

Çikolatanın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Effects Of Chocolate On Cardiovascular System

Dicle KARGIN¹, Fatma Esra GÜNEŞ²

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar dünyadaki ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almakta olup, insanlar, sağlık kuruluşları ve tüm toplumun üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Diyet; kardiyometabolik bozuklukların oluşumu, önlenmesi ve kontrol edilmesinde anahtar yaşam tarzı faktörlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin önlenmesinde çikolatanın yüksek miktarda içerdiği polifenoller ve flavonoidler önemli rol oynamaktadır. Kakao ve kakao ürünü olan çikolata bu bileşikler yüksek miktarda içerir. Özellikle bitter çikolatanın güvenle kullanılabilir bir besin olması ve lezzeti onu kardiyovasküler sağlığın gelişiminde tüketilebilecek bir besin olarak kabul edilmesini sağlamaktadır. Eskiden medikal ilaç tedavisinde de kullanılan kakaonun günümüzde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyon, kan basıncı, insülin direnci ve trombosit fonksiyonu üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Kakao içeren ürünlerin günde 2 gram tüketilmesi kardiyovasküler hastalıklardan korunmayı sağlayabilmektedir. Bu derlemenin amacı kakao ve çikolatanın beslenmedeki önemini, kardiyovasküler etkilerini belirlemek ve kakaonun tüketimi ile ilişkili klinik çalışmaları özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Çikolata, Kakao, Kardiyovasküler Hastalıklar, Polifenoller, Flavonoidler.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the main reasons of death in the world and are a big burden on human, health services and the whole society. Diet is one of the key factors in occurrence, prevention and control of cardio metabolic disorders. Inhibition of the development of cardiovascular diseases polyphenols and flavonoids, which contain high amounts of chocolate, play an important role. High doses of these compounds are contained in cacao and its product chocolate. Especially bitter chocolate is accepted as a nutrient to be consumed in maintaining cardiovascular health, which is tasty and can be consumed safely. Cacao, which used to be utilized in the preparation of medical drugs, was shown to have positive effects on endothelial function, blood pressure, insulin resistance and thrombocyte function. Consumption of 2 grams of cacao containing food per day can provide prevention from cardiovascular diseases. The aim of present review was to show the significance of cacao in nutrition, its cardiovascular significance and to summarize clinical studies concerning cacao consumption.

Key Words: Chocolate, Cacao, Cardiovascular diseases, Polyphenols, Flavonoids.

¹Ar. Gör. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

² Doç. Dr. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda morbidite ve mortalite nedenleri arasında ön sıralarda bulunan kardiyovasküler hastalıkların tüm ölümlerin %31,3'ünün altında yatan en önemli neden olduğu kaydedilirken, dünya sağlık örgütü 2030 yılına kadar yaklaşık 23.6 milyon kişinin ölümüne sebep olacağını bildirmiştir.¹⁻

³ Avrupa'daki ölümlerin neredeyse yarısından sorumlu olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) insanlar, sağlık kuruluşları ve toplum üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır.⁴⁻⁵ 2012 yılında dünya genelinde KVH prevalansı, 20 yaş ve üzeri erkeklerde %36.4, kadınlarda %33,7 iken, ülkemizde KVH sıklığı; 20 yaş üzeri erkeklerde % 5,0, kadınlarda % 2,6, 30 yaş üzeri erkeklerde % 6,1, kadınlarda ise % 3,3'tür.^{2,6} Yaş ve genetik profil gibi bazı değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanı sıra yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, obezite, sigara kullanımı, stres, aktivite azlığı, zayıf diyet gibi birçok risk faktörü müdahale edilebilir faktörlerdir.⁷ Kardiyometabolik hastalıklar genellikle önlenelirdir ve fizyopatogenezi ile ilişkili faktörleri daha iyi anlamak ve bu faktörleri değiştirmek için müdahalelerin uygulanması mevcut durumu ele almada önemli olacaktır.⁵ Çeşitli çalışmalarda, egzersiz ve diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerinin kardiyovasküler hastalıkları önlenmesinde faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^{8,10} Diyet; kardiyometabolik bozuklukların oluşumu, önlenmesi ve kontrol edilmesinde anahtar yaşam tarzı faktörlerinden biridir.⁵

Diyette bulunan ve antioksidanlarca zengin olan meyve, sebze, çay ve çikolata KVH'a karşı koruyucu etki gösterir. Antioksidanların bir sınıfı olan flavonoidler bu besinlerde yaygın olarak bulunur ve KVH riskini düşürmesi olasılığı ile dikkati çeker.¹¹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda (hem deneysel hem gözlemsel) çikolata tüketiminin antioksidan, antihipertansif, anti-inflamatuar, anti-aterojenik ve anti-trombotik etkilerinin yanı sıra insülin direnci, damar endotel fonksiyonu ve nitrik oksit aktivasyonu üzerine önemli etkilerinin olduğu belirtilmiştir.⁵ Takip eden yıllar çikolatanın bu özelliklerinin artan önemine tanık olmuştur. Çikolata tüketiminin

obezite, diyabet ya da diş çürükleri ile olan ilişkisini inceleyen Waterhouse ve ark.¹² polifenol kaynağı ticari kakao ve çikolata gibi bileşiklerin düşük yoğunluklu lipoproteinlerinin (LDL) oksidasyonuna karşı önemli bir koruma etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgiler çikolata ve sağlıkla ilişkili yeni bir çalışma alanı yaratmıştır. Tablo 1 çikolatanın kardiyovasküler sağlık üzerine olan klinik etkilerini değerlendiren son yıllara ait epidemiyolojik çalışmaları göstermektedir.

