyanı değerlendirmek için tüm bu göstergelere ilişkin bilgiler dikkate alınacaktır. Bununla birlikte, bir çalışmada test edilecek olan sonuç göstergelerinin seçimi ve bu göstergelerin birincil veya ikincil gösterge olarak ele alınmasına yönelik karar, diğer hususlarla birlikte aşağıdakilere bağlıdır<sup>20</sup>:

- Çalışmanın amacı (araştırmaya yönelik, doğrulamaya yönelik gibi),
- Güç analizinin dayandırıldığı sonuç göstergeleri,
- Çalışma grubu,
- Gıdanın/bileenin tüketimi ile beyan edilen etki arasındaki ilişkiye dair literatürde veya başvuruda sahibinde hâlihazırda bulunan mevcut bilgiler (örneğin, gıdanın/bileenin beyan edilen etkiyi oluşturabileceği etki mekanizmasının hâlihazırda bilinip bilinmediği).

Kan lipit profilindeki faydalı değişimlere ilişkin beyanlar için beyan edilen etkinin karakterizasyonu, bilimsel değerlendirme kapsamında dikkate alınması gereken belirli göstergelerin (örneğin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliseritler veya bunların kombinasyonu) tanımlanmasını gerektirmektedir.

Kan lipit profilindeki faydalı değişimlere ilişkin sağlık beyanlarının doğrulanmasına yönelik bilimsel kanıtlar, uygun bir gıda/bileen ile veya herhangi bir müdahalenin olmadığı durumlarla (örneğin, normal diyet uygulanan kontrol grubu) karşılaştırıldığında, LDL kolesterol konsantrasyonunda bir azalma ve/veya LDL konsantrasyonunda azalmanın olduğu veya LDL konsantrasyonunun değişmediği durumlarda HDL konsantrasyonunda bir artış ve/veya kandaki trigliserit konsantrasyonunda bir azalma olduğunu gösteren, insanlarda yapılan müdahale çalışmalarından elde edilebilir.

Tüm ölçümler genel kabul görmüş yöntemler kullanılarak ve standart koşullar ve protokoller takip edilerek gerçekleştirilmelidir. Özellikle kan numunesi alma koşullarının standardize edilmesi önemlidir. Böylece, gruplar arasındaki farklılıklar (temel alınan noktaya göre ortaya çıkan farklılıklar) numune alma koşullarından çok, müdahaleye atfedilebilir. Bu bağlamda, kan lipit profilinin tokluk ölçümleri, kan numunesi alma koşulları aynı çalışmada

<sup>20</sup> “Sağlık Beyanlarına İlişkin Başvurular Hakkında Genel Bilimsel Kılavuz”daki Alt bölüm 6.2.1’e bakınız (GBBYGK, 2018).



içerisinde yeterince standardize edildiği sürece, bu beyanların bilimsel olarak doğrulanmasında kullanılabilir.

Çalışma süresi açısından, kan lipitleri, beslenmeye yönelik belirli bir müdahaleye cevaben yaklaşık 4 hafta sonra stabil hale gelme eğilimindedir. Bununla birlikte, böyle bir stabilizasyona erişmek için gerekli olan süre, çalımanın özelliklerine (örneğin, uygun çalışma süresi) ve müdahalenin türüne bağlı olarak değişebilmektedir. Gıdanın/bileenin daha uzun bir zaman süresince (örneğin, 8 hafta) sürekli tüketilmesi sonucunda sürdürülebilir bir etkinin olutuna dair kanıtlar da sunulmalıdır.

EFSA tarafından değerlendirilen beyanlar arasında, bir gıda bileenin, bir gıdada veya gıda grubunda bulunmamasının veya azaltılmış miktarda bulunmasının LDL kolesterol konsantrasyonu üzerindeki faydalı etkisine ilişkin beyan önerileri bulunmaktadır. Bu beyanların doğrulanması, gıda bileenin LDL kolesterol konsantrasyonu artımadaki bağımsız bir rolü olutuna dair kanıtlara dayandırılabilir. Örneğin, kandaki LDL kolesterol konsantrasyonu ile ilgili olarak doymuş yağ asitleri miktarının azaltılmasına ilişkin beyanlar için, doymuş yağ asitlerinin LDL kolesterol konsantrasyonu üzerinde herhangi bir etkisi bulunmayan karbonhidratlarla karşılaştırıldığında, kandaki LDL kolesterol konsantrasyonunu artırdığı ve dolayısıyla olumsuz etkide bağımsız bir role sahip olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>.

LDL kolesterol konsantrasyonu artımadaki bağımsız bir rolü bulunan bir gıda bileenin yerine kullanılan bir gıda bileenin faydalı etkisine ilişkin beyan önerileri de bulunmaktadır. Bu beyanların doğrulanması, yerine başka bir gıda bileeni kullanılan gıda bileenin LDL kolesterol konsantrasyonu artımadaki bağımsız bir rolü bulunduğuna ilişkin kanıtlar ile birlikte, bu gıda bileenin yerine kullanılan gıda bileenin aynı olumsuz etkiyi oluturmaması veya olumsuz etkiyi azaltılmasına ilişkin kanıtlara dayandırılabilir (örneğin, doymuş yağların yerine doymamış yağların kullanılması durumunda LDL kolesterol konsantrasyonunun azaltılmasına ilişkin beyanlar)<sup>22</sup>.

Çalışma popülasyonu açısından, sadece yaşam tarzı ile ilgili önlemlerle (örneğin, beslenme tarzı) müdahale edilen hiperkolesterolemik ve/veya hipertrigliseridemi katılımcılarda gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bu beyanların bilimsel olarak doğrulanması için kullanılabilir. Ancak, kolesterol seviyesini düşürücü ilaçlarla (örneğin, statinler) ve/veya trigliserit seviyesini düşürücü ilaçlarla (örneğin, fibratlar) tedavi uygulanan katılımcılardan elde edilen sonuçların beyanın hedef kitlesine uyumlandırılmasına ilişkin gerekçe sunulmalıdır. Sunulan gerekçe vaka bazında değerlendirilecektir (örneğin, beyan edilen etkiyi oluturmak için kullanılan ilaçlar ile gıdalar arasında bir etkileşim olmadığına ilişkin kanıtlar<sup>23</sup>).

