

Fonksiyonel Gıda İngrediyenti Olarak Probiyotikler ve Yasal Düzenlemeler için Japonya Modeli

Oğuz GÜRSOY(*), Özer KINIK(*)

(*) Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, Bornova, İzmir.

ÖZET

Fonksiyonel gıdalar en basit şekilde temel beslenmenin yanında sağlığa yarar sağlayabilen gıdalar olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel gıdalar içerisinde kritik bir öneme sahip olan fonksiyonel süt ürünlerin 1999 yılı itibariyle Avrupa'da 1.35 milyar dolarlık bir pazara sahip olduğu bildirilmektedir. Söz konusu fonksiyonel süt ürünlerinin oldukça önemli bir kısmını probiyotik ürünler oluşturmakta, bu ürünlerin gıda endüstrisi tarafından pazara sunulmasında da çoğunlukla fermente süt ürünleri kullanılmaktadır. Halen yasal olarak farklı uygulama ve tanımların yapıldığı sektörde, ilk model olan Japonya oldukça önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu makalede probiyotikler oldukça yeni literatür bilgileri ışığında geniş bir perspektiften değerlendirilmiş ve yasal düzenlemeler ve etiketleme için bir temel olması bakımından Japonya modeli açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel gıda, probiyotik, fermente süt ürünleri, yasal düzenlemeler

SUMMARY

Probiotics as Functional Food Ingredients and the Japan Model for Legal Arrangements

Functional foods are defined as "Foods that may provide health benefits beyond basic nutrition". Functional dairy products are the key product sector accounting for sales of around 1.35 billion US\$ in 1999 in Europe. Probiotic dairy products are constituted an important part of functional dairy foods. In order to bring probiotics to the consumer, the food industry has been mostly using fermented dairy products. In functional foods sector that included different legal definitions and applications, Japan is first model and has important developments. This review will focus on evaluation of probiotics from a wide perspective by using new literature data, and discussion of Japan model for legal arrangements and labeling.

Key Words: Functional food, probiotic, fermented milk products, legal arrangements

kesinde kabul görmüşlerdir (1, 2, 3, 4). Fonksiyonel gıdalar ilk olarak kalsiyum ve bazı vitamin benzeri bileşiklerin sağlık üzerine yararları nedeniyle gıdalara ilavesi sonucu ortaya çıkmıştır. Daha sonraki yıllarda, bağırsak florası üzerinde pozitif etkileri olan ve çoğunlukla da probiyotikleri kapsayan katkıların gıdalara ilavesi kavramı ortaya atılmıştır (2, 5).

Fermente süt ürünleri bir çok ülkede günlük diyetin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Söz konusu ürünler ilk olarak sütün uzun süre muhafaza edilmesi ve istenilen duyuşal özellikler kazandırılması amacıyla ortaya çıkmıştır. Sütün mikrobiyal starter kültürleri tarafından fermente edilmesi sonucu ürünün raf ömrünü arttıran laktik asit oluşmakta ayrıca ürün cinsine bağlı olarak istenilen duyuşal özellikler ve yapı kazandırılmaktadır (6). Bu bağlamda, fonksiyonel gıdalar alanında çeşitliliğin artması ile probiyotik bakterilerin ürünlerin besleyici ve sağlığı destekleyici

özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla fermente süt ürünlerine ilavesi üzerine olan araştırma ilgisi süratle artmıştır.

"Probiyotik" terimi ilk olarak 1965 yılında protozoonlar tarafından üretilen ve ortamdaki diğer mikroorganizmaların gelişmesini teşvik eden maddeler dikkate alınarak Lilly ve Stillwell tarafından ortaya atılmıştır (7). Yine ilk kez hayvan büyümesini destekleyici yem katkısı olarak 1970'li yıllarda kullanılmışlar ve "hayvanların intestinal mikrobiyal dengeyi geliştirerek yararlı olan canlı mikrobiyal yem katkıları" olarak tanımlanmışlardır (8). Sonraki yıllarda bu tanım "insan yada hayvanlara sağladığı yararlı etkiler dikkate alınarak onların sindirim mikrofloralarının özelliklerini geliştiren tek yada karışık canlı mikroorganizma kültürleri" olarak yeniden düzenlenmiştir (8). Bir probiyotik en basit şekilde "sağlık için yararlı canlı bir mikrobiyal gıda ingrediyenti" olarak tanımlanabilir (9, 10, 11). Pro-

biyotiklerin bir çoğu patojen olmayan mikroorganizmalar olup laktobasiller, bifidobakteriler ve enterokoklar gibi insan sindirim sisteminde doğal olarak bulunmaktadır (10, 12). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile bazı probiyotik mikroorganizmaların (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* gibi) olası potansiyel patojeniteleri tespit edilmiş ve ürün uygulamalarında kullanılacak probiyotik mikroorganizmaların bu açıdan titizlikle değerlendirilmeleri gerekliliğine dikkat çekilmiştir (13).

Probiyotik bakterilerin insan sağlığı ve beslenmesi açısından oldukça önemli terapötik ve diyetetik özellikleri olduğu bilinmektedir. Probiyotik mikroorganizmaların kabul edilen yararlı etkileri ve potansiyel yararları ile bu yararlar için muhtemel etki mekanizmaları Tablo 1'deki gibi özetlenebilir (14- 24).

