



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

Can functional foods be used as drugs in the treatment of diseases?

Fonksiyonel besinler hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılabilir mi?

Gözde EDE¹, Halil YALÇIN²

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Burdur, Türkiye

²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Besin Hijyeni Bölümü, Burdur, Türkiye

Received 10.03.2021

Accepted 25.04.2021

Published Online 30.06.2021

Article Code CPHS2021-1(1)-4

Abstract

Nutrition is among the lifestyle factors that play a crucial role in the prevention and treatment of diseases. Functional foods can reduce the risk of many chronic diseases by changing some physiological processes through accurate bioactive components in their content. Regular consumption of these foods activates antioxidant and anti-inflammatory pathways, improves insulin sensitivity, and can have a cholesterol-lowering effect. Mediterranean diet, which includes foods such as fruits, vegetables, oily fish, olive oil, and tree nuts, constitutes an evidence-based dietary model for adequate consumption of functional foods based on their natural nutraceutical content, including polyphenols, terpenoids, flavonoids, alkaloids, sterols, pigments, and unsaturated fatty acids. The most reliable method in the prevention and treatment of diseases is nutrition education, which includes physiological and behavioral properties. Functional foods should not be used as a substitute for medical treatment in this approach but should only be a complementary alternative. In this review, we aimed to evaluate the effect of functional food on the prevention and management of chronic disease.

Öz

Beslenme, hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayan yaşam tarzı faktörleri arasında yer almaktadır. Fonksiyonel besinler, içeriğinde yer alan belirli biyoaktif bileşenler aracılığıyla bazı fizyolojik süreçleri değiştirerek birçok kronik hastalık riskini azaltabilmektedir. Bu besinlerin düzenli olarak alınması antioksidan, anti-inflamatuvar yolları aktifleştirmekte, insülin duyarlılığını geliştirmekte ve kolesterol düşürücü etki gösterebilmektedir. Meyveler, sebzeler, yağlı balıklar, zeytinyağı ve sert kabuklu meyveler gibi besinleri içeren Akdeniz diyeti, polifenoller, terpenoidler, flavonoidler, alkaloidler, steroller, pigmentler ve doymamış yağ asitleri dahil olmak üzere doğal nutrasötik içeriğine dayanan fonksiyonel besinlerin yeterli tüketimi için kanıtla dayalı beslenme modelini oluşturmaktadır. Hastalıkları önlemesi ve yönetmesinde en güvenilir yöntem, fizyolojik ve davranışsal bileşenleri içeren bireyselleştirilmiş beslenme eğitimi gerektirmektedir. Fonksiyonel besinler ise bu yaklaşımda medikal tedavinin yerine kullanılmamalı, sadece tamamlayıcı bir alternatif olmalıdır. Bu derleme yazıda, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi sürecinde fonksiyonel besinlerin etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Keywords

functional food
drug
chronic disease
nutraceuticals

Anahtar kelimeler

fonksiyonel besin
ilaç
kronik hastalıklar
nutrasötikler

Corresponding Author

G.EDE
gozdeede@mehmetakif.edu.tr

ORCID

G. Ede
0000-0002-0702-0878
H.Yalçın
0000-0003-2162-2418

To cite this article:

Ede G, Yalçın H. Can functional foods be used as drugs in the treatment of diseases?. Curr Perspect Health Sci, 2021;2(1): 19-28.

GİRİŞ

Beslenme, makro ve mikro besin öğelerinin uygun dengesinin korunmasında önemlidir. Besinler, enerji üretimi, besin öğelerinin sağlanması, metabolik faaliyetlerin desteklenmesi, büyüme ve gelişme gibi fonksiyonların sürdürülebilmesinde rol alan bileşenleri içerdiğinden insanlar için gereklidir. Farmasötikler ise geleneksel olarak semptomları hafifletmek veya hastalıkları iyileştirmek için kullanılmaktadır (1).

İlaç, “bir tıbbi ürünün üretimi için amaçlanan ve kullanıldığında, bu tıbbi ürünün aktif bir bileşeni haline gelen herhangi bir madde veya madde karışımı” olarak tanımlanmakta ve bir “etkin madde” içerdiği için önerilen dozlarda alındığında farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik işlevleri değiştirebilmektedir. Avrupa’da ‘özel tıbbi amaçlı besinler’, ‘tıbbi besinler’ ve ‘hastalar için tıbbi besinler’, aktif madde içermedikleri için ilaç değil, besin ürünleri olarak kabul edilmektedir. Buna göre, ilaç sağlığa hemen etkisi olan bir madde, besin ise daha uzun süreli sağlık etkisi olan bir bileşen olarak yer almaktadır (2, 3).

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan kronik hastalıkların risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Ancak, antioksidan bakımından zengin besinlerin kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz ve serbest radikallerin neden olduğu kronik hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (4). Bu derleme yazıda, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi sürecinde fonksiyonel besinlerin etkinliğinin incelenmiştir.