<sup>21</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2011a) atıfta bulunulabilir: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2062/epdf>

<sup>22</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2011b) atıfta bulunulabilir: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2069/pdf>

<sup>23</sup> Katılımcılara ilaç tedavisi uygulanıyorsa (beyan edilen fonksiyona/etkiye yönelik olsun veya olmasın), gıdanın/bileenin etkisinin ilaç tedavisi uygulanmayan katılımcılarda da ortaya çıkmasını beklemenin makul olup olmadığı değerlendirilecektir (örneğin; beyan edilen etkiyi oluturmak için kullanılan ilaçlar ile gıdalar arasında bir etkileşim olmadığına ilişkin kanıtlar veya ilaçların beyan edilen etki üzerinde etkili olmadığına ilişkin kanıtlar). Örneğin, kolesterol seviyesini düşürücü ilaçlar aynı zamanda kan basıncını da etkileyebilir. Hem gıdanın/bileenin hem de ilacın etki mekanizmaları biliniyorsa ve birbirinden farklıysa, gıda/bileen ile beyan edilen etkiyi oluturmak için kullanılan ilaçlar arasında bir etkileşim bulunmadığı ortaya konulabilir. Gıdanın/bileenin beyan edilen etkiyi oluturabileceği etki mekanizması bilinmiyorsa, genel varsayım, gıda/bileen ile beyan edilen etkiyi oluturmak için kullanılan ilaçlar arasında bir etkileşim bulunduğudur. Bu nedenle, ilaç tedavisi uygulanan katılımcılardan elde edilen sonuçlar beyanın hedef kitlesine (ilaç tedavisi uygulanmayan katılımcılar)



### 5.3. Tokluk kan trigliserit konsantrasyonuna ili kin beyanlar

Yağ içeren bir öğünün ve/veya gıdanın tüketilmesinin ardından kandaki trigliserit konsantrasyonunda meydana gelen artış, miktarı ve süresi de değişen ve gıdanın veya öğünün kimyasal/fiziksel yapısının yanı sıra bireysel etmenlerden etkilenebilen normal bir fizyolojik yanıttır. Tokluk kan trigliserit konsantrasyonunun azaltılmasına ili kin beyanlar, beyana konu olan gıdanın/bileenin, yağ bakımından zengin bir gıda veya öğünün tüketilmesinin ardından kandaki trigliserit artışını azaltma kabiliyetine işaret etmektedir (referans bir gıda veya öğün ile karşılaştırıldı). Tokluk kan trigliserit konsantrasyonunun azaltılması, genel olarak, yetişkin popülasyon için faydalı bir fizyolojik etkidir.

Prencip olarak, bu beyanların doğrulanmasına yönelik bilimsel kanıtlar, test edilen gıdanın uygun bir süre boyunca farklı zamanlarda tüketilmesinin ardından, referans gıda ile karşılaştırıldı. Tokluk kan trigliserit konsantrasyonunda bir azalma olduğunu gösteren, insanlarda yapılan müdahale çalışmalarından elde edilebilir. Ölçümler genel olarak, ilk ikisi öğün sonrası 30. ve 60. dakikalarda ve sonrasında her bir saatte olmak üzere en az 4 saat için gerçekleştirilmelidir. Tokluk kan trigliserit konsantrasyonunun normal seviyelerde kalması konusunda görüş birliği bulunmadığı gibi, ara tırmaya yönelik standart protokoller de henüz bulunmamaktadır. Bu bağlamda, tokluk kan trigliserit konsantrasyonları iyi tanımlanmış ve standardize edilmiş koşullarda ölçülmelidir.

Çalışma popülasyonu açısından, sadece yağ am tarzı ile ilgili önlemlerle (örneğin, beslenme tarzı) müdahale edilen hiperkolesterolemili ve/veya hipertrigliseridemili katılımcılarda gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bu beyanların bilimsel olarak doğrulanması için kullanılabilir. Ancak, kolesterol seviyesini düşürücü ilaçlarla (örneğin, statinler) ve/veya trigliserit seviyesini düşürücü ilaçlarla (örneğin, fibratlar) tedavi uygulanan katılımcılardan elde edilen sonuçların beyanın hedef kitlesine uyumlandırılmasına ili kin gerekçe sunulmalıdır. Sunulan gerekçe vaka bazında değerlendirilecektir (örneğin, beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar ile gıdalar arasında bir etkileşim bulunmadığına ili kin kanıtlar<sup>24</sup>).

uyumlandırılmaz. Gıda/bileen ile beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar arasında bir etkileşim bulunmadığına dair örnekler, bitkisel steroller/stanoller ile statinlerin kandaki LDL kolesterol konsantrasyonu üzerindeki etkileri ve bazı lifler (örneğin, arabinoksilan, pektinler) ile bazı anti-diyabetik ilaçların (örneğin, metformin, insülin) tokluk kan glukoz yanıtı üzerindeki etkileri ile ilgili örneklerdir. Her iki örnekte de gıda/bileen (bitkisel steroller/stanoller, lifler), beslenme yoluyla alınan yağların ve glukozun ince bağırsaklardaki emilimini azaltmakta ve yavaşlatmakta iken, ilaçlar (statinler, bazı anti-diyabetik ilaçlar) ise kolesterol veya glukoz metabolizmasını etkilemektedir. Gıda/bileen ve ilaç aynı veya benzer metabolizma vasıtasıyla etki ettiğinde, bir etkileşim beklenebilir.

<sup>24</sup> Katılımcılara ilaç tedavisi uygulanıyorsa (beyan edilen fonksiyona/etkiye yönelik olsun veya olmasın), gıdanın/bileenin etkisinin ilaç tedavisi uygulanmayan katılımcılarda da ortaya çıkmasını beklemenin makul olup olmadığı değerlendirilecektir (örneğin; beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar ile gıdalar arasında bir etkileşim bulunmadığına ili kin kanıtlar veya ilaçların beyan edilen etki üzerinde etkili olmadığına ili kin kanıtlar). Örneğin, kolesterol seviyesini düşürücü ilaçlar aynı zamanda kan basıncını da etkileyebilir. Hem gıdanın/bileenin hem de ilacın etki mekanizmaları biliniyorsa ve birbirinden farklıysa, gıda/bileen ile beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar arasında bir etkileşim bulunmadığına ortaya konulabilir. Gıdanın/bileenin beyan edilen etkiyi oluşturmamak için etki mekanizması bilinmiyorsa, genel varsayım, gıda/bileen ile beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar arasında bir etkileşim bulunduğuydudur. Bu nedenle, ilaç tedavisi uygulanan katılımcılardan elde edilen sonuçlar beyanın hedef kitlesine (ilaç tedavisi uygulanmayan katılımcılar) uyumlandırılmaz. Gıda/bileen ile beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar arasında bir etkileşim bulunmadığına dair örnekler, bitkisel steroller/stanoller ile statinlerin kandaki LDL kolesterol konsantrasyonu üzerindeki etkileri ve bazı lifler (örneğin, arabinoksilan, pektinler) ile bazı anti-diyabetik ilaçların (örneğin, metformin, insülin) tokluk kan glukoz yanıtı üzerindeki etkileri ile ilgili örneklerdir. Her iki örnekte de gıda/bileen (bitkisel steroller/stanoller, lifler), beslenme yoluyla alınan yağların ve glukozun ince bağırsaklardaki emilimini azaltmakta ve yavaşlatmakta iken, ilaçlar (statinler, bazı anti-diyabetik ilaçlar) ise kolesterol veya glukoz metabolizmasını etkilemektedir. Gıda/bileen ve ilaç aynı veya benzer metabolizma vasıtasıyla etki ettiğinde, bir etkileşim beklenebilir.



Tokluk lipemik yanıtının azaltılmasına ilişkin bir sağlık beyanı için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumsuz görüşü verilmiştir<sup>25</sup>. Panel yaptığı değerlendirilmede, beyanın bilimsel olarak doğrulanmasına yönelik olarak sunulan tek çalışmaya ait sonuçların, söz konusu gıdanın/bileenin tokluk lipemik yanıt üzerinde bir etkisi olduğunu göstermediği sonucuna varmıştır.