1. ÇİKOLATA

Kakao, Amerika ekvatorial yağmur ormanları kökenli *Theobroma cacao* bitkisinin işlenmemiş haline karşılık gelen bir üründür. Kakao ve çikolata; kakao (*T.cacao*) çekirdeklerinden oluşan besinlerdir.¹⁸ Çikolata ve kakao iki farklı terimdir. Kakao; kakao likörünün yağsız bileşeni, ve kakao çekirdeğinin saf ekstraktıdır. Kakao çekirdekleri *T. cacao* bitkisinin yağlı tohumlarıdır.

Kakao çekirdekleri temizlenir, tercihe göre kabukları ile ya da sadece çekirdeğin içi kavrulur ve daha sonra hamur haline öğütülür. Bu işlem ile üretilen ısı çekirdeğin içindeki kakao yağının erimesine ve kakao likörünün oluşmasına neden olur. Kakao likörü alkali çözelti ile alkalize edilerek asiditesi azaltılır. Likör alkalize edilerek koyulaşır ve daha hafif ama çikolatamsı tat alır ve süt gibi sıvıların içerisinde daha uzun süre süspansiyon halinde kalır. Kakao likörü hidrolik press ile kakao yağına ve kakao kalıbına ayrılır. Kakao kalıbı kakao pazarına bu şekilde satılabilir ya da ince toz haline getirilebilir.⁹

Kakao likörü yaklaşık %55 kakao yağı içerir. Çikolata; kakao likörü, kakao yağı, şeker ve sütün çeşitli yüzdelerle imal edilmiş katı bir üründür.¹⁹ Çikolataların çoğu kakao, kakao yağı veya diğer yağlar ve şekerin bileşiminden oluşurlar. Sütü çikolata ayrıca konsantre süt ya da süt tozu içerirken beyaz çikolata kakao yağı şeker ve kakaosuzdur. Bitter çikolata, yağ ve şeker eklenmiş kakao karışımını içerir.²⁰

İstenilen tada ve kullanım amacına bağlı olarak bitter çikolata için kakao likörü, kakao yağı ve şeker farklı yüzdelerde birleştirilir. Sütlü çikolata, adından anlaşılacağı üzere içindeki diğer maddeler yerine süt içerir.²¹ Bazı kakao ürünlerinin kimyasal bileşimleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

1.1. Çikolatanın içeriği

1.1.1. Yağlar

Kakao yağı kakao çekirdeğinin kuru ağırlığının %50-57’sini oluşturur ve çikolataya erime özelliği verir. Kakao yağında en fazla bulunan yağ asitleri; doymuş (stearik; 18:0, %35 ve palmitik; 16:0, %25) ve tekli doymamış (oleik; 18:1, %35) ve çoklu doymamış linoleik (%3) yağ asitleridir.²³

Doymuş yağ tüketimi genellikle plazma lipitlerini ve lipoproteinleri yükseltme ve trombozu artırma eğilimlerinden dolayı koroner kalp hastalığı ile ilişkilidir.^{24,25}

Diğer taraftan, doymamış yağ asitlerinin aterojenik faktörleri azalttığı bildirilmiştir.²⁶ Çikolata ve kakao yüksek doymuş yağ asidi içeriği nedeni ile kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkisi olan bir besin gibi görünse de, stearik asidin diğer doymuş yağ asitleri gibi kan kolesterol düzeyini yükseltmemesi; zincir uzunluğu, emilim yetersizliği, metabolizma kinetiği ve stearik asidin oleik aside hepatik desatürasyonu ile açıklanabilir.²⁷⁻²⁹

1.1.2. Steroller

Bitki sterolleri bağırsakta diyet kolesterol emiliminin rekabetçi engellemesi ile kan lipit profillerini geliştirmeye katkı sağlayabilmektedirler.³⁰ Kakao yağında bulunan sitosterol ve stigmasteroller bitki sterollerinde çok az miktarda bulunur.³¹ İşlenmiş çikolatada sterollerin düşük düzeyde olması nedeniyle muhtemelen kolesterol emilimi üzerinde sınırlı etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.³²

1.1.3. Lif

İşlenmemiş kakao çekirdeğinde bulunan kepek, toplam çekirdek ağırlığının %15’i kadardır. Kepek, iyi bir çözünmeyen lif (%44) kaynağıdır³³ ve ayrıca serum lipitlerini düşürücü etki yapan çözünen liflere (%11) sahiptir.^{34,35}

Kakao tozu %2’den daha az kepek ve çok az lif içerir, bu yüzden çikolata tüketimi diyetel lif alımında yeterli ölçüde katkı sağlamamaktadır.³²

1.1.4. Mineraller

Kakao çekirdeği çeşitli mineraller içerir, bunlardan bazıları işlenmiş çikolatada yüksek miktarda bulunur. Kakao çekirdeği miktarı çikolatadaki kakao çekirdeği katı kütlesine bağlıdır; bu yüzden bitter çikolata, sütlü çikolatadan daha yüksek miktarlarda mineral içerir.