Fonksiyonel Besinler ve Özellikleri

Fonksiyonel besinler, yeterli ve dengeli bir beslenme örüntüsünün parçası olarak belirli miktarlarda ve düzenli olarak tüketildiğinde sağlık üzerinde potansiyel olarak faydalı bir etkiye sahip olan kuvvetlendirilmiş, zenginleştirilmiş veya eklenmiş besin öğeleriyle birlikte bütün besinler olarak tanımlanır. Geleneksel anlamda besin olarak kabul edilmeyen bazı bileşenler olumlu sağlık etkileri sağlayabilmektedir. Bu bileşenler, besin ögesi yetersizliklerinin önlenmesinin yanı sıra sağlığa yararlı özellikleri amacıyla sağlıklı beslenme örüntüsüne ek olarak kullanılmaktadır (5).

Fonksiyonel besinler üç grupta incelenmektedir. Birinci grupta doğal biyoaktif bileşenleri içeren geleneksel besinler yer almaktadır. Sebze, meyve, tahıl, süt, balık ve et vb. temel beslenmeye ek olarak faydalar sağlayan biyoaktif besin bileşiklerini içerir. Örnek olarak portakal suyundaki antioksidan vitaminler (A ve C vitamini), soya bazlı besinlerdeki izoflavonlar ve yoğurttaki prebiyotikler ve probiyotikler verilebilmektedir. İkinci grupta margarin ve yumurtadaki omega-3 yağ asitleri gibi zenginleştirme veya takviye yoluyla biyoaktif bileşenleri içeren modifiye edilmiş besinler bulunmaktadır. Üçüncü grupta ise oligosakkaritler ya da dirençli nişasta gibi prebiyotik özelliği bulunan sindirilemeyen karbonhidratlar gibi besin bileşenleri yer almaktadır (6).

Fonksiyonel besinler ilk defa Japonya’da Sağlık Bakanlığı tarafından özel besin kategorisi adı altında resmi olarak tanımlanmıştır (7). Belirli Sağlık Kullanımları için Besin (FOSHU-The Food for Specified Health Uses) programı, fonksiyonel besinlere ilişkin sağlık beyanlarına izin vermek amacıyla bilimsel veriler kullanılarak 1991 yılında hazırlanmıştır (8). FOSHU programında, 2010 itibarıyla yer alan onaylı 950’den fazla besin yer almaktadır (9). Gıda ve İlaç Dairesi’ne (FDA) göre, bir besinin kullanım amacı, yasal durum için ana belirleyici olarak yer almaktadır. Besin olduğu belirlenen ürünler, fonksiyonel besinler ve özel diyet kullanımına yönelik besinleri içeren geleneksel formdaki besin olarak düzenlenmektedir (10).

Fonksiyonel Besinlerin Biyoyararlanımı ve Etkinliği

Fonksiyonel bir besin bileşiğinin (besin ögesi olan ya da olmayan) biyoyararlanımı, besinin fiziksel özellikleri ve beslenme örüntüsünün bileşiminin yanı sıra emilim ve metabolizma açısından bireyler arasındaki fizyolojik farklılıklardan etkilenmektedir. Besinin bileşimi, fiziksel, enzimatik ve kimyasal sindirim düzeylerini değiştirmektedir. Fonksiyonel besin ve ilaç etkileşiminde, ilaç emilimine besinlerin etkisinin (aç-tok ilaç alımı) bilinmesi de önemlidir. Bugüne kadar, çok sayıda biyoaktif bileşen izole edilmiş ve fonksiyonel özelliklerini aydınlatmak için in-vitro modeller kullanılarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, yalnızca in-vitro modellerin kullanımından kaynaklanan temel sorun, bir etki ortaya çıkarmak için verilen bileşiklerin konsantrasyonunun normal in-vivo diyet dozlarından farklı olmasıdır (11).

Bu alım seviyeleri, normal beslenme örüntüsü ile elde edilememekte, aynı zamanda besinlerin bileşiminden bağımsız olarak sağlandığında gerçekçi olmayan sonuçlar ortaya çıkabilmekte, diğer olası etkileşimler belirlenmemekte veya zararlı etkileri ortaya çıkabilmektedir. Besinlerde bulunan fonksiyonel bazı biyoaktif bileşikler, vücutta potansiyel olumlu etkilerini gösteren eşik düzeye veya toksik seviyelere ulaşabilmektedir. Örneğin, aşırı miktarda alınan antioksidan özelliklere sahip biyoaktif bileşikler vücuttaki antioksidan-oksidan dengesini değiştirmekte ve antioksidanlar pro-oksidan özellik göstererek oksidatif strese katkıda bulunabilmektedir (12).

Besin ve İlaç Arasındaki Kavramsal İlişkinin Değerlendirilmesi

Beslenme ve insan sağlığı ilişkisi, yaklaşık 2500 yıl önce, ilk defa Hipokrat tarafından "Besinler ilacınız, ilacınız besinler olsun." ifadesi ile ortaya konulmuştur (13). Sağlık için yemek, sağlıklı besin tüketmek, dinamik bir yaşam için beslenme alışkanlıklarına duyulan ilgi her geçen gün artmaktadır. Bu artışla beraber gerek oluşan talep ve buna bağlı suistimaller gerekse bilgi düzeyi yetersiz ya da eğitimsiz kişilerin besin tüketim alışkanlıklarına müdahale ederek popüler olma istekleri artmaktadır (14). Besin üretimi, işleme ve tüketimi insanlık tarihi kadar eski bir kavram olup birçok defa insanları olumlu ya da olumsuz bilinçsiz davranışları beraberinde getirmiştir. Besinlerin ilaç yerine kullanılması da eskiden olduğu gibi günümüzde de devam eden bir davranıştır (15).