GENEL ÖZELLİKLER ve PROBİYOTİK AKTİVİTE MEKANİZMALARI

Genel Özellikler

Tablo 1. Probiyotik bakterilerin etkileri ve muhtemel mekanizmalar

Sağlığa Yararlı Etki	Muhtemel Etki Mekanizması
Laktozun sindirimine yardım etme	-İnce bağırsakta laktoz üzerine bakteriyel laktazın etkisi
Enterik patojenlere direnç katkısı	-Antikor üretiminde artış -Sistemik immün etkisi -Kolonizasyon direnci -İntestinal şartlarda patojenler için olumsuz değişim (pH, bakteriyosin ve kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumu vb.)
Kolon kanserini önleme	-Antimutajenik aktivite -Bağırsakta kolonize olmuş mikroorganizmaların kanserojen maddelerin ön bileşiklerini oluşturan enzimatik aktivitelerinde değişim -İmmün sistemin stimülasyonu -Safra tuzu konsantrasyonu üzerine etki
İnce bağırsakta aşırı bakteri üremesinin(overgrowth) önlenmesi	-Antibakteriyel özellikler -Toksik metabolit üretiminin azalması
Diyare ve kabızlığın önlenmesi ve tedavisi	-İmmün sistemin stimülasyonu -Yarışmalı kolonizasyon -Antibakteriyel özellikler -Bağırsak materyalinin daha hızlı ilerlemesini sağlama -Toksin ve toksin reseptörlerinin hidrolizi
İmmün sistemin düzenlenmesi	-İnfeksiyon ve tümörlere karşı normal ve antijen spesifik savunmadaki güçlenme -Spesifik immünitede artış -Düşük molekül ağırlıklı peptitlerin serbest hale geçmesiyle immün sistemin tetiklenmesi -Th1/Th2 hücrelerinin düzenlenmesi, Sitokin üretimi
Kan lipitlerinin azaltılması ve kalp hastalıklarının önlenmesinde yararlı etki	-Bakteriyel hücreler tarafından kolesterolün asimilasyonu -Safra tuzu hidrolaz enziminin aktivitesinde değişim -Antioksidatif etki
Antihipertansiyon etki	-Süt proteinleri üzerinde bakteriyel peptidaz aktivitesi ile antihipertansiyon peptitlerinin oluşumu -Bakteriyel hücre duvarı bileşenlerinin ACE inhibitörü gibi etkisi
Ürogenital infeksiyonların önlenmesi	-Ürinal ve vajinal sistem hücrelerine tutunma -Yarışmalı yaşam ile patojenlerin uzaklaştırılması -İnhibitör üretimi (H ₂ O ₂ , biyosülfektanlar gibi)
Helicobacter pylori infeksiyonu'nun önlenmesi ve tedavisine katkı	-Yarışmalı kolonizasyon
Allerjinin önlenmesinde katkı	-Kan akışında antijen translokasyonunun engellenmesi
Hepatik ensefalopati'nin önlenmesinde yararlı etkiler	-Üreaz üreten bağırsak hücrelerinin inhibisyonu yada -Yarışmalı yaşam ile patojenlerin uzaklaştırılması
Göğüs kanserini önlemede yararlı etkiler	-Fermente süt ürünlerinde konjuge linoleik asit (CLA) oluşumunu teşvik etme
Bağırsak histolojisinin gelişimine katkı	-Prüvik asit ve -Poliavimlerle

Arzu edilen sağlık etkilerinin oluşturulması amacıyla seçilen probiyotiklerin sahip olması gereken bir takım temel özellikler bulunmaktadır. Bunlar genel olarak; kolonizasyon direncinin (bağırsak florasının normalde koruyucu etkisi) desteklenmesi, birey sağlığı ile ilgili metabolik aktivitelerin olumlu yönde etkilenmesi ve birey immün sisteminin stimülasyonu şeklinde sıralanabilir. Sıralanan bu özelliklerden son ikisi kalın bağırsak karsinogenleri ve mutajenlerinin azaltılması, tümör oluşumunun engellenmesi, kolesterol düşürücü etki, laktoz sindiriminin artması, kabızlığın giderilmesi ve gastrointestinal hareketlilik gibi bir çok olumlu etkiyi kapsamaktadır (25). Bu genel özelliklerin yanında probiyotiklerin ağız, mide, ince bağırsak ve kalın bağırsak geçitlerinde yaşamaya devam edebilme kabiliyetleri en önemli özelliklerinden birisi olarak sıralanabilir. Bununla ilgili olarak probiyotik türler aside (mide ve safra asitleri) dayanıklı olmalı ve mide koşullarında stabil olabilmelidirler. Yine probiyotik türlerin bağırsak şartlarında büyüme ve bağırsak mukoza hücrelerinin reseptörlerine bağlanabilme yeteneğinde de olmaları gerekmektedir. Etkili probiyotiklerin sahip olması gereken bazı özellikler Tablo 2’de verilmiştir (14, 19, 24, 26).

Tablo 1. Probiyotik bakterilerin etkileri ve muhtemel mekanizmalar
■ Asit stabilitesi
■ Safra stabilitesi
■ İnsan orijinli olma
■ İnsan bağırsak hücrelerinin reseptörlerine bağlanabilme
■ İnsan bağırsak sisteminde kolonizasyon
■ Antimikrobiyal madde üretimi
■ Patojen bakterilere karşı antagonizma
■ Kanser oluşumunu teşvik eden bakterilere karşı antagonizma
■ Canlılarda büyümeyi teşvik etme ve geliştirme
■ İnsan kullanımında güvenilirlik (patojenite göstermeme)
■ Teknolojik proseslere direnç
■ İmmün sistemi stimüle etme, immün cevabını düzenleme
■ Önemli metabolik aktivitelere sahip olma (vitamin sentezleme, disakkaridaz ve laktaz aktivitesi, kolesterol asimilasyonu gibi)

Probiyotik Aktivite Mekanizmaları

Bilindiği gibi bağırsak florasının normalde koruyucu etkisi “kolonizasyon direnci” olarak tanımlanmakta-