#### **5.4. Normal arteriyel kan basıncının korunmasına ilişkin beyanlar**

Normal arteriyel kan basıncının korunması faydalı bir fizyolojik etkidir. Normal kan basıncının korunmasına ilişkin sağlık beyanlarının doğrulanmasına yönelik bilimsel kanıtlar, uygun bir gıda/bileen ile veya herhangi bir müdahalenin olmadığı durumlarla (örneğin, normal diyet uygulanan kontrol grubu) karşılaştırıldığında sistolik kan basıncında (örneğin, anlık sistolik kan basıncı, 24 saatlik sistolik kan basıncı) bir azalma veya diastolik kan basıncında bir azalma (örneğin, anlık diastolik kan basıncı, 24 saatlik diastolik kan basıncı) (beraberinde sistolik kan basıncında bir azalma ile) olduğunu gösteren, insanlarda yapılan müdahale çalışmalarından elde edilebilir. Bu bağlamda, kan basıncında normal aralıkta meydana gelen azalmalar da faydalı bir fizyolojik etki olarak kabul edilmektedir.

Çalışma süresi açısından, kan basıncı, beslenmeye yönelik belirli bir müdahaleye cevaben yaklaşık 4 hafta sonra stabil hale gelmeye başlamıştır. Bununla birlikte, böyle bir stabilizasyona erişmek için gerekli olan süre, çalışmanın özelliklerine (örneğin, uygun çalışma süresi) ve müdahalenin türüne bağlı olarak değişebilir. Gıdanın/bileenin daha uzun bir zaman süresince (örneğin, 8 hafta) sürekli tüketilmesi sonucunda sürdürülebilir bir etkinin olmasına dair kanıtlar da sunulmalıdır.

Çalışmalar, bireyler arasındaki değişkenlik göz önünde bulundurularak tasarlanmalı ve kan basıncı, genel kabul görmüş yöntemler kullanılarak standardize edilmiş koşullar ve protokollere göre ölçülmelidir.

Standardizasyon bulunmadığı için, kan basıncının evde katılımcının kendisi tarafından ölçülmesi (örneğin, elektronik cihaz kullanılarak), anlık sistolik basınç ve anlık diastolik basınç ölçülmesi için uygun bir yöntem değildir, kullanılan cihazın kalibrasyonu ve protokollerin validasyonu gerekmektedir. Kalibre edilmiş bir sfigmomanometre ile ölçüm kan basıncının değerlendirilmesi için standart yöntemdir.

Ayaktan (ambulator) kan basıncının izlenmesi (ABPM), 24 saatlik süre boyunca kan basıncının ölçülmesine imkân verir ve tekli ölçümlerde görülemeyen günlük aktiviteler sırasındaki kan basıncı değişimleri konusunda bir fikir sağlar. Bu yöntem, 24 saatlik ortalama sistolik ve diastolik kan basıncını ölçmek için uygun bir yöntemdir.

Çalışma popülasyonu açısından, sadece yaşam tarzı ile ilgili önlemlerle (örneğin, beslenme tarzı) müdahale edilen, hipertansiyonu olan katılımcılarda gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bu beyanların bilimsel olarak doğrulanması için kullanılabilir. Ancak, kan basıncını düşürücü ilaçlarla [örneğin, ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, beta adrenerejik reseptör tutucular, kalsiyum kanal tutucular ve diüretikler] tedavi uygulanan katılımcılardan elde edilen sonuçların beyanın hedef kitlesine uyumlandırılmasına ilişkin gereksinim sunulmalıdır. Sunulan gereksinim vaka bazında

<sup>25</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2013a) ağızdan ulaşılabılır: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3087/epdf>



de değerlendirilecektir (örneğin, beyan edilen etkiyi oluşturmamak için kullanılan ilaçlar ile gıdalar arasında bir etkileşim olmadığını gösteren kanıtlar).

### 5.5. Atardamarların esneklik özelliklerinin korunmasına ilişkin beyanlar

Elastik atardamarların esneklik özellikleri arteriyel dallanma boyunca değerlendirilmektedir. Daha esnek (uyumlu) proksimal atardamarlar (örneğin, aort ve ana dalları), temel olarak, kalbin aralıklı pompalanmasıyla meydana gelen kan akımındaki dalgalanmaları azaltırken, daha kaslı distal atardamarlar, temel olarak, basınç dalgalarının yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Büyük esnek atardamarların uyumluluğunda (yani, arteriyel sertlikteki artıştan kaynaklanan basınç değişimlerine karşı genişleme ve daralma kabiliyetinde) azalma olması, hem artmış olan basınç dalgaları hem de artmış olan dalga hızından dolayı, ortalama kan basıncında artışa, sistolik kan basıncında orantısız bir artışa ve diastolik kan basıncında küçük değişikliklere neden olmaktadır. Arteriyel dallanmanın sertlik derecesindeki değişiklikler, diğer etmenlerin yanı sıra yaşlanma, yüksek tansiyon ve diyabet ile birlikte gözlenmektedir. Atardamarların esneklik özelliklerinin korunması faydalı bir fizyolojik etki olarak kabul edilmektedir.

Atardamarların esneklik özelliklerinin korunmasına ilişkin sağlık beyanlarının doğrulanmasına yönelik bilimsel kanıtlar, arteriyel sertlik indeksinde bir azalma olduğunu gösteren, insanlarda yapılan müdahale çalışmalarından elde edilebilir. Gıdanın/bileşiminin daha uzun bir zaman süresince (örneğin, 4-8 hafta) sürekli tüketilmesi sonucunda sürdürülebilir bir etkinin olabileceğine dair kanıtlar da sunulmalıdır.

Karotis-femoral (aortik) nabız dalga hızı (PWV), arteriyel sertliğin ölçümünde altın standarttır. Dalga yansımalarının invazif olmayan yolla tespiti, üç temel parametre kullanılarak merkezi nabız dalga analizi ile yapılabilir: Merkezi nabız basıncı, merkezi sistolik basınç ve artış indeksi (AIx). Merkezi basınç, AIx ve PWV arteriyel sertlik göstergesi olarak değerlendirilmekte, ancak birbirinin yerine kullanılamaz. Çünkü PWV arteriyel sertliğin doğrudan bir ölçütü iken, merkezi basınç ve AIx dolaylı ve alternatif ölçütlerdir. Arteriyel sertliğin *in vivo* olarak ölçümü sırasında dikkate alınacak metodolojik hususlar üzerinde görüş birliği sağlanmıştır (Laurent ve ark., 2006; Van Bortel ve ark., 2012<sup>26</sup>).

Atardamarların esneklik özelliklerinin korunmasına ilişkin bir sağlık beyanı için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumsuz görüş verilmemiştir<sup>27</sup>. Panel yaptığı değerlendirilmede, beyanın doğrulanması için sunulan çalışmanın metodoloji yönünden zayıf olmasının yanı sıra, söz konusu çalışmada arteriyel sertliğin değerlendirilmesi için genel olarak kabul görmüş bir yöntemin kullanılmamasının göz önünde bulundurulması gerektiği [çalışmada, 24 saatlik ABPM ölçümleri kullanılarak ayaktan (ambulatuvar) arteriyel sertlik indeksi (AASI) hesaplanmıştır].