Sağlıklı, stressiz ve ağrısız yaşam isteği, biyoaktif madde içerikleri belirlenmiş besinlerin, fizyolojik aktiviteleri kanıtlanmış besinlerin ya da sağlık üzerine olumlu etkileri belirlenmiş ancak herhangi bir besleyici özelliği olmayan fonksiyonel besinlerin tüketiciler tarafından talep görmesine neden olmaktadır (5). Yiyecek ve içecekler yaşamı sürdürmek için gerekli besin öğelerini ve enerjiyi sağladığı için işlevsel kabul edilmektedir (16). Normal diyetin bir parçası olarak tüketilen, belirlenmiş fizyolojik faydalarının yanında kronik hastalık riskini azaltmaya yönelik etkileri olan fonksiyonel besinler ilaç yerine tüketilebilmektedir (17). Bireyler genellikle kan basıncını düşürmek, kanser riskini azaltmak, gastrointestinal sistemi rahatlatmak ve kolesterol düzeyini kontrol altında tutmak gibi amaçlarla fonksiyonel besinler tüketebilmektedir (18).

Biyoaktif bileşikler içeren bitki özleri, fonksiyonel besin bileşenleri olarak besin ve ilaç endüstrilerinde ilaç üretimi için kullanılabilirlerdir. Son zamanlarda, fonksiyonel besin biyoaktif bileşiklerinin %80'den fazlası ve ilaçların %30'dan fazlası biyoaktif doğal ürünlerden üretilmektedir. Biyoaktif bileşikler, hücrelerde ve vücudun farklı organlarında çeşitli fonksiyonlara sahip maddeler olan ve fitokimyasallar olarak adlandırılan ikincil metabolitler olarak üretilmektedir (19).

İlaç yerine kullanılan bazı nutrasötikler, biyoaktif maddelerle zenginleştirilmiş sağlık yararı olan ürünlerdir, fonksiyonel besinler ise sadece besin formundadır (20). Tıbbi besin ya da besin takviyeleri ise beslenme örüntüsünü destekleyen ancak tedavi amacı olan ve genellikle doktorlar tarafından uygulanan besin dışı formdaki ürünlerdir (10). Tüketicilerin koruyucu sağlığa (zihinsel ve fiziksel optimizasyon) olan ilgilerinin artmasıyla sağlık yararı olan diyet ürünlerinin de tüketimi artmaktadır. Geleneksel beslenmede yeri olmayan bazı besinlerin olumlu etki gösteren bileşenlerinin varlığının araştırmalarla ortaya konulması, fonksiyonel besinlerin sağlık amacı ile tüketilmesini arttırmaktadır (21). Besin takviyesi olan nüttrasötik ürünler, bir besin maddesinde bulunan biyoaktif bileşeni besin dışı bir formda ve besinde mevcut miktarının oldukça üzerinde sunan konsantre ürünlerdir. Bu ürünlerin alınması ile normal beslenme fonksiyonlarının yanı sıra sağlık üzerine hedeflenen etkiyi de gösterebilmektedirler (22). Nüttrasötik ve fonksiyonel besin arasındaki kavramsal uzaklık tam olarak netlik kazanmamakta ancak brokoli, havuç veya domates, sırasıyla sülforafan, beta karoten ve likopen gibi fizyolojik olarak aktif bileşenler açısından zengin oldukları için fonksiyonel besinler olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında sülforafan, beta karoten ve likopenin konsantre şekilde (hap, tablet gibi) sunulması nüttrasötik olarak kabul edilmektedir (23).

Fonksiyonel Besinler ve Bazı Kronik Hastalıklarla İlişkisi

Fonksiyonel besinlerin hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için tamamlayıcı bir uygulama olarak kullanımı, sağlığı ve zindeliği geliştirmenin bir aracı olarak son yıllarda giderek artmaktadır. Buna ek olarak, hastaların semptomlardan kurtulmak istediği durumlarda kullanım sıklığı artmakta ve bu durumun kronik hastalıklar ve geleneksel ilaçların yan etkileri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Biyoaktif bileşenlerin alımındaki yetersizlikler herhangi bir hastalığa yol açmamakta ancak yeterli polifenol alımı, özellikle kronik hastalıklarla ilgili olarak sağlığa olumlu yönde etkileyebilmektedir. Doğal diyet biyoaktif bileşiklerin alımı, bu kronik hastalıkların insidansının azalması ile ilişkilidir. Bu biyoaktif bileşikler, farklı mekanizmalar yoluyla insan vücudunda antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, antiproliferatif ve antimikrobiyal özellikler göstermektedir (4,5).

Obezite

Obezite, hem prevalansının batı ülkelerinde ve düşük-orta gelirli ülkelerde sürekli ve hızlı bir şekilde artması hem de çeşitli kronik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle dünya genelinde temel halk sağlığı sorunlarından biri olarak yer almaktadır (24). Obezite, yağ dokusunda proinflatuar durum ile oksidasyona neden olan doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonundan etkilenen ve sistemik bir akut faz yanıtını uyararak adipoz dokuda düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Oksidatif stres ise adiponektin gibi adipokinlerin salgılanmasını engelleyerek adipoz dokunun endokrin fonksiyonlarını da baskılamaktadır (25, 26).