dır. Kolonizasyon direncinin artışı ve/veya patojenlere karşı direkt inhibitör etkileri nedeniyle probiyotiklerin gastroenterit ve diğer bazı intestinal infeksiyonların engellenmesi yada şiddetinin azaltılmasındaki olası etkileri son derece önem taşımaktadır (11). Probiyotik türler in vitro ve in vivo koşullarda patojen bakterileri farklı etki mekanizmaları ile inhibe edebilmektedirler. Bu mekanizmalar; direkt olarak inhibitör bileşiklerin üretimi (bakteriyosinler gibi), kısa zincirli yağ asitleri üretimi yoluyla luminal pH’nın azaltılması (burada kısa zincirli yağ asitleri mevcut patojenler üzerine direkt olarak da etki edebilirler), besin öğeleri ve bağırsak duvarındaki bölgelere tutunma için yarışma, immün cevabın modülasyonu ve kolonosit genlerin çoğaltılması ile ortama aktarılmasının düzenlenmesi gibi olası etkileri içermektedir (11). Bunun yanında Tablo 1’den görülebileceği gibi fermantasyon sırasında oluşan bazı fonksiyonel bileşikler de probiyotik etki mekanizmalarının açıklanmasında oldukça önem taşımaktadır. Örneğin *Lactobacillus helveticus* CP790’ın probiyotik kültür olarak kullanıldığı fonksiyonel bir Japon gıdasında fermantasyon sırasında kazeinin parçalanmasıyla en az iki antihipertansif tripeptit oluştuğu ve bu peptitlerin insanlarda yüksek tansiyonun engellenmesinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (18). Özellikle gelişmekte olan ve immün fonksiyonları tam olarak düzenlenmemiş bireylerde, immün sistem fonksiyonlarının stimüle edilmesi amacıyla probiyotiklerin kullanılması ile ilgili olarak yapılan klinik besleme çalışmalarında; viral infeksiyonlar, alerjik hastalıklar ve kolit ile ilgili pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* and *L. paracasei* probiyotik bakterilerini içeren taze probiyotik peynirin bağırsak mukozasındaki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, probiyotik peynirle beslenen kişilerin bağırsak mukozasındaki IgA üreten hücre sayısında önemli artışlar belirlenmiştir (27). Bu bağlamda probiyotiklerle mukoza hücreleri arasındaki ilişkilerin tam olarak aydınlatılması için ileri moleküler tekniklerin kullanımıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (11). Bunun dışında, bazı probiyotiklerin bağırsaklarda yarattıkları fizyolojik ve immunolojik faydalar in vivo ve in vitro çalışmalarla ispatlanmasına rağmen, bazı spesifik hastalıklarda probiyotik etkilerin onaylanması için hala çok sayıda klinik çalışmanın

yapılması gerekmektedir. Burada adı geçen probiyotik aktivitelerin türe spesifik olabileceği ve bu aktivitelerin birçok faktör tarafından etkilenebileceği unutulmamalıdır.

Probiyotik Etki için Tüketim Seviyesi

Bilindiği gibi probiyotikler belirli seviyelerde ve sürelerde yukarıda açıklanan sağlık etkilerini meydana getirebilmektedirler. Dolayısıyla probiyotiklerinin etkili olabileceği tüketim seviyelerinin tanımlanması gerekmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmaların çoğunda probiyotik ürünler içerdikleri canlı bakteri sayısı baz alınarak sınıflandırılmışlardır. Ancak hala fizyolojik bir etkinin oluşabilmesi için gerekli probiyotik tüketim seviyesi hakkında çok fazla bilgi mevcut değildir ve araştırmacılar arasında da tam bir görüş birliği bulunmamaktadır (18). Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda, laktobasil içeren probiyotiklerin tüketiminin ardından dışkıının gramında 10^6 - 10^8 spesifik probiyotik laktobasil olduğunda iyileşmenin sağlandığı görülmüştür. Bifidobakterilerin probiyotik etkilerini gösterebilmeleri için gerekli minimum tüketim dozları konusundaki öneriler oldukça değişkendir. Bu konuda çeşitli araştırmacılar tarafından 10^6 , 10^7 ve 10^8 cfu/g değerleri önerilmektedir (3, 19, 20, 28, 29). Genel olarak gıda endüstrisindeki *Lactobacillus acidophilus*, bifidobakteriler ve diğer probiyotik mikroorganizmaların uygulamaları için 106 cfu/g seviyesi önerilmektedir. Bifidobakteriler için önerilen günlük minimum tüketim dozu 10^8 - 10^9 canlı hücre, yada bir başka ifadeyle 10^6 - 10^7 canlı hücre/g bakteri içeren bir üründen en az 100 g tüketilmesidir (6). Yine probiyotiklerin fonksiyonallitesi için ince bağırsakta günlük olarak en az 10^8 - 10^9 canlı bakteri bulunması gerektiği düşünülmektedir. Bu bilginin doğruluğu durumunda gerçek toplam günlük doz 10^9 - 10^{10} canlı probiyotik bakteri olmalıdır. Ancak yapılan bir model çalışmada, gastrointestinal sistemde toplam probiyotik bakteriden %10-40'nın canlılığını sürdürdüğü dikkate alınır (18), toplam tüketim dozu, gastrointestinal sistemdeki canlılık seviyesi, dışkıdaki canlı probiyotik sayısı gibi faktörlerin çok yönlü ve ayrıntılı bir şekilde çalışılması gerekliliği halen devam etmektedir.

Probiyotiklere Biyoteknolojik Açıdan Bakış

Probiyotiklerin tüketicilere sunulmasında araç olarak

kullanılan en popüler gıda grubu süt ve süt ürünleridir. Bu durum fermente süt ürünlerinin on bin yıldan daha fazla bir süredir insan kültürel mirasının bir parçası olmasına bağlanabilir (24). Günümüze kadar probiyotiklerin taşıyıcısı olarak en fazla dikkati çeken gıdalar; yoğurt ve fermente sütler iken (30), son yıllarda Cheddar, Gardiner, Gouda, Cottage, Crescenza peyniri, beyaz peynir, yoğurt dondurması ve dondurma gibi ürünlerin de probiyotik mikroorganizma kültürlerinin taşıyıcısı olarak kullanılıp kullanılmayacakları konusunda çalışmalar yapılmakta ve genellikle de olumlu sonuçlar alınmaktadır (29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

Probiyotiklerin ürün uygulamaları için süt ürünleri iki temel kategoride incelenebilir (24):

1. Su yada peyniraltı suyu uzaklaştırılmadan tüketilen fermente süt ürünleri (yoğurt, fermente süt, ekşi krema vb.)

2. Suyun yada peyniraltı suyunun uzaklaştırılması yoluyla kazein ve diğer süt kurumaddesi bileşenlerinde zenginleşen fermente süt ürünleri (bütün peynir tipleri)

Ürün uygulamalarında probiyotik mikroorganizmalar, fermentasyon prosesini başlatıcı rol oynayabildikleri gibi, fermentasyon sonrasında da ürünlere ilave edilebilirler. Bu uygulamaların en güzel iki örneği, sırasıyla probiyotik bakterilerle üretilen yoğurt ve probiyotik mayalarla üretilen yoğurtlardır (39).