### 5.6. Endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesine ilişkin beyanlar

Endotelyum kaynaklı aktif etmenler damar sisteminin birkaç fonksiyonunun korunmasında rol oynadığından, endotel fonksiyonu, tek başına, bilimsel bir değerlendirme için yeterli derecede tanımlanamamaktadır. Söz konusu fonksiyonlar, damar hareketi, düz kas proliferasyonu, tromboz, enflamasyon, koagülasyon, fibrinoliz ve oksidasyonu içermektedir ve doğrudan olmayan yöntemlerle incelenebilmektedir. Beyan edilen etkinin karakterizasyonu,

<sup>26</sup> Atıf yapılan bu yayına <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278144> bağlantısından ulaşılabılır.

<sup>27</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2009d) bağlantısından ulaşılabılır: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1259/epdf>



bilimsel değerlendirme için dikkate alınması gereken spesifik fonksiyonun tanımlanmasını gerektirmektedir (örneğin, endotelyuma bağlı damar genişlemesi).

Endotelyuma bağlı damar genişlemesinin iyileştirilmesine atıf yapan bazı beyanlar bulunmaktadır. Spesifik bir endotel fonksiyonu olan endotelyuma bağlı damar genişlemesi, genel kabul görmüş yöntemler kullanılarak insanlarda *in vivo* olarak ölçülebilmektedir. Kan damarlarının lümenindeki fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verme kapasitesi, kendi tonusunu düzenleme ve bölgesel ortamdaki değişikliklere cevaben kan akımını ve damar tonusunu ayarlama kabiliyeti olarak görülmektedir. Kan damarlarının çoğu, akımın artmasına veya daha doğrudan bir ifadeyle akımın yarattığı gerilimin artmasına genişleyerek yanıt verir. Bu olay, akıma bağlı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılmaktadır. FMD'nin temel aracı molekülü, endotelyum kaynaklı nitrik oksittir. Endotelial hasarı veya nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü ile muamele, çeşitli arteriyel damarlarda FMD'yi durdurur. Ayrıca, endotelyum kaynaklı prostanoidler ve endotelyum kaynaklı olduğu varsayılan hiperpolarize edici faktör de, arteriyel damarların çapında akımın yarattığı gerilime yanıt olarak meydana gelen değişikliklere aracılık eden destek mekanizmaları olarak değerlendirilmektedir. Bu mekanizmaların, kan damarlarının akımın yarattığı gerilime karşı uygun bir yanıt vermesini sağlamak amacıyla, sistemdeki fazladan mekanizmaları olduğu düşünülmektedir. Endotelyuma bağlı damar genişlemesi, vücuttaki hücre ve dokulara yeterli kan akımının devam ettirilmesine katkı sağlamaktadır<sup>28</sup>.

Endotelyuma bağlı damar genişlemesi, arteriyel dallanmanın farklı noktalarında (örneğin, brakial atardamar) iyi bilinen yöntemler [örneğin, FMD tekniği (Corretti ve ark.<sup>29</sup>, 2002; Thijssen ve ark., 2011)] kullanılarak *in vivo* koşullarda incelenebilmektedir. Damar kaynaklı nitrik oksit vericilerinin neden olduğu, endotelyuma bağlı olmayan brakial atardamar genişlemesi (örneğin, dilatö nitrogliserin kullanımının ardından) de kontrol olarak ölçülebilir (Corretti ve ark., 2002; Thijssen ve ark., 2011).

Gıdanın/bileenin endotelyuma bağlı damar genişlemesi üzerindeki etkisi, hem açlık koşullarında hem de gıdanın/bileenin düzenli tüketiminin ardından meydana gelen endotelyuma bağlı FMD'deki değişiklikler olarak veya gıdanın/bileenin tüketiminin hemen ardından ortaya çıkan endotelyuma bağlı FMD'deki akut değişiklikler olarak ifade edilebilmektedir. Açlık koşullarındaki müdahaleye (gıdanın/bileenin en az 4 hafta boyunca düzenli tüketimi) yanıt olarak endotelyuma bağlı damar genişlemesinde sürdürülebilir bir artış olması faydalı bir fizyolojik etkidir.

Plazmadaki nitrik oksit durumunun göstergeleri (örneğin, indirgeyici gaz fazı kemilüminesans yöntemiyle ölçülen nitrit/nitrozil türleri), gıdanın/bileenin beyan edilen etkiyi oluşturabilecek mekanizmalar hakkında kanıt sağlayabilir ancak, beyanın doğrulanması için tek başına kullanılamaz.

Endotelyuma bağlı damar genişlemesi yanıtının korunmasına ilişkin beyanlar için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumlu görüş verilmemiştir (örneğin, kakao flavanollerini ile ilgili beyan<sup>30</sup>). Panel yaptığı değerlendirilmede, kakao flavanollerinin düzenli tüketiminin, açlık durumundaki endotelyuma bağlı FMD üzerinde

<sup>28</sup> Bu konudaki örnek EFSA görüşüne (EFSA, 2012a) atıfta bulunulabilir:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2809/epdf>

<sup>29</sup> Atıf yapılan bu yayına, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788217> bağlantısından ulaşılabılır. Ayrıca, daha yakın zamanda bir ilgili yayına da <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952670> bağlantısından ulaşılabılır.

<sup>30</sup> Bu konudaki örnek EFSA görüşüne (EFSA, 2012a) atıfta bulunulabilir:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2809/epdf>



sürdürülebilir bir etkiye neden olabileceği mekanizmalar bilinmemesine rağmen, aşağıdaki kanıtları dikkate alınarak olumlu görüş bildirmiştir:

- 12 hafta boyunca tüketilen kakao flavanollerinin, hedef popülasyonda açlık durumundaki endotelyuma bağlı FMD'yi belirgin şekilde artırdığını gösteren insanlarda yapılan bir müdahale çalışması,
- Bir haftalık tüketimin ardından ortaya çıkan doza bağlı etkiyi gösteren bir çalışma,
- Etkiyi destekleyen diğer 2 ilave çalışma,
- Koroner arter hastalığı nedeniyle ilaç tedavisi gören hastalarda yapılan üç çalışmanın ikisinde etkinin gözlenmesi.

### 5.7. Trombosit agregasyonunun azaltılmasına ilişkin beyanlar

Trombosit hiperaktivitesi ve hiperkoagülabilitesi<sup>31</sup>, daha yaygın olarak kalp-damar hastalığı ile ilişkili risk faktörlerini taşıyan katılımcılarda gözlenmektedir. Kalp-damar hastalığı riski çok düşük olan sağlıklı katılımcılar, normal olarak, aktif olmayan trombositlere sahiptir. Trombosit aktivasyonu bulunan katılımcıların gıdaya/bileene sürekli maruz kalması süresince (en az 4 hafta) trombosit agregasyonunda meydana gelen azalma [kabul görmüş ve standart hale getirilmiş protokollere göre ilk transmisyona agregometri (LTA) yöntemi kullanılarak belirlenen trombosit agregasyonundaki inhibisyon yüzdesi (Cattaneo ve ark., 2013)], yararlı bir fizyolojik etkidir.