Obezite tedavisinde birincil hedef vücut ağırlığının azaltılması ile ilişkilidir. Bu, yaşam tarzı müdahalelerini (beslenme ve egzersiz), lipid metabolizmasının normal düzeyde işlev görmesini, farmasötik müdahaleleri veya obezite cerrahisini içeren çeşitli tedavi süreçleri ile gerçekleştirilmektedir (27).

-oksidasyonun uyarılması, tokluk sağlanması, enerji harcamasının uyarılması, adipositlerin farklılaşmasının engellenmesi, adipositlerin apoptozunun sağlanması, lipoliz artışı ve lipid metabolizması ile ilişkili hastalıkların tedavi edilmesi yolları aracılığıyla ağırlık kaybının sağlanmasında polifenoller rol oynamaktadır (28).

Doğal biyoaktif besin bileşenlerini içeren beslenme örüntüsü, yan etkilerin sınırlı olması sayesinde obezite ve metabolik hastalıklar için umut verici tedavi yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır. Diyetteki biyoaktif bileşikler, termogenezi ve enerji tüketimini artırarak, oksidatif stresi azaltarak, ağırlık kaybını ve/veya metabolik bozuklukların azaltılmasını sağlayarak antioksidan ve anti-inflatuar öğeler olarak bilinmektedir. Özellikle kafein, kateşinler, gallik asit, antosiyaninler,

askorbik asit, polifenoller, oleuropein, kapsaisin ve kersetin bu bileşikler arasında yer almaktadır (29). Biyoaktif özelliği en yüksek olan polifenollerden olan kurkumin ile yapılan randomize kontrollü çalışmaya göre, kurkumin takviyesinin hafif şişman ve obez kadınlarda BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterolü (LDL-K), Trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterolü (HDL-K) oranını azalttığı saptanmıştır (30).

Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) prevalansı dünya çapında endişe verici bir oranda artmakta ve erken mortalite, komorbidite ve sağlık bakım maliyetlerinde de önemli düzeyde artışa neden olmaktadır. Vücut yağ miktarının aşırı düzeyde olması, hatalı beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon ve ailede diyabet öyküsünün bulunması birincil risk faktörleri arasında yer almaktadır. Diyabetin önlenmesi amacıyla yüksek riskli bireylerin fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını içeren yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması ile dünya genelinde T2DM insidansında azalma olduğu belirlenmiştir (31).

Diyabetin önlenmesinin yanı sıra tedavi edilmesi için sağlıklı beslenme örüntüleri içerisinde fonksiyonel besinleri içeren farklı diyetler önerilmiştir. Bu diyetler arasında mortalite ve T2DM insidansını azalttığı kanıtlanan Akdeniz Diyeti, Amerikan Diyabet Derneği tarafından bilimsel olarak önerilmektedir (32). Akdeniz diyetinin temel bileşenleri olan meyveler, sebzeler, zeytinyağı ve sert kabuklu meyvelerin bileşiminde bulunan polifenoller sağlık üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Polifenollere ek olarak, terpenoidler, flavonoidler, alkaloidler, steroller, pigmentler ve doymamış yağ asitleri içeren fonksiyonel besinler, sağlığın korunmasına, kanser, depresyon, T2DM, obezite, astım ve bilişsel gerilemenin önlenmesine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda, Akdeniz diyetinin hem T2DM tedavisinde hem de bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli bireylerde metabolik parametrelerin normal düzeylere inmesini sağladığı belirlenmiştir (33-35). Akdeniz diyetinin yararları zeytinyağındaki oleik asit gibi tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), fındık gibi sert kabuklu meyvelerde bulunan omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (alfa-linolenik asit), yağlı balıklarda bulunan eikosapentaenoik

asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), meyve ve sebzelerde bulunan fazla miktarda flavonoidler başta olmak üzere antioksidanlar ile tam tahıllı ve düşük glisemik indekse sahip besinlerde bulunan fazla miktardaki lif vb. nutrasötik özelliklere sahip belirli besin öğelerinden kaynaklanmaktadır. Bu besinlerin antioksidan, anti-inflamatuar ve kolesterol düşürücü özellikleri, T2DM'ye özgü olarak insülin duyarlılığı arttırmakta ve insülin direncini azaltmaktadır (36). Omega-3 takviyesinin diyabetle ilişkili parametreler üzerine etkisinin incelendiği meta-analiz çalışmasına göre, sekiz haftalık ortalama 17,6 g omega-3 alan bireylerde açlık kan glukozunda (SMD: -0.48; CI95%: -0.76, -0.19; p=0.01; I2 = %88) ve insülin direncinde azalma (SMD: -0.61; CI95%: -0.98, -0.24; p=0.01; I2 = %90) olduğu ancak HbA1c üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (37).