Fermente süt ürünlerinin üretimi sırasında, probiyotik özellikleri yapılan çalışmalarla kanıtlanmış kültürlerin kullanımında, eğer ilave edilen kültürler ürünün üretimi ve olgunlaşması boyunca canlılıklarını sürdürebiliyorlarsa ve kültürler ürünün kompozisyonu, tekstürü ve duyu özellikleri üzerine olumsuz etki etmiyorlarsa, bu durumda fonksiyonel bir gıdanın üretilmiş olduğundan söz edilebilir (3). Probiyotiklerin etkinliği doza bağlı olduğundan satışa sunulacak üründeki canlı probiyotik mikroorganizma sayısı ayrıca özel önem gerektiren kritik bir noktadır. Probiyotik türler gıdanın depolama yada olgunlaşma periyodu boyunca canlılıklarını sürdürmelidirler. Konu ile ilgili yapılan birçok araştırmanın sonucu probiyotiklerin ürün içerisindeki sayılarının söz konusu sürelerde azalabildiğini göstermektedir. Örneğin yapılan çalışmalarda Cottage peyniri ve salamu-

ra beyaz peynirin üretiminde kullanılan *Bifidobacterium infantis* ve *Bifidobacterium bifidum*'un canlılıklarını yüksek seviyede sürdüremedikleri belirlenmiştir (34, 35). Cottage peynirinde *B. infantis* depolamanın 1. gününden sonra peynirde yaklaşık 10^7 cfu/g seviyelerine ulaşmış fakat 4°C ' de 15 gün depolamadan sonra bu sayıda önemli azalmalar meydana gelmiştir. Yine *B. bifidum*'un salamura beyaz peynirin olgunlaşması boyunca *B. adolescentis*'e göre daha yüksek sayılarda canlılığını sürdürdüğü görülmüş, olgunlaşmanın 60. gününde mikroorganizma sayısının 5.5×10^5 cfu/g olduğu belirlenmiştir. Daigle ve ark (40) 12 hafta depolamadan sonra Cheddar tipi peynirde *Bifidobacterium infantis*'in canlı hücre sayısının yaklaşık %75 azaldığını bildirmiştir. Yine Brearty ve ark (41) tarafından yapılan çalışmada iki farklı Cheddar peyniri üretilmiştir. Peynir sütüne başlangıçta 9.9×10^7 cfu/ml *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ve 9.2×10^6 cfu/ml *Bifidobacterium longum* BB536 ilave edilmiştir. *Bifidobacterium lactis* Bb-12'in peynirde yüksek seviyelerde canlılığını sürdürmesine karşın ($\geq 10^8$ cfu/g), 6 ay olgunlaştırma sonunda *Bifidobacterium longum* BB536'nın 10^5 cfu/g seviyelerine düştüğü görülmüştür.

Fonksiyonel gıdaların üretiminde kullanılan probiyotik mikroorganizmaların tüketiciler üzerindeki olumlu sağlık etkilerinin yanısıra, mamüllerin üretim teknolojileri sırasında ürün özelliklerini değiştirmemesi önem kazanmakta, hatta sağlayabileceği teknolojik ve ekonomik yararlar nedeniyle probiyotik mikroorganizmaların daha popüler bir şekilde kullanılmalarını desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda bazı probiyotik mikroorganizma suşlarını destek starter olarak içeren peynirlerde yüksek sayıda probiyotik mikroorganizma bulunmasının aroma ve lezzeti olumlu etkilediği, olgunlaşma süresini kısaltabileceği bunun da ekonomik avantajları olduğu belirtilmektedir (38).

Yasal Düzenlemeler

Fonksiyonel gıdalar ile ilgili yasal düzenleme ve ürünlerin etiketlenmesine ilişkin hususlar her şeyden önce iki önemli konu üzerine odaklanmıştır (18):

1. Ürün etiketlenmesinde ve dağıtımında güvenlik ve garanti (ürünün sağlıkla ilgili hususları bildirildiğinde, bunlar tüketiciyi yanlış yönlendirmemelidir.),

2. Sağlık ile ilgili olası iddialarının düzenlenmesi.

Genel olarak, bir sağlık iddiası (gıdanın tüketilmesiyle oluşabilecek spesifik bir yarar yada zarar) gıdaların etiketlenmesinde, reklamlarında ve dağıtımlarında dolaysız yada dolaylı olarak ortaya konabilir. Sağlık ile ilgili bu iddialar daha ileri bir yaklaşım ile iki farklı alt grupta incelenebilir (18).

1. Genel bir sağlık iddiası: Genel olarak bilimsel literatürdeki kanıtlardan ve/veya ulusal yada uluslararası sağlık kurumlarının önerilerinden kabul edilmiş bilgileri içerir.

2. Yeni bir sağlık iddiası: Mevcut yada yeni geliştirilen gıdalarda yapılan bilimsel çalışmalardan elde edilen bilimsel kanıtları içerir.