Tromboksan A2 (TXA2) veya plazmadaki çözünebilir P-selektin düzeyi gibi diğer sonuç göstergeleri, trombosit agregasyonunun iyi bilinen göstergeleri de olsa ancak, bu beyanların bilimsel olarak doğrulanmasında destekleyici kanıt olarak kullanılabilir.

Normal trombosit agregasyonunun korunmasına ilişkin bir beyan için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumlu görüş verilmiştir<sup>32</sup>. Panel, suda çözünen domates konsantresi (WSTC) ile ilgili bu beyan için yaptığı değerlendirmeyi aşağıdaki kanıtlara dayandırmıştır:

- WSTC takviyesinin, beyanın hedef kitlesini temsil eden katılımcılarda, trombosit agregasyonu üzerinde 28 güne kadar süren tutarlı bir etki oluşturması,
- Bu etkinin biyolojik olarak gerçekleştirilebilirliğini; trombosit agregasyonunu *in vitro* koşullarda farklı derecelerde engelleyen, sulu domates ekstraktının yapısındaki 37 tanımlanmış bileşenin varlığıyla ve domates ekstraktının trombosit fonksiyonunun göstergeleri üzerindeki etkilerinin ortaya konulduğu hayvan çalışması ile desteklenmesi.

### 5.8. Normal homosistein metabolizmasına katkıda bulunularak kandaki normal homosistein konsantrasyonunun korunmasına ilişkin beyanlar

Normal homosistein metabolizmasının korunması faydalı bir fizyolojik etkidir. Homosistein metabolizmasının hem folat metabolizması hem de tek karbon metabolizması ile yakından ilişkili olduğu genel olarak kabul görmektedir.

Normal homosistein metabolizmasının korunmasına ilişkin beyanların doğrulanmasına yönelik bilimsel kanıtlar;

- bir gıdanın/bileenin (örneğin, bazı vitaminler) homosisteinin karaciğerde tekrar metillenmesi veya parçalanmasına katkıda bulunması ile ilgili net olarak bilinen rolünden gelebilir veya

<sup>31</sup> Hiperkoagülabilité: Kanın pıhtılaşma yeteneğinin ileri derecede artması.

<sup>32</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2009a) aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1101/epdf>





- uygun bir gıda/bileşen ile ve/veya herhangi bir müdahalenin olmadığı durumlarda (örneğin, normal diyet uygulanan kontrol grubu) karotidin düzeyinde homosistein konsantrasyonunda (örneğin, LC-MS/MS ile ölçülen) bir azalma olduğunu gösteren, insanlarda yapılan müdahale çalışmalarından elde edilebilir.

Çalışma süresi açısından, homosistein konsantrasyonu, beslenmeye yönelik belirli bir müdahaleye cevaben yaklaşık 4 hafta sonra stabil hale gelmeye başlamıştır. Bununla birlikte, böyle bir stabilizasyona erişmek için gerekli olan süre, çalışmanın özelliklerine (örneğin, uygun çalışma süresi) ve müdahalenin türüne bağlı olarak değişebilir. Gıdanın/bileşenin daha uzun bir zaman süresince (örneğin, 8 hafta) sürekli tüketilmesi sonucunda sürdürülebilir bir etkinin olabileceğine dair kanıtlar da sunulmalıdır.

EFSA NDA Panelinin yaptığı değerlendirmeler sonucunda olumlu görüşleri normal homosistein metabolizmasının korunmasına ilişkin birkaç beyan, besin öğelerinin elzem olma durumuna dayandırılmıştır (örneğin, folat, B12 vitamini, B6 vitamini ile ilgili beyanlar<sup>33</sup>). Betain ve betainin öncü maddesi olan kolin hakkındaki beyanlar ise aşağıdaki kanıtlar göz önünde bulundurularak doğrulanmıştır<sup>34</sup>:

- Homosisteinin karaciğerde betain-homosistein metiltransferaz enzimi vasıtasıyla tekrar metillenmesinde metil donörü olarak rol alabilmesi,
- Betain veya kolin alımını takiben plazmadaki homosistein konsantrasyonunda belirgin bir azalma olduğunu tutarlı bir şekilde gösteren insanlarda yapılan müdahale çalışmaları.

### 5.9. Toplardamarlardaki normal kan akımının korunmasına ilişkin beyanlar

Sağlıklı toplardamarlar, alt ekstremiteden kalbe doğru tek yönlü akıma yardımcı olan ikili kapakçıklar içermektedir. Toplardamar sistemindeki kapakçıklar levini yerine getiremez hale gelebilmekte ve bu durumda kan geriye doğru akabilmektedir (venöz reflü). Venöz reflü, kan geri dönüşünde bozulma ve toplardamar basıncında artı ile karakterize olan, toplardamarlardaki akımın yavaşlaması ve nihayetinde mikroanjiopatiye neden olabilen patolojik bir durumdur.

Toplardamarlardaki normal kan akımının korunması faydalı bir fizyolojik etkidir. Toplardamarlar dahil olmak üzere, kan damarlarındaki kan akımı (örneğin, venöz reflü), standart dinamik ultrason teknikleri (örneğin, Dupleks Doppler) kullanılarak *in vivo* koşullarda incelenebilmektedir. Büyük safen toplardamarının çapı ve popliteal toplardamarın çapı, beyanın doğrulanması için, tek başına uygun sonuç göstergeleri değildir.

Hasta olmayan popülasyon alt gruplarında yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, toplardamarlardaki normal kan akımının korunmasına ilişkin sağlık beyanlarının bilimsel olarak doğrulanması için kullanılabilir. Uygulanan seçim ölçütleri ve beyan edilen etki ile ilgili olarak çalışma grubunun özellikleri hakkında bilgi verilmeli ve sonuçların hedef kitleye uyumlandırılmasına (örneğin, kronik toplardamar yetmezliği bulunan katılımcılara ait sonuçların sağlıklı katılımcılara uyumlandırılması) ilişkin gerekçe sunulmalıdır. Sunulan bilgiler ve gerekçe vaka bazında değerlendirilecektir.

<sup>33</sup> EFSA'nın bahse konu görüşlerine aşağıdaki bağlantılardan ulaşılabilir:

Folat için (EFSA, 2009c): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1213/epdf>

B12 vitamini için (EFSA, 2010b): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1756/epdf>

B6 vitamini için (EFSA, 2010c): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1759/epdf>

<sup>34</sup> EFSA'nın bahse konu görüşlerine (EFSA, 2011c,d) aşağıdaki bağlantılardan ulaşılabilir:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2052/epdf>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2056/epdf>



Toplardamarlarında varis olan ve bununla ilgili kronik toplardamar hastalıkları bulunan hastalarda yapılan ve hastalığın belirtilerinin tedavisi ile ilgili olan çalışmalar, toplardamar fonksiyonuna ilişkin genel popülasyona yönelik beyanların bilimsel olarak doğrulanması için uygun değildir.