Polifenollerden ve lignanlardan zengin besinler (keten tohumu gibi) belirli hasta gruplarında kandaki insülin, glukoz, CRP ve HOMA-IR düzeylerinin azalmasında etkili olabilmektedir. Buna ek olarak, toplam flavonoid alımı ile T2DM görülme riski arasında negatif ilişki olduğu belirlenmiştir (38). Polifenol bakımından zengin zeytin ürünlerinin (yaprakları, ham özü ve sızma zeytinyağı), metabolik sendromun diyabetle ilişkili parametreleri üzerindeki etkilerinin olduğu da belirlenmiştir. Zeytinyağında bulunan polifenolik bileşiklerden olan hidroksitirozolün lipid profilini, glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını düzenlediği, oksidatif ve inflamatuvar süreçler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, üzüm ve üzümünden yapılmış ürünlerde bulunan resveratrol, glukozun hücre içine taşınmasını sağlamakta ve insülin sekresyonunu azaltmaktadır (39). Resveratrol takviyesinin diyabet parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında, sekiz hafta boyunca resveratrol takviyesi alan bireylerde insülin direncinin (SMD: -0.34; CI 95%: -0.64, 0.04; -0.01; I2=%70) ve HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin; SMD: -0.34; CI 95%: -1.22, 0.04; -0.01; I2=%90) düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (40). Ancak günde iki kez 1.5 g resveratrol alındığında reflü vb. bazı gastrointestinal yan etkiler olduğu bildirilmiştir (41).

Akdeniz diyetinin T2DM riskini azaltıcı özelliğini tek bir fonksiyonel besinle ilişkilendirmek mümkün değildir. Polifenollerin, özellikle belirli fonksiyonel besinlerdeki flavonoidlerin anti-

diyabetik etkisi umut vericidir. Bununla birlikte, T2DM'yi ve bunların komorbiditelerini önlemeye yönelik beslenme müdahaleleri, biyoyararlanıma ve metabolitlerin biyoaktivitesine odaklanarak daha fazla araştırmayı gerektirmektedir (42).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ciddi bir halk sağlığı sorunu olup dünya genelinde başlıca ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (43). KVH oluşumu birçok faktörden etkilense de inflamasyona neden olan lipidlerin ve lipoproteinlerin düzeyinin önemli rolünün olduğu bilinmektedir. Özellikle yüksek LDL-K düzeyleri ve düşük HDL-K düzeyleri hastalığın riskini arttırmaktadır. Bu nedenle, LDL-K düşürücü etkiye sahip fonksiyonel besin ve takviyelerinin uzun süreli olarak diyetle eklenmesi KVH riskini azaltabilmektedir (44, 45).

Amerika Kalp Birliği'nin (AHA) kanıta dayalı beslenme kılavuzu önerilerine göre, KVH'nin önlenmesi ve tedavi edilmesinde sebze, meyve, kurubaklagiller, sert kabuklu meyveler, tam tahıllar ve balık gibi besinler ile doymamış yağ asitleri (PUFA) ve tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) gibi besin öğelerinin tüketilmesini önermektedir (46). Antiinflamatuvar, antiaterojenik ve antioksidan özellikleri nedeniyle KVH'nin önlenmesinde HDL-K, en önemli moleküllerden biri olarak bilinmektedir (47). Bazı fonksiyonel besinlerin tüketimi ile bir yıl içerisinde bireylerin HDL-K düzeyi üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, sızma zeytinyağı (10 g/gün), sert kabuklu yemişler (30 g/gün), kurubaklagiller (25 g/gün), tam tahıl (25 g/gün) ve balık (25 g/gün) tüketiminin artışı ile KVH bakımından yüksek riskli bireylerde kolesterol ester transfer protein sentezini inhibe ederek HDL-K'nin normal düzeye indiği belirlenmiştir (48). Yapılan benzer araştırmalarda, bu besinlerde bulunan biyoaktif bileşiklerin kan lipidlerini, lipoproteinleri, kan basıncını azalttığı ve trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi sağlayarak vücudun antioksidan düzeyini arttırdığını saptanmıştır (49, 50).

Antioksidan bileşenleri içeren narın bileşiminde flavonoidler, yoğunlaştırılmış tanenler (proantosiyandinler) ve hidrolize edilebilir tanenler (ellagitanninler ve gallotanenler) gibi çeşitli fitokimyasallar bulunmaktadır.

Nar suyunun inflamasyon ve vasküler disfonksiyon üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla randomize kontrollü araştırmaları içeren meta-analiz çalışmasına göre, 8 hafta boyunca normal diyete 500 mL nar suyu takviyesinin plaseboya kıyasla hs-CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerini önemli düzeyde azalttığı belirlenmiştir (51).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, yaşa bağlı olarak gelişen ve yaşlılarda prevalansı yüksek olan bir hastalıktır. Tanı konulma sıklığı 65 yaşından önce oldukça düşük olup ilgili genlerde genetik mutasyonlara sahip olan bireylerin sadece %2-5'inde ortaya çıktığı görülmektedir. Genetik risk faktörlerinin beynimizin yaşla birlikte değişmesinin yalnızca üçte birinden sorumlu olabileceği belirtilmektedir (52). Genetik olmayan faktörlerin diğer üçte ikisinin ise yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Beyin, yüksek metabolik aktivitesi ve miyelin zarının lipidlerden oluşması nedeniyle oksidatif hasara karşı oldukça hassastır. Bu nedenle, antioksidan besinlerin nöral fonksiyon üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği belirlenmiştir (53-55).