Kakao çekirdeğinin yüksek fitat içeriğine rağmen, işlem esnasında fermentasyon ve ısıtma uygulamaları fitatların hidrolizine neden olur bu yüzden çikolata ve çikolata ürünlerinde minerallerin bulunma durumu oldukça iyidir.^{36, 37}

Birçok mineral vasküler fonksiyon için gereklidir, bununla birlikte yeterli miktarda diyetel magnezyum, bakır, potasyum ve kalsiyum mineralleri yüksek tansiyonun önlenmesinde ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasına katkıda bulunması açısından önemlidir.³⁸

1.1.5. Polifenoller

Fitokimyasallar arasında polifenoller; bitkiler aleminde en çok ve geniş alana yayılan grubu oluştururlar. Siyah çay, olgunlaşmış kırmızı şarap, kahve ve kakao gibi işlenmiş besin ve içecekler fenolik dönüşüm ürünleri içerebilen en iyi polifenol kaynakları olarak tanımlanır.³⁹ Fermente olmayan kakao çekirdeğinin polifenol içeriği oldukça yüksektir (kuru ağırlığının %12-18’i), bununla birlikte önemli oranda ülkelere bağlı olarak değişebilir.⁴⁰ Kakao çekirdeğinde çok sayıda fenolik bileşik bulunmasına rağmen, kakao tozu özellikle fenolik bileşiklerin alt sınıfı olan flavonoidlerce zengindir.³²

Tablo 1. Çikolatanın kardiyovasküler sağlık üzerine klinik etkilerini değerlendiren son yıllara ait epidemiyolojik çalışmalar

Yazar, yayın tarihi	Katılımcılar	Çalışma tasarımı	Bulgular	Sonuç
(Mostofsky ve ark.(2010) (13)	31,823	Kohort çalışması Mamografi tarama programına katılan 48-83 yaşlarında 9 yıl takip edilen katılımcılar	Kalp yetmezliği oranı: 0,74, 0,68, 1,09, ve çikolata tüketimi sırası ile 1,23, 1-3/ay, 1-2/hafta, 3-6/hafta, 1+/gün	Kararında çikolata alımı düşük oran kalp yetmezliği hospitalizasyon ve ölüm ile ilişkilidir
(Buijsse ve ark. (2010) (14)	19,357 yetişkin, 35-65 yaşlarında Almanya	Kohort çalışması Kalp krizi ve felci olmayan ve antihipertansif kullanmayan 8 yıl takip edilen alman popülasyonu	Çikolata tüketimi en üst quartilde en alt quartile göre; Sistolik kb 1.0 mmHg ve diastolik kb 0,9mmHg daha düşük bulunmuştur. Bu negatif ilişki felçte kalp krizine göre daha güçlüdür	Artan çikolata tüketimi azalmış kan basıncı ve azalmış kalp krizi ve felç ile ilişkilidir.
(Djousse ve ark.(2011) (15)	2217 yetişkin ABD	Kesitsel çalışma Çikolata tüketimi ve koroner arterlerde kalsifiye aterosklerotik plak (CAC) ilişkisi	CAC Oranı: 0,94 (0,66–1,35), 0,78 (0,53–1,13), ve 0,68 (0,48–0,97) 0,1–3/ay, 1/hafta, ve 2+/hafta	Çikolata tüketimi bireylerin koroner arterlerinde kalsifiye aterosklerotik plak varlığı ile negatif ilişkilidir. (Doza bağımlı, haftada ≥ 2 daha faydalı)
(Djousse ve ark.(2011) (16)	4970 yetişkin 25-93 yaşlarında ABD	Enine kesitsel çalışma Çikolata alımı yarı nicel besin tüketim anketi ile değerlendirilmiştir.	Oran: 1.01 (0,76–1,37), 0,74 (0,56–0,98), ve 0,43 (0,28–0,67) ayda 1–3/ay, 1–4/hafta ve 5+/hafta çikolata tüketen katılımcılar (P <0,0001)	Haftada en az 1 doz (28,34g) çikolata tüketimi koroner kalp hastalığının düşük oranları ile ilişkilidir. (Doza bağımlı, haftada ≥ 5 daha faydalı)
(Kwok ve ark. 2015) (17)	20,951 sağlıklı birey yaş ort. 59 İngiltere	Kohort Çikolata tüketimi ve gelecek kardiyovasküler risk ilişkisi incelenmiştir.	KVH 0,88 (0,77–1,01), felç 0,77 (0,62–0,96), CVD 0,86 (0,76–0,97) (en yüksek (98,8g/gün vs en alt 15,6 g/gün quartiller)	Yüksek oranlarda