Toplardamarlardaki normal kan akımının korunmasına ilişkin bir sağlık beyanı için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumsuz görüş verilmemiştir<sup>35</sup>. Panel yaptığı değerlendirilmede, sunulan çalışmalardan birincisi hakkında kısıtlı bilgi verilmiş olması ve ikinci çalışmanın beyana konu olan gıdanın karakteristiklerine uymayan bir gıda ile gerçekleştirilmiş olmasının yanı sıra, söz konusu toplardamarlardaki kan akımının ölçülmemiş olmasını göz önünde bulundurmamıştır.

EFSA NDA Paneli ayrıca, toplardamarların normal fizyolojik sağlıklı halinin korunması ve toplardamar kılcallarının normal geçirgenliğinin korunması ile ilgili sağlık beyanları için de olumsuz görüş vermemiştir<sup>36</sup>. Bu beyanların doğrulanması için sunulan çalışmalar; toplardamar tonusu'nun doğrulanmış ölçüsü olmayan alt ekstremitedeki ağrı, yanma, kramp ve karıncalanma hissinin azaltılmasına ilişkin ölçümleri veya toplardamar kılcallarının geçirgenliğinin doğrulanmış ölçüsü olmayan ayak, ayak bilekleri ve bacak hacmindeki değişikliklere ait ölçümleri içermektedir.

## 6. Kalp-Damar Sağlığı ile İlgili Hastalık Riskinin Azaltılmasına İlişkin Beyanlar

TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinde 'hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyan', herhangi bir gıda grubunun, gıdanın ya da gıda bileşeninin tüketiminin, insan hastalığına neden olan risk faktörünü önemli ölçüde azalttığını belirten, ileri süren veya ima eden herhangi bir sağlık beyanı olarak tanımlanmaktadır. Tanımda 'risk faktörü' ifadesinin yer almasının nedeni, doğrulanmış hastalığın riskinin azaltılmasına, yani hastalığın önlenmesine atıfta bulunan beyanların gıdalarda bulunmasına izin verilmemesidir. Bilimsel bir bakı açıyla, hastalık riskinin azaltılmasına ilişkin beyanların doğrulanması için, hastalığın riskinin azaltılması (bir başka deyişle, gıdanın/bileşenin hastalığın sonuçları üzerindeki etkisinin olması), hastalığa neden olan bir risk faktörünün azaltılmasından daha kuvvetli bir kanıt sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, hastalığın riskinin azaltılmasına ilişkin kanıtlar (örneğin, kalp ile ilgili vakalar), bu beyanların doğrulanması için yeterli değildir. Beyanın ifade ekli ile ilgili olarak, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinde belirlenen gereklilikleri karşılamak için, gıdanın/bileşenin tüketiminin de hastalığın bir veya daha fazla risk faktörünü azalttığını veya faydalı şekilde etkilediğine dair kanıtlar da sunulmalıdır.

Kandaki yüksek LDL kolesterol konsantrasyonunun KKH riskinin artması ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve kandaki LDL kolesterol konsantrasyonunun azaltılmasının (diyet değişiklikleri ve/veya ilaçlar vasıtasıyla) genellikle KKH'nin oluşma riskini azalttığını net olarak bilinmektedir. Ayrıca, yüksek arteriyel sistolik kan basıncının KKH ve inme riskinin artması ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve arteriyel sistolik kan basıncının azaltılmasının (diyet değişiklikleri ve/veya ilaçlar vasıtasıyla) genellikle KKH ve inme oluşma riskini azalttığını da net olarak bilinmektedir. Bu nedenle, KKH riskinin azaltılması ile ilgili beyanların bilimsel olarak doğrulanması, kandaki LDL kolesterol konsantrasyonunun veya arteriyel sistolik kan

<sup>35</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2012b) aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2996/pdf>

<sup>36</sup> EFSA'nın bahse konu görüşlerine (EFSA, 2014b,c) aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3512/pdf>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3511/pdf>



basıncının azaltılmasına ili kin kanıtlara dayandırılabilir ve bir yıl içerisinde KKH görülme sıklığındaki azalmaya ili kin kanıtlar gerekli değildir. Benzer şekilde, inme riskinin azaltılmasına ili kin beyanların bilimsel olarak doğrulanması, arteriyel sistolik kan basıncının azaltılmasına ili kin kanıtlara dayandırılabilir ve bir yıl içerisinde inme görülme sıklığındaki azalmaya ili kin kanıtlar gerekli değildir. Bu bağlamda, kandaki LDL kolesterol konsantrasyonu ve arteriyel sistolik kan basıncı, TGK Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinin gerektirdiği şekilde, KKH ve/veya inme için risk faktörleridir.

Kalp-damar sağlığı ile ilgili hastalık riskinin azaltılmasına ili kin birkaç beyan için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirmeler sonucunda olumlu görüş verilmiştir (örneğin, Limicol<sup>®</sup>, bitkisel steroller, bitkisel stanol esterleri, Danacol<sup>®</sup>, yulaf beta glukanoları, arpa beta glukanoları, trans yağ içermeyen sürdürülebilir yağlar ile ilgili beyanlar<sup>37</sup>). Yüksek LDL kolesterol konsantrasyonunun hastalığın risk faktörü olarak önerildiği bu beyanların bilimsel olarak doğrulanması, gıdanın/bileenin sürekli tüketilmesi ile LDL kolesterol konsantrasyonunda sürdürülebilir bir azalma meydana gelmesine dair kanıtlara dayandırılırken, doğrudan hastalık riskinin azaltılmasına yönelik (hastalığın sonuçları hakkında) kanıtlar sunulmamıştır.

LDL kolesterol konsantrasyonu ve arteriyel sistolik kan basıncı dışında önerilen diğer risk faktörleri için, risk faktörü ile hastalığın gelişimi arasındaki ili kiye dair kanıtlar bu kadar kuvvetli olmayabilir. Örneğin, kandaki düşük HDL kolesterol konsantrasyonunun, kandaki yüksek trigliserit konsantrasyonunun veya kandaki yüksek homosistein konsantrasyonunun KKH riskinin artması ile ili ki oldu una dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Buna karşın, bu faktörlerden herhangi birindeki değişimlerin (diyet değişimleri ve/veya ilaçlar vasıtasıyla sağlanan) KKH riskini azalttığı genel olarak kanıtlanamamıştır. Bu nedenle, bu değişimlerle hastalık riski arasındaki ili kinin özel beslenme müdahaleleri bağlamında teyit edilebilmesi için, hastalık riskinin azaltılmasına ili kin bu beyanların doğrulanması sırasında, gıdanın/bileenin tüketiminin ileriye dönük olarak KKH riskini nasıl değiştirdiğinin ili kin insan çalışmaları ihtiyacı duyulmaktadır.

LDL kolesterol konsantrasyonu ve arteriyel sistolik kan basıncı dışındaki risk faktörleri ile ilgili hastalık riskinin azaltılmasına ili kin beyanların bilimsel olarak doğrulanması için, hastalığın (örneğin, KKH, inme) bir yıl içerisinde görülme sıklığındaki azalmaya ili kin kanıtlar gereklidir, ancak yeterli değildir. Ayrıca, gıdanın/bileenin tüketimi ile bir veya daha fazla risk faktörünün faydalı olacak şekilde değiştiğinin dair kanıtlara da ihtiyaç vardır (örneğin, kandaki trigliserit konsantrasyonunda azalma, kandaki homosistein konsantrasyonunda azalma veya kandaki HDL kolesterol konsantrasyonunda artış oldu una dair kanıtlar).