Hipokampusün plastisitesini artırabilen, böylece öğrenme ve hafıza performansını destekleyen tanenler, antosiyaninler ve fenoller içeren meyve türlerinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. Ispanak ve brokoli gibi sebzelerde bulunan alfa lipoik asit, mitokondride enerji homeostazını korumakta ve bilişsel işlevleri geliştirmektedir. Her ikisi de antioksidanlar açısından zengin olan yeşil ve siyah çay, bu hastalığın belirgin özelliği olan amiloid plaklarının oluşumunu dolaylı olarak azalttığı belirlenen epigallokateşin gallat bileşenini içermektedir. B6 vitamini, B12 vitamini, kolin ve folik asit içeren yumurta, anne sütünden sonra en kaliteli protein kaynağı olarak bilinmekte ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir (56-58).

Nutrasötikler özellikle mitokondriyal hasara, oksidatif strese, amiloid ve Tau toksisitesine ile hücre apoptozuna karşı koruma sağladığı için nöroprotektif etki göstermektedir. Soğan, sarımsak, üzüm, biberiye, brokoli, ıspanak, zerdeçal, maydanozun antioksidan aktivitelere sahip olduğu ve Alzheimer hastalığı dahil birçok nörodejeneratif hastalığı önlediği bilinmektedir (59). Özellikle kurkumin Alzheimer hastalığının

tedavisinde yararlı etkileri olsa da çözünürlüğünün düşük ve oral biyoyararlanımın yetersiz olması nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır (15).

Yeni Koronavirüs Hastalığı

Tüm yaş gruplarında ölüme sebep olabilen yeni koronavirüs hastalığı (Covid-19), 2019'un son aylarından bu yana tüm dünyayı etkisi altına almıştır (60). Dünya genelinde fonksiyonel besinlere talebin artmasıyla bu ürünlerin Covid-19 ile ilişkisi de dikkat çeken bir konu haline almıştır. Fonksiyonel besinlerdeki etken maddelerin üretim sırasında etkilenmesi, üretim maliyetleri, düşük verimlilikleri ve biyoaktivite düzeylerindeki değişkenlikler önemli sorunlar olarak değerlendirilmektedir. Pahalı ilaç gruplarına ulaşamayan sosyoekonomik düzeyi düşük topluluklar arasında da fonksiyonel besinler Covid-19 sürecinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bunun yanında sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde yaşam tarzı değişkenlikleri sağlık üzerinde olumlu etkisi olan besinlere ilgiyi arttırmıştır (61).

İmmün sistemin baskılandığı durumlar tüm viral hastalıklarda olduğu gibi Covid-19 için de ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bu durumlarda antiviral etkili, immün sistemini güçlendirici ve solunumu rahatlatıcı besin alımının, Covid-19 hastalığına yakalanma riskini azaltacağı ya da iyileşmesine katkı sağlayacağı hatta diğer viral enfeksiyonlara karşı da koruma sağlayabileceği belirtilmektedir. Covid-19 gibi ribonükleik asit (RNA) virüslerine karşı önemli antiviral özellikler gösteren biyoaktif bileşikler içeren, immün sistemi olumlu etkileyen özelliklere sahip bazı besinler olduğu bilinmektedir. Fonksiyonel besinler, özellikle aşılar ve antiviral etkili maddelerinin kullanımları onaylanana kadar Covid-19'a karşı alternatif tamamlayıcı çözümlerden biri olarak kullanılmaktadır (62).

Çörekotu (*Nigella Sativa*) bileşenleri, özellikle timokinon, hümoral immün sistemi olumlu etkileyerek ve erken viral inhibisyona yol açan sitokinlerin ekspresyonunu uyararak etki göstermektedir (63). Timokinon analoglarının (klorokin ve hidroksiklorokin) Covid-19 tedavi sürecinde etkili terapötik ilaçlar olabileceği bildirilmiştir (64). Covid-19 benzeri RNA virüslerine karşı etkili biyoaktif bileşiklere sahip olan sarımsak, viral enfeksiyonların etkisini azaltmada önemli bir besin olarak düşünülebilir (65).

Tarçında bulunan biyoaktif maddelerin (sinnamaldehit, sinnamik asit, sinnamil alkol, kumarin ve öjenol) RNA virüslerine karşı replikasyonu önleyerek etkili olabileceği belirtilmiştir (66). Gelişmiş bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun, immün sistemle ilişkili olarak yaşlı ve yüksek riskli kişilerde Covid-19'u önlemede önemli bir rolü olduğu ve bunun da yoğurt gibi probiyotik besinlerle sağlanabileceği belirtilmiştir (1). Bunlara ek olarak, daha önce birçok virüse karşı etkisinin olduğu karabiber, Moringaoleifera (moringa çayı), mantar (Daedaleopsis confragosa, Ischnoderma bezoinum) ve sipiruluna gibi bitkiler ile A, B6, B9, B12, D ve C vitamini immün sistemi destekleyerek Covid-19'la mücadeleyi kolaylaştıracağı belirtilmektedir (62).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kronik hastalıkları önlenmesi, tedavi edilmesi ve izleminde bireyselleştirilmiş ve ulusal düzeyde geliştirilen sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliğine ilişkin öneriler önemli rol oynamaktadır. Bazı besinleri aşırı düzeyde tüketmek önemli kronik hastalıklara yol açarken, bazılarını da yeterli miktarda tüketmek koruyucu ve iyileştirici etki göstermektedir. Ancak yaşam tarzı değişikliklerine uyku kalitesinin yetersiz olması, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörlerin olumsuz etkisinin olduğu da bilinmektedir.