Bu noktada dünyanın bir çok farklı bölgesinde aktif tartışma konusu olan "bir sağlık iddiasının kanıtlanması için ne gereklidir?" sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu husus Tablo 3'deki veriler göz önüne alınarak değerlendirilebilir (18):

Tablo 3. Bir sağlık iddiasının kanıtlanması için gereklilikler

☛ Kanıtların bütünlüğü (sağlık iddiasını destekleyen yeni yada çok yakın tarihli kanıtlar değil)
☛ İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar yada bunların kanıtları (yeni yada çok yakın tarihli biyokimyasal hücresel yada hayvan çalışmaları değil)
☛ Metodolojik olarak kusursuz yürütülen ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar

Bununla beraber, doğrulanan sağlık iddialarının kanıtlanması için gerekliliklerinin net olarak açıklanması ve iddiaların kuvvetlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca iddialar (önceden bilimsel doğruluk kanıtlanmışsa); ilgili gıda, fonksiyonel özellik ve insan sağlığı arasındaki ilişki tiplerinin açıkça ve daha direkt olarak anlatılabilmesine imkan vermelidir. Bu ise; tüketicilerin yanlış yönlendirilmesinin önlenmesi, kanıtlanamamış ve yanlış sağlık iddialarının kullanımının engellenmesini ve sağlık iddiaları ile tıbbi olarak kanıtlanmış bilimsel iddialar arasındaki farkın netleştirilmesini amaçlamaktadır. Özellikle Japonya'da ve daha sonra da Amerika'da fonksiyonel gıda biliminin ve bu yeni kavramların desteklenmesi için faydalanılmış olan yaklaşımlar, ürün yada ürün bileşenleri üzerinden yürütülmüş ve bunlar büyük olasılıkla bölgesel, geleneksel yada

kültürel yaklaşımlardan etkilenmişlerdir. Özellikle probiyotik laktik asit bakterilerini içeren gıdalar dünya üzerinde daha çok kabul görmekte ve bunlara ilişkin çalışmalar düzenlemeler ile etiketleme hususları için bir temel oluşturmaktadırlar.

Bir hastalık riskinin azaltılması ve sağlıklı bir şekilde yaşamın sürdürülmesinde bir gıdanın rolünün açık bir dille anlatılması, tüketicinin konu hakkındaki bilincinin artırılmasında oldukça yararlı bir yol oynayacaktır. Bununla beraber, bir hastalık üzerine direkt bir koruyucu etkiye sahip bir gıda ile, beslenme gereksiniminin bir parçası olarak yaşamın devamını sağlayan ve hastalık oluşum riskini azaltabilen bir gıda arasında temel bir farklılık bulunmaktadır. Bu iki kavramdan ikincisi gıda tanımına uygun iken birinci kavram ilacı tanımlamaktadır. Bu durum bir gıdanın yasal yada yasadışı olabilmesini sağlamadaki iddialara yansımaları gereken başlıca tartışma noktalarından birisi olarak kabul edilmektedir (18). İki kavram temelde birbirinden farklı olmakla beraber, tüketicinin kararında bir netlik sağlamamakta ve çoğunlukla gözden kaçırılan bir kriter olarak değerlendirilmektedir.

Japonya Modeli

Fonksiyonel gıda kavramı ilk olarak 1980'li yılların sonunda Japonya'da kullanılmıştır. İlgili kavram bazı sağlık yararlarını içeren spesifik bileşenlerle zenginleştirilmiş gıdaları ifade etmektedir. Japonya'da fonksiyonel gıda pazarının hızlı bir şekilde büyümesine bağlı olarak, bazı ürünler için önerilen doğruluğu bilimsel olarak kanıtlanmamış sağlık iddialarının kontrolü için yasal destek sağlanması talebi ortaya çıkmıştır. Japonya'da, bugün Avrupa'da olduğu gibi, fonksiyonel gıda alanı bir endüstri dalı haline gelmiş ve bu endüstri sağlık iddialarının yasal denetiminin sağlanması konusundaki düzenlemelerin ortaya konması açısından için bir baskı oluşturmuştur. Bu baskı, yasal fonksiyonel gıdaların üretimi ile tüketicilerin sağlık iddialarına olan güveninin garanti edilmesini ve bu gıdaların "mucize gıdalar"dan ayırt edilmesini hedeflemektedir. 1980'den sonra Japon hükümeti "Beslenmeyi Geliştirme Yasası" altında sağladığı finansal destek ile, gıdaların fonksiyonlarıyla ilgili bilgilerin geliştirilmesini desteklemiştir. Bu çaba gıda maddelerinin; besleyici, lezzet verici ve has-

talıklardan koruyucu olarak üç sınıfa ayrılmasıyla neticelenmiştir. İzleyen yıllarda da, hükümet gıdaların fizyolojik fonksiyonlarının daha ileri düzeyde ortaya konması, fonksiyonel gıdalar için yasal olarak düzenleyici kavramların ortaya konması ve gıdaların sağlık üzerine olası yararları konusundaki etkinliğinin net bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla yapılan akademik araştırma projelerine finansal destek sağlamıştır (18, 42, 43).

"Fonksiyonel Gıdalar Tartışma Grubu", Japonya "Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı"ndan yaklaşık olarak 4 yıl önce 1991 yılında "Spesifik Sağlık Kullanımındaki Gıdalar için Etiketleme Düzenlemeleri"ni (FOSHU) yayınlamıştır (42). Bu düzenlemenin gerçekleştirilmesi ile Japonya fonksiyonel gıda kavramını yasal olarak kabul eden ilk ulus olmuştur. "Fonksiyonel gıda" teriminin içerdiği "fonksiyon" kelimesinin daha önceden farmasötiklerin tanımlanması ve belirtilmesinde kullanılmasından dolayı Japon düzenlemelerinde kullanılmamıştır (18, 42).

Japonya'da FOSHU ile İlgili Düzenlemeler

1991 yılı Eylül ayında FOSHU kararnameyi yasal olarak zorunlu kılınmıştır. Fonksiyonel gıdalar, "Beslenmeyi Geliştirme Yasası"nın 12. maddesinde "Özel Besleyici Gıdalar" grubunun bir üyesi olarak ele alınmış ve tanımlanmıştır. Bu tanım içerisinde günlük diyetin bir parçası olarak normal yollarda tüketilen gıdalar da girmekte, haplar, tablet yada kapsül formundaki gıda yada gıda katkıları ise bu grup içinde değerlendirilmemektedir. Tanımlama ile belirtilen gıdalar tüketildiğinde "sağlığın sürdürülmesi için bu gıdalardan faydalı etkiler beklenebileceği" ifade edilmektedir. Tanımın kapsamı oldukça geniş olmasına rağmen, FOSHU resmi onayı; güvenlik raporları, insanlardaki etkileri için bilimsel kanıtlar ve besinsel analizlere ait bilgileri gerektirmektedir. Bir FOSHU ürünü gıdada, sağlığın sürdürülmesi ve geliştirilmesinde deneme ile kanıtlanan etkinin mevcut olduğu "Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı" tarafından resmi olarak onaylanmaktadır. Bu tip gıdalar; tüketicideki mevcut sağlığı sürdürmesi ile ilgili genel bir tanımlama, önerilen tüketim dozu ve diğer kullanım önerilerinin yanında bir de izin etiketi (işareti) taşımaktadırlar. FOSHU izinli probiyotik suşlar Tabloda 4'de verilmiştir (42). Yine probiyotik bakte-

rileri içeren ürünlerin FOSHU izni alabilmeleri için gerekli hususlar da Tablo 5’de belirtilmiştir (18, 42).