Kalp-damar hastalığı riskini azaltarak arteriyel sertliğin azaltılmasına ili kin bir sağlık beyanı için, EFSA NDA Paneli tarafından yapılan değerlendirme sonucunda olumsuz görüş verilmiştir<sup>38</sup>. Panel, sunulan bilgiler doğrultusunda yaptığı değerlendirmede, arteriyel sertliğin,

<sup>37</sup> EFSA'nın bahse konu görüşlerine atıfta bulunanlardan ulaşılabilir:

Limicol<sup>®</sup> için (EFSA, 2013b): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3327/epdf>

Bitkisel steroller için (EFSA, 2008a): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2008.781/epdf>

Bitkisel stanol esterleri için (EFSA, 2008b): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2008.825/epdf>

Danacol<sup>®</sup> için (EFSA, 2009b): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1177/epdf>

Yulaf beta glukanoları için (EFSA, 2010d): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1885/epdf>

Arpa beta glukanoları için (EFSA, 2011e): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2470/epdf>

Trans yağ içermeyen sürdürülebilir yağlar için (EFSA, 2011f):

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2168/epdf>

<sup>38</sup> EFSA'nın bahse konu görüşüne (EFSA, 2008c) atıfta bulunanlardan ulaşılabilir:



komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyonu olanlarda ve genel popülasyonda görülen kalp-damar vakaları için, bağımsız bir öngörü de erine sahip olduğu kanaatine varmıştır. Bununla birlikte, arteriyel sertliğin azaltılmasının kalp-damar hastalığı riskini azaltabileceği kanıtlanamamıştır. Bu bağlamda, arteriyel sertlikteki azalma, beyana konu olan gıdanın/bileşenin tüketiminin söz konusu risk faktörünü ve kalp-damar hastalığının bir yıl içerisinde görülme sıklığını azalttığına dair kanıtlar sunulabildiği sürece, kalp-damar hastalığının gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.



## KAYNAKLAR

- Cattaneo, M., Cerletti, C., Harrison, P., Hayward, C.P., Kenny, D., Nugent, D., Nurden, P., Rao, A.K., Schmaier, A.H., Watson, S.P., Lussana, F., Pugliano, M.T., Michelson, A.D., Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11, 1183–1189, 2013.
- Corretti, M.C., Anderson, T.J., Benjamin, E.J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M.A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J., Vogel, R., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force, *Journal of the American College of Cardiology*, 39, 257–265, 2002.
- EFSA, Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease, *EFSA Journal*, 6(8):781, 12 pp., 2008a.
- EFSA, Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease, *EFSA Journal*, 6(10):825, 13 pp., 2008b.
- EFSA, Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Valio Ltd. on the scientific substantiation of a health claim related to *Lactobacillus helveticus* fermented Evolus® low-fat milk products and reduction of arterial stiffness, *EFSA Journal*, 6(10):824, 12 pp., 2008c.
- EFSA, Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Provexis Natural Products Limited on Water-soluble tomato concentrate (WSTC I and II) and platelet aggregation, *The EFSA Journal*, 1101, 1-15, 2009a.
- EFSA, Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease, *EFSA Journal*, 7(7):1177, 12 pp., 2009b.
- EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to folate and blood formation (ID 79), homocysteine metabolism (ID 80), energy yielding metabolism (ID 90), function of the immune system (ID 91), function of blood vessels (ID 94, 175, 192), cell division (ID 193), and maternal tissue growth during pregnancy (ID 2882) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission, *EFSA Journal*, 7(9):1213, 22 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1213>, 2009c.
- EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to isoleucine-proline-proline (IPP) and valine-proline-proline (VPP) and maintenance of normal blood pressure (ID 615, 661, 1831, 1832, 2891), and maintenance of the elastic properties of the arteries (ID 1832)



pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission, EFSA Journal, 7(9):1259, 18 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1259>, 2009d.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689), protection of the skin from photo-oxidative (UV-induced) damage (ID 530), improved absorption of EPA and DHA (ID 522, 523), contribution to the normal function of the immune system by decreasing the levels of eicosanoids, arachidonic acid-derived mediators and pro-inflammatory cytokines (ID 520, 2914), and "immunomodulating agent" (4690) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 8(10):1796, 32 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1796>, 2010a.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and contribution to normal neurological and psychological functions (ID 95, 97, 98, 100, 102, 109), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 96, 103, 106), maintenance of normal bone (ID 104), maintenance of normal teeth (ID 104), maintenance of normal hair (ID 104), maintenance of normal skin (ID 104), maintenance of normal nails (ID 104), reduction of tiredness and fatigue (ID 108), and cell division (ID 212) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 8(10):1756, 23 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1756>, 2010b.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and contribution to normal homocysteine metabolism (ID 73, 76, 199), maintenance of normal bone (ID 74), maintenance of normal teeth (ID 74), maintenance of normal hair (ID 74), maintenance of normal skin (ID 74), maintenance of normal nails (ID 74), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 75, 214), contribution to normal psychological functions (ID 77), reduction of tiredness and fatigue (ID 78), and contribution to normal cysteine synthesis (ID 4283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 8(10):1759, 24 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1759>, 2010c.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 8(12):1885, 15 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1885>, 2010d.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to foods with reduced



amounts of saturated fatty acids (SFAs) and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 620, 671, 4332) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 9(4):2062, 14 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2062>, 2011a.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the replacement of mixtures of saturated fatty acids (SFAs) as present in foods or diets with mixtures of monounsaturated fatty acids (MUFAs) and/or mixtures of polyunsaturated fatty acids (PUFAs), and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 621, 1190, 1203, 2906, 2910, 3065) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 9(4):2069, 18 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2069>, 2011b.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to betaine and contribution to normal homocysteine metabolism (ID 4325) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 9(4):2052, 14 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2052>, 2011c.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to choline and contribution to normal lipid metabolism (ID 3186), maintenance of normal liver function (ID 1501), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 3090), maintenance of normal neurological function (ID 1502), contribution to normal cognitive function (ID 1502), and brain and neurological development (ID 1503) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal, 9(4):2056, 23 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2056>, 2011d.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucan and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 9(12):2470, 14 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2470>, 2011e.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “low fat and low trans spreadable fat rich in unsaturated and omega-3 fatty acids” and reduction of LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 9(5):2168, 13 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2168>, 2011f.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 10(7):2809, 21 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2809>, 2012a.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to *Vitis vinifera* L. seeds