Fonksiyonel besinlerin bileşiminde yer alan biyoaktif öğelerin hastalığın gelişimine ya da tedavi sürecine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Ancak hastalıklar birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıktığı için fonksiyonel besinlerin her koşulda tek başına ilacın yerini alması uygun olmamaktadır. Beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı gibi faktörlerini farmasötik tedaviye tercih etmek yetersiz kalmakta hatta tehlikeli ve ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir.

Sonuç olarak, geleneksel ve alternatif tıp yöntemleriyle kronik hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için çok bileşeni içeren klinik, davranışsal ve eğitimsel yaklaşımı geliştirmek gerekmektedir. Buna ek olarak, bu yaklaşımın uygulanması ve ilaç-fonksiyonel besin ögesi etkileşimi riskini en aza indirmek için daha fazla bilimsel araştırmanın yapılması gerekmektedir. Bu yöntemin kullanılmasında toplumdaki uygulanabilirlik düzeyi ve kültürel özellikler de göz önünde bulundurulmalıdır. Fonksiyonel

besinlere ilişkin bilimsel bulguların yorumlanması ve sonuçların bireylere ulaştırılmasının bu alanda öğrenim gören sağlık çalışanları tarafından yapılması hem bireysel hem de toplum sağlığının korunması için önem taşımaktadır.

Conflict of interest/Çıkar çatışması: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018.
2. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council of 12 June 2013 on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control and repealing Council Directive 92/52/EEC, Commission Directives 96/8/EC, 1999/21/EC, 2006/125/EC and 2006/141/EC, Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council and Commission Regulations (EC) No 41/2009 and (EC) No 953/2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32013R0609>. 2017. Erişim: <https://eur-lex.europa.eu>. Erişim tarihi: 02.03.2021
3. Domínguez Díaz L, Fernández-Ruiz V, Cámara M. The frontier between nutrition and pharma: The international regulatory framework of functional foods, food supplements and nutraceuticals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(10):1738-46.
4. Adefegha SA. Functional Foods and Nutraceuticals as Dietary Intervention in Chronic Diseases; Novel Perspectives for Health Promotion and Disease Prevention. *J Diet Suppl.* 2018;15(6):977-1009.
5. Crowe KM, Francis C. Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(8):1096-103.
6. Office of the European Union. Functional foods 2010. Erişim: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/238407ee-0301-4309-9fac-e180e33a3f89>. Erişim tarihi: 10.02.2021.
7. Yamada K, Sato-Mito N, Nagata J, Umegaki K. Health claim evidence requirements in Japan. *J Nutr.* 2008;138(6):1192s-8s.

8. International Life Sciences Institute. Perspectives on ILSI's international activities on functional foods. May 2009.
9. Shimizu M, Hachimura S. Gut as a target for functional food. *Trends in Food Science & Technology*. 2011;22(12):646-50.
10. Ross S. Functional foods: the Food and Drug Administration perspective. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6 Suppl):1735S-8S; discussion 9S-42S.
11. Boyer J, Liu RH. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutr J*. 2004;3:5.
12. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Food Labeling Guide 2013. Erişim: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-food-labeling-guide>. Erişim tarihi: 20.03.2021.
13. Gökırmaklı Ç ÜB, Güzel-Seydim ZB. A new insight of the functional food concept: Postbiotics. *Gıda*. 2021;46(4):872-82.
14. Arslan Y. Fonksiyonel gıdalara yönelik güvenin satın alma isteği üzerindeki etkisi: Genel sağlık ilgileniminin düzenleyici rolü. *Business and Economics Research Journal*. 2020;11(1):279-91.
15. Helal NA, Eassa HA, Amer AM, Eltokhy MA, Edafiohgo I, Nounou MI. Nutraceuticals' Novel Formulations: The Good, the Bad, the Unknown and Patents Involved. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2019;13(2):105-56.
16. Institute of Food Technologists. Functional foods: Opportunities and challenges. March 2005. Erişim: http://www.ift.org/Knowledge-Center/Read-IFTpublications/ScienceReports/ExpertReports/w/media/Knowledge%20Center/Science%20Reports/Expert%20Reports/Functional%20Foods/Functionalfoods_expertreport_full.pdf. Erişim tarihi: 15.02.2021.
17. Henry CJ. Functional foods. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(7):657-9.
18. Ohama H, Ikeda H, Moriyama H. Health foods and foods with health claims in Japan. *Toxicology*. 2006;221(1):95-111.
19. Helkar PB, Sahoo A, Patil N. Review: Food industry by-products used as a functional food ingredients. *International Journal of Waste Resources*. 2016;6(3):1-6.
20. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V. Citrus as functional foods. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2010;8:173-84.
21. Özkaya ŞÖ. Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Besinler. *Journal of Health Sciences*. 2021;1(1):62-8.
22. Gul K, Singh AK, Jabeen R. Nutraceuticals and Functional Foods: The Foods for the Future World. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(16):2617-27.
23. Granato D, Barba FJ, Bursać Kovačević D, Lorenzo JM, Cruz AG, Putnik P. Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020;11:93-118.
24. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
25. Matsuda M, Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014;19(2):75-88.
26. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):378-400.
27. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. A natural solution for obesity: bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review. *Nutr Neurosci*. 2015;18(2):49-65.
28. Boccellino M, D'Angelo S. Anti-Obesity Effects of Polyphenol Intake: Current Status and Future Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16).
29. Konstantinidi M, Koutelidakis AE. Functional Foods and Bioactive Compounds: A Review of Its Possible Role on Weight Management and Obesity's Metabolic Consequences. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3).
30. Saraf-Bank S, Ahmadi A, Paknahad Z, Maracy M, Nourian M. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(5):414-22.