*: Söz konusu firmalar Tokyo’da faaliyet göstermektedir.

Tablo 4. Japonya’daki FOSHU izinli probiyotik bakteriler ve bunların kullanıldığı ürünler

FOSHU Onaylı Probiyotik	Kullanıldığı Örnek Ürün	Üretici Firma*
<i>L. rhamnosus</i> GG	Ayran	Takanashi Milk Products
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536	Yoğurt	Morigana Milk Industries
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	Yoğurt	Meiji Milk Products
<i>L. acidophilus</i> SBT-2062 <i>Bifidobacterium longum</i> SBT-2928	Yoğurt	Snowbrand Milk Products
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult, Fermente süt içeceği	Yakult Honsha
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult suşu	Yakult	Yakult Honsha

Tablo 5. Probiyotik bakterileri içeren ürünlerin FOSHU izni alabilmeleri için gerekli hususlar

<ul style="list-style-type: none"> ☛ Bağırsaklara canlı olarak ulaşma ☛ İntestinal sistemdeki <i>Lactobacilli</i>, <i>Bifidobacteria</i> ve yararlı bakterilerin artışı ☛ İyi intestinal ortamın sürdürülmesini destekleme ☛ İyi gastrointestinal şartların sürdürülmesini düzenleme ve buna yardım ☛ Sağlıklı bağırsak şartlarının sürdürülmesi ☛ İntestinal flora dengesine yardımcı olma Zararlı bakterilerde azalma
--

Japonya’da FOSHU Onay Sistemi

Onay sistemi ile ilgili ilk uygulama prosedürü çıktuktan sonra konunun oldukça geniş olması ve endüstriye zarar verebileceği de göz önüne alınarak FOSHU onay sistemi 1997 yılında yeniden düzenlenmiştir. Bununla beraber hala açıkça değerlendirilmemiş ve açıkça ortaya konmamış bazı hususlar bulunmaktadır (örneğin bilimsel seviyedeki dokümantasyon için). Bu durumun bir yansıması olarak başlangıçta FOSHU onayı almış bir çok gıdanın sadece çok az bir bölümü günümüzde de hala ilgili onaya sahiptir. 1993 ve 1994’de 15’den az ürün yıl başına onay almış iken 1997’de bu sayı artmıştır (18, 42).

FOSHU onay prosedürü üç farklı kurum ile ilişkili bulunmaktadır. Bunlar; ürünün üreticisi, onay ile ilgili son kararı veren Sağlık ve Sosyal Yardım Bakan-

lığı ve ön kayıt işlemlerini yapan ve kayıt işlemlerinde üreticiye yardımcı olan Japon Sağlık ve Besleyici Gıdalar Derneğinin (JHNFA) FOSHU komitesidir. Japon Sağlık ve Besleyici Gıdalar Derneği, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı tarafından onaylanan ve desteklenen endüstriyel bir kurumdur. Başlangıçta sağlıklı gıdalar için yasal standart spesifikasyonları belirleme ve sağlıklı yaşam standartlarını destek ve teşvik konusunda çalışan kurumun faaliyetleri 1992 yılında genişletilmiştir. Bugün dernek FOSHU onayı için başvurulara yardım eden bir kurum statüsün faaliyetlerini sürdürmektedir. Derneğin değerlendirme sistemi esas olarak, FOSHU onayı için bilimsel bir ön değerlendirme yapılmasını kapsamaktadır. Bu ön bilimsel değerlendirme bir üst rula gönderilmeden önceki dosya değerlendirilmesinde kullanılabilen ve FOSHU onayı için başvuruların bu derneğe üye olması gerekmektedir (18, 42).

Onay prosedürü birbirini takip eden iki basamağı içermektedir. Bir gıda FOSHU izni için ilk olarak, gıdanın yararlı etkisi için atfedilen ingrediye (bileşen) ilk olarak Japon Sağlık ve Besleyici Gıdalar Derneği FOSHU alt komitesi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. “Japon Sağlık ve Besleyici Gıdalar Derneği FOSHU Komitesi” tarafından uygulanan değerlendirme işlemi sırasında, bir bilim kurulu ve bir uzman komitesi gönderilen dosyayı değerlendirir. Aday gıda, Japon Sağlık ve Besleyici Gıdalar Derneği FOSHU Komitesinin yardımı ile, değerlendirmenin ikinci basamağında kullanılacak olan değerlendirme raporunu içeren son uygulama formunu hazırlar. Sonra, ingrediye onaylanmış uygulama dosyası “Halk Sağlığı Merkezi’nde” resmi işleme koyulur (18, 42).

FOSHU onayı için ikinci basamak, bir gıda için iddia edilen sağlık etkileri konusunda Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığında izin alınmasıdır. Halk sağlığı merkezi yoluyla, aday daha önceden onaylanmış bir ingrediye içeren bir gıda üzerinde yapılan bilimsel spesifik iddiaların doğruluğu konusunda onay için Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına başvurur. Başvuru dosyası; Japon nüfusu içinde yapılan çalışmalarla elde edilen klinik kanıtları, ingrediye ve ürünün güvenliği ile ilgili detaylı bilgileri ve sağlık etkilerini içermelidir. Ayrıca, besinsel, kompozisyonel ve fizikokimyasal dokümantasyon da ilgili dos-

yada bakanlığa gönderilmelidir (Tablo 6). Ürünün güvenliği hakkındaki veriler, aynı ürünün uzun süreden beri güvenli bir şekilde kullanıldığını gösteren bilgiler olabilir (ürün yada ingrediyent daha önceden tüketiliyor ise). Ancak burada ilgili ingrediyentin son üründeki miktarlarının aynı olmasına özellikle dikkat edilmeli ve onay sistemi spesifik sağlık iddialarını bilimsel olarak açıklamalıdır. Anılan yasal prosedüre göre, 1996 yılında yalnızca üç probiyotik ürün FOSHU onayı alabilmiştir. Bu sayı 1997’de sekize, 1998’de de yaklaşık 21’e yükselmiştir. 1998 yılı itibariyle FOSHU onayı alan yaklaşık 126 fonksiyonel gıda bulunmaktadır (18, 42).