extract and maintenance of normal venous blood flow pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 10(12):2996, 11 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2996>, 2012b.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to Vichy Catalan carbonated natural mineral water and reduction of post-prandial lipaemic response pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 11(2):3087, 12 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3087>, 2013a.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to the combination of artichoke leaf dry extract standardised in caffeoylquinic acids, monacolin K in red yeast rice, sugar-cane derived policosanols, OPC from French maritime pine bark, garlic dry extract standardised in allicin, d-a-tocopheryl hydrogen succinate, riboflavin and inositol hexanicotinate in Limicol® and reduction of blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 11(7):3327, 16 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3327>, 2013b.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to selenium and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 12(11):3890, 8 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3890>, 2014a.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to a combination of diosmin, troxerutin and hesperidin and maintenance of normal venous tone pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 12(1):3512, 10 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3512>, 2014b.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to a combination of diosmin, troxerutin and hesperidin and maintenance of normal venous-capillary permeability pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 12(1):3511, 10 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3511>, 2014c.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to coffee C21, a coffee standardised by its content of caffeoylquinic acids, trigonelline and N-methylpyridinium, and reduction of DNA damage by decreasing spontaneous DNA strand breaks pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, EFSA Journal, 13(5):4099, 12 pp., 2015.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Turck, D., Bresson, J-L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K.I., Mangelsdorf, I., McArdle, H.J., Naska, A., Neuhauser-Berthold, M., Nowicka, G., Pentieva, K., Sanz, Y., Sjödin, A., Stern, M., Tome, D., Van Loveren, H., Vinceti, M., Willatts, P., Martin, A., Strain, J.J., Ciok, J., Siani, A., Scientific opinion on vitamin E and





protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, *EFSA Journal*, 14(10):4588, 8 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4588>, 2016.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Turck, D., Bresson, J-L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K.I., Mangelsdorf, I., McArdle, H.J., Naska, A., Neuhauser-Berthold, M., Nowicka, G., Pentieva, K., Sanz, Y., Sjödin, A., Stern, M., Tome, D., Van Loveren, H., Vinceti, M., Willatts, P., Martin, A., Strain, J.J., Ciok, J., Siani, A., Scientific opinion on Vitamin C and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006, *EFSA Journal*, 15(1):4685, 8 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4685>, 2017.

EFSA, EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Turck, D., Bresson, J-L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K.I., Mangelsdorf, I., McArdle, H.J., Naska, A., Neuhäuser-Berthold, M., Nowicka, G., Pentieva, K., Sanz, Y., Sjödin, A., Stern, M., Tomé, D., Van Loveren, H., Vinceti, M., Willatts, P., Martin, A., Strain, J.J., Heng, L., Valtue a Martínez, S. and Siani, A., Guidance for the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health (Revision 1), *EFSA Journal*, 16(1):5136, 21 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5136>, 2018.

GBBYGK, Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonu, Sağlık Beyanlarına İlişkin Başvuruların Hazırlanması ve Sunulması Hakkında Bilimsel ve Teknik Kılavuz, 2018a.

GBBYGK, Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonu, Sağlık Beyanlarına İlişkin Başvurular Hakkında Genel Bilimsel Kılavuz, 2018b.

Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H., European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries, Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, *European Heart Journal*, 27, 2588–2605, 2006.

Thijssen, D.H., Black, M.A., Pyke, K.E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R.A., Parker, B., Widlansky, M.E., Tschakovsky, M.E., Green, D.J., Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline, *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, 300, H2–H12, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952670>, 2011.

Van Bortel, L.M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J.K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F.U., Protogerou, A.D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., Weber, T., Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries, Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity, *Journal of Hypertension*, 30, 445–448, 2012.



## KISALTMALAR

8-OHdG	: 8-hydroxy-2-deoxy-guanosine (8-hidroksi-2-deoksi-guanozin)
AASI	: Ambulatory arterial stiffness index (Ayaktan arteriyel sertlik indeksi)
ABPM	: Ambulatory blood pressure monitoring (Ayaktan kan basıncının izlenmesi)
ACE	: Angiotensin converting enzyme (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)
AIx	: Augmentation index (Artı indeksi)
CL-LC	: Chemiluminescence-based liquid chromatography (Kemilüminesans temelli sıvı kromatografisi)
CUPRAC	: Cupric ion reducing antioxidant capacity (Bakır iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite)
CAA	: Cellular antioxidant activity assay (HücreSEL antioksidan aktivite ölçümü)
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNP	: Dinitrophenyl (Dinitrofenil)
DNPH	: Dinitrophenylhydrazine (Dinitrofenilhidrazin)
EFSA	: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
EFSA NDA Paneli	: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler Paneli)
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzime bağlı immünosorbent testi)
FMD	: Flow-mediated dilation (Akıma bağlı dilatasyon)
FOX	: Ferrous oxidation-xylenol orange [Demir (Fe <sup>+2</sup> ) oksidasyonu-ksilenol turuncu]
FRAP	: Ferric reducing antioxidant potential [Demir (Fe <sup>+3</sup> ) indirgeme antioksidan potansiyeli]
GBBYG	: Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar
GBBYGK	: Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonu



GC-MS	: Gas chromatography-mass spectrometry (Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi)
GSH-Px	: Glutathione peroxidase (Glutasyon peroksidaz)
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HO	: Haem oxygenase (Hemoksijenaz)
HPLC	: High-performance liquid chromatography (Yüksek performans sıvı kromatografisi)
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LC-MS	: Liquid chromatography- Mass spectrometry (Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi)
LC-MS/MS	: Liquid chromatography tandem mass spectrometry (Sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometrisi)
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
LTA	: Light transmission aggregometry (Işık transmisyon agregometri)
MDA	: Malondialdehyde (Malondialdehit)
MS	: Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)
NOS	: Nitric oxide synthase (nitrik oksit sentaz)
ORAC	: Oxygen radical absorbance capacity (Oksijen radikali absorban kapasitesi)
PCOOH	: Phosphatidylcholine hydroperoxides (Fosfatidilkolin hidroperoksitler)
PWV	: Pulse wave velocity (Nabız dalga hızı)
SCGE	: Single-cell microgel electrophoresis (Tek hücre mikrojel elektroforezi)
SOD	: Superoxide dismutase (Süperoksit dismutaz)
TBARS	: Thiobarbituric acid reactive substances (Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler)
TEAC	: Trolox-equivalent antioxidant capacity (Troloks eşdeeri antioksidan kapasitesi)



[Antioksidanlar, Oksidatif Hasar ve Kalp-Damar Sağlığı ile İlgili Sağlık Beyanları]

TGK	: Türk Gıda Kodeksi
TRAP	: Total reactive antioxidant potential (Toplam reaktif antioksidan potansiyeli)
TXA2	: Thromboxane A2 (Tromboksan A2)
UV	: Ultraviolet (Ultraviyole)
WSTC	: Water-soluble tomato concentrate (Suda çözünen domates konsantresi)



## TANIMLAR

<b>Ambulatuvar (Ayaktan)</b>	: Ayakta klini e yatırılmadan yapılan tanı veya tedavi.
<b>Hipertansiyon</b>	: Yüksek tansiyon; kan dola ımını için damarlarda gerekli olan kan basıncının normalden fazla olması.
<b>Hiperkolesterolemik</b>	: Kan kolesterol düzeyi yüksek olan.
<b>Hipertrigliseridemik</b>	: Kan trigliserit düzeyi yüksek olan.
<b>Hiperkoagülabilité</b>	: Kanın pıhtıla ma yetene inin ileri derecede artı ı.