31. World Health Organization. Global Report on Diabetes 2016. Erişim: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>. Erişim tarihi: 18.03.2021.
32. Fleming, G. A., Petrie, J. R., Bergenstal, R. M., Holl, R. W., Peters, A. L., & Heinemann, L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*, 2020;43(1): 250-260.
33. Vasto S, Barera A, Rizzo C, Di Carlo M, Caruso C, Panotopoulos G. Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(5):735-8.
34. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean diet and diabetes: prevention and treatment. *Nutrients*. 2014;6(4):1406-23.
35. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10.
36. Alkhatib A, Tsang C, Tiss A, Baborun T, Arefanian H, Barake R, et al. Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management. *Nutrients*. 2017;9(12).
37. Delpino FM, Figueiredo LM, da Silva BGC, da Silva TG, Mintem GC, Bielemann RM, et al. Omega-3 supplementation and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;1-14.
38. Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Oxid Med Cell Longev*. 2017:6723931.
39. Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commane DM. Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2017;22(7).
40. Delpino FM, Figueiredo LM. Resveratrol supplementation and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;1-16.
41. Pollack RM, Barzilai N, Anghel V, Kulkarni AS, Golden A, O'Broin P, et al. Resveratrol Improves Vascular Function and Mitochondrial Number but Not Glucose Metabolism in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(12):1703-9.
42. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007.
43. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
44. Baumgartner S, Bruckert E, Gallo A, Plat J. The position of functional foods and supplements with a serum LDL-C lowering effect in the spectrum ranging from universal to care-related CVD risk management. *Atherosclerosis*. 2020;311:116-23.
45. Visioli F, Poli A. Prevention and Treatment of Atherosclerosis: The Use of Nutraceuticals and Functional Foods. *Handb Exp Pharmacol*. 2019.
46. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
47. Luna-Castillo KP, Lin S, Muñoz-Valle JF, Vizmanos B, López-Quintero A, Márquez-Sandoval F. Functional Food and Bioactive Compounds on the Modulation of the Functionality of HDL-C: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(4).
48. Hernández Á, Sanllorente A, Castañer O, Martínez-González M, Ros E, Pintó X, et al. Increased Consumption of Virgin Olive Oil, Nuts, Legumes, Whole Grains, and Fish Promotes HDL Functions in Humans. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(6):e1800847.
49. Pastor-Villaescusa B, Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Gil A. A Systematic Review of the Efficacy of Bioactive Compounds in Cardiovascular Disease: Carbohydrates, Active Lipids and Nitrogen Compounds. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):168-81.

50. Bawa SH, HA, Myszkowska-Rygiak J, Gajewska D, Webb M. The Role of Selected Bioactive Compounds in Teas, Spices, Cocoa and Coffee in Body Weight Control. *Polish Journal of Applied Sciences*. 2015;1:56-66.
51. Wang P, Zhang Q, Hou H, Liu Z, Wang L, Rasekhamgham R, et al. The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review. *Complement Ther Med*. 2020;49:102358.
52. Cole JH, Marioni RE, Harris SE, Deary IJ. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. *Mol Psychiatry*. 2019;24(2):266-81.
53. Teleanu RI, Chircov C, Grumezescu AM, Volceanov A, Teleanu DM. Antioxidant Therapies for Neuroprotection-A Review. *J Clin Med*. 2019;8(10).
54. Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2105607.
55. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019;24(8).
56. Cascella M, Bimonte S, Muzio MR, Schiavone V, Cuomo A. The efficacy of Epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:36.
57. Colizzi C. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5:184-96.
58. Moretti R, Peinkhofer C. B Vitamins and Fatty Acids: What Do They Share with Small Vessel Disease-Related Dementia? *Int J Mol Sci*. 2019;20(22).
59. Dutta S, Ali KM, Dash SK, Giri B. Role of nutraceuticals on health promotion and disease prevention: A review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018;8(4):42-7.
60. Ahmad T, Khan M, Haroon, Musa TH, Nasir S, Hui J, et al. COVID-19: Zoonotic aspects. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101607.
61. Tadesse SA, Emire SA. Production and processing of antioxidant bioactive peptides: A driving force for the functional food market. *Heliyon*. 2020;6(8):e04765.
62. Rahman MM, Mosaddik A, Alam AK. Traditional foods with their constituent's antiviral and immune system modulating properties. *Heliyon*. 2021;7(1):e05957.
63. Yimer EM, Tuem KB, Karim A, Ur-Rehman N, Anwar F. *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:1528635.
64. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949.
65. Anywar G, Kakudidi E, Byamukama R, Mukonzo J, Schubert A, Oryem-Origa H. Data on medicinal plants used by herbalists for boosting immunity in people living with HIV/AIDS in Uganda. *Data Brief*. 2020;29:105097.
66. Mishra S, Pandey A, Manvati S. Coumarin: An emerging antiviral agent. *Heliyon*. 2020;6(1):e03217.