SONUÇ

Tablo 6. FOSHU Uygulama Prosedürü İçin Gönderilecek Belgeler

☛ Örnek Etiket
☛ Gıdanın yada onun içerdiği bileşenin sağlık etkilerinin gösterildiği klinik besleme çalışmalarıyla ilgili doküman (ilgili test sonuçları 20-30 Japon denekden alınan sonuçları içermelidir)
☛ Gıdanın yada onun içerdiği bileşenin günlük alım miktarının gösterildiği klinik besleme çalışmalarıyla ilgili doküman
☛ Gıdanın yada onun içerdiği bileşenin güvenli olduğunu gösteren belgeler
☛ Gıdanın yada onun içerdiği bileşenin stabilitesini gösteren belgeler
☛ Gıdanın yada onun içerdiği bileşenin fizikokimyasal özelliklerini gösteren analiz sonuçları
☛ Gıdanın bileşenlerinin kalitatif ve kantitatif analiz sonuçları ve kullanılan analiz metodlarının tam olarak açıklandığı belgeler
☛ Gıdanın bileşenlerinin tespit edildiği testler ve ilgili bileşenlerin enerji değerleri

Fonksiyonel gıda ingrediyenti olarak değerlendirilen probiyotik bakterilerin insan sağlığı ve beslenmesi açısından oldukça önemli terapötik ve diyetetik özellikleri mevcuttur. Probiyotik bakterilerin sağlık üzerine yararlı etkiler oluşturması tüketim dozu ve kullanım süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak probiyotik bakterilerin 10^6 - 10^9 adet/gün gibi yüksek sayılarda tüketilmesi önerilmektedir. Bu açıdan bakıldığında probiyotiklerin ürün içersinde canlılığını uzun süre koruması ve tüketim anında yüksek sayılarda bulunması dikkate alınması gereken en kritik noktalardan birisidir. Bu nedenle probiyotik mikroorganizmaların ürün uygulamaları için seçiminde; gıdanın üretim şartları, ürün pH’sı, depolama yada olgunlaşma süresi gibi etmenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda

çeşitli faktörler bağlı olarak daha yoğun şekilde üzerinde durulan gıda güvenliği hususuna, 1995 yılında Almanya’da toplanan Laktik Asit Bakterileri Endüstriyel Platformu ‘nda yeniden dikkat çekilmiş (44) ve probiyotiklerin kullanımında patojenitesi olmadığı kesin olarak kanıtlanmış suşların kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Japonya ve Amerika’dan sonra Avrupa’da da oldukça büyüyen bir sektör olan fonksiyonel gıda ve probiyotik ürün sektörü ile ilgili ilk yasal düzenlemeler Japonya’da uygulanmıştır. İlgili yasal düzenlemeler ürünün yada içerdiği bir bileşenin insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğunun klinik besleme çalışmalarıyla kanıtlanması ilkesine dayandırılmaktadır. 1998 yılı itibariyle Japon pazarında 21 probiyotik ürün fonksiyonel gıda etiketiyle pazara sürülmüştür. Ülkemizde genelde fonksiyonel gıdalar özelde probiyotik ürünler ile ilgili herhangi bir yasal düzenleme bulunmamaktadır. Ülkemizde bilinen süt ürünlerinin dışında, zaman zaman değişik probiyotik ürünler de pazara sürülmektedir. Bunun dışında son olarak yayınlanan Fermente Süt Ürünleri Tebliğinde yoğurt, düşük asitli yoğurt, kıymız ve kefir gibi ürünlerde spesifik mikroorganizma sayısı 10^7 cfu/g olarak tanımlanmıştır. Tüm bu verilerin ışığında, gerek ülkemiz insanının sağlığı ve beslenmesi gerekse ürün yelpazesinin genişlemesi açısından, probiyotik ve fonksiyonel gıda maddelerinin ve özellikle süt ürünlerinin üretimi, tüketimi, üreticinin ve tüketicinin korunması açısından gerekli yasal düzenlemelerin oluşturulması ve etkin bir şekilde uygulanması Avrupa Birliği’ne giriş sürecinde olan ülkemiz için oldukça önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hilliam M: The market for functional foods. Int Dairy J 8 : 349 (1998).
2. Sanders ME: Overview of functional foods: Emphasis on probiotic bacteria. Int Dairy J 8: 341 (1998).
3. Stanton C, Gardiner G, Lynch PB, Collins JK, Fitzgerald G, Ross RP: Probiotic cheese. Int Dairy J 8: 491 (1998).
4. Kwak No-S, Jukes DJ: Functional foods. Part 1: the development of regulatory concept. Food Control 12 : 99 (2001).
5. Ziemer CJ, Gibson GR: An overview of probiotics, prebiotics and synbiotics in the functional foods concept:

- Perspectives and future strategies. *Int Dairy J* 8 : 473 (1998).
6. Boylston TR, Vinderola CG, Ghoddusi HB, Reinheimer JA: Incorporation of bifidobacteria into cheeses: challenges and rewards. *Int Dairy J* (in print).
 7. Kaur IP, Chopra K, Saini A: Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharmaceutical Sci* 15: 1 (2002).
 8. Sullivan A, Nord CE: The place of probiotics in human intestinal infections. *Int J Antimicrob Agents* 20: 313 (2002).
 9. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid M: Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr* 81: 1 (1999).
 10. Gibson G: Probiotics: a growth industry. *Dairy Ind Int*, January 18-20 (2002).
 11. Tuohy KM, Probert HM, Smejkal CW, Gibson GR: Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Disco Tod* 8 : 692 (2003).
 12. Guslandi, M: Probiotics for chronic intestinal disorders *Am J Gastroentol* 98: 520(2003).
 13. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, De Simone C: Stimulation of immunity by probiotics. "R. Fuller (ed) : Probiotics 2, Application and Practical Aspects " s.133, Chapman & Hall (1997).
 14. Salminen S, Deighton M, Gorbach S: Lactic acid bacteria in health and disease. " Salminen S , von Wright A (eds) : Lactic Acid Bacteria, " s. 442 , Marcel Dekker Inc. New York (1992).
 15. Fuller R: Probiotics 2: Application and Practical Aspects " s.212, Chapman & Hall (1997).
 16. Gill HS: Stimulation of the immune system by lactic cultures. *Int Dairy J* 8 : 535 (1998).
 17. Gürsoy O, Çon AH, Gökçe R, Gökalp HY: Fermente süt ürünlerinde Bifidobakteriler ve sağlıkla ilişkisi . *O.M.Ü. Zir Fak Derg* 14 : 173 (1999).
 18. Sanders ME, in't Veld JH: Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues. *Antonie van Leeuwenhoek* 76: 293 (1999).
 19. Fonden R, Mogensen G, Tanaka R, Salminen S: Effect of culture-containing dairy products on intestinal microflora, human nutrition and health-current knowledge and future perspectives. *Bull IDF* 352: 5 (2000).
 20. Godward G, Sultana K, Kailasapathy K, Peiris P, Arumugaswamy R, Reynolds N: The importance of strain selection on the viability and survival of probiotic bacteria in dairy foods. *Milchwissenschaft* 55 : 441 (2000).
 21. Hirayama K, Rafter J: The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microb Infect* 2 : 681 (2000).
 22. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Mattö J, Mattila-Sandholm T: Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 84: 197 (2000).
 23. Aimutis WR: Challenges in developing effective probiotic functional foods, including scientific and regulatory considerations. *Bull IDF* 363: 30 (2001).
 24. Simmering R, Blaut M: Pro- and prebiotics-the tasty guardian angels ? *Appl Microbiol Biotechnol* 55: 19 (2001).
 25. Gibson GR, Saavedra JM, MacFarlane S, MacFarlane GT: Probiotics and intestinal infections. " Fuller R (ed) : Probiotics 2: Applications and Practical Aspects " s. 212 , Chapman & Hall, London (1997).
 26. McNaught CE, MacFie J: Probiotics in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nut Res* 21: 343 (2001).
 27. Medici M, Vinderola CG, Perdigon G: Gut mucosal immunomodulation by probiotic fresh cheese. *Int Dairy J* 14 : 611 (2004).
 28. Ishibashi N, Shimamura S: Bifidobacteria: Research and development in Japan. *Food Technol* 46: 126 (1993).
 29. Gobbetti M, Corsetti A, Smacchi E, Zocchetti A, De Angelis M: Production of Crescenza cheese by incorporation of Bifidobacteria. *J Dairy Sci* 81: 37 (1998).
 30. Sanders ME, Walker DC, Walker KM, Aoyama K, Klaenhammer TR: Performance of commercial cultures in fluid milk applications. *J Dairy Sci* 79: 943 (1996).
 31. Hekmat S, McMahon DJ: Survival of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium bifidum* in ice cream for use as probiotic food. *J Dairy Sci* 75: 1415 (1992).
 32. Dinekar P, Mistry VV: Growth and viability of *Bifidobacterium bifidum* in Cheddar cheese . *J Dairy Sci* 77: 2854 (1994).
 33. Gomes AMP, Malcate FX, Klaver FAM, Grande HG: Incorporation and survival of *Bifidobacterium* sp. strain Bo and *Lactobacillus acidophilus* strain Ki in a cheese product. *Neth Milk Dairy J* 49: 71 (1995).
 34. Blanchette L, Roy D, Belanger G, Gauthier SF: Production of cottage cheese using dressing fermented by bifidobacteria. *J Dairy Sci* 79: 8 (1996).
 35. Ghoddusi HB, Robinson RK: The test of time. *Dairy Ind Int* 61: 21 (1996).
 36. Gardiner GE, Ross RP, Wallace JM, Scanlan FP, Jagers PPJM, Fitzgerald GF, Collins JK, Stanton C:

Influence of a probiotic adjunct culture of *Enterococcus faecium* on the quality of Cheddar cheese. *J Agric Food Chem* 47: 4907 (1999).

37. Hagen M, Narvhus JA: Production of ice cream containing probiotic bacteria. *Milchwissenschaft* 54 : 265 (1999).

38. Stanton C, Ross RP: New Probiotic Cheddar Cheese. End of Project Report. ISBN: 1 84170 122 X, AR-MIS No. 4266, DPRC No. 29. Irish Agriculture and Food Development Authority, Dairy Products Research Centre Teagasc, Moorepark, Fermoy, Co., Cork, Ireland (2000).

39. Lourens-Hattingh A, Viljoen BC: Growth and survival of a probiotic yeast in dairy products. *Food Res Int* 34: 791 (2001).

40. Daigle A, Roy D, Belanger G, Vuilleumard JC: Production of probiotic cheese using enriched cream fermented by *Bifidobacterium infantis*. *J Dairy Sci* 82: 1081 (1999).

41. Brearty SMc, Ross P, Fitzgerald GF, Collin JK, Wallace JM, Stanton C: Influence of two commercially available bifidobacteria cultures on Cheddar cheese. *Int Dairy J* 11: 599 (2001).

42. ILSI: The Status quo of Functional Foods and The Subjects to be Discussed, International Life Sciences Institute (ILSI) Japan Study Committee of Functional Food, June 1998, 46p (1998).

43. ILSI: Functional Food Science in Japan, International Life Sciences Institute (ILSI) Japan Functional Food Research Committee, November 2001, 76p (2001).

44. Guarner F, Schaafsma GJ: Probiotics. *Int J Food Microbiol* 39: 237 (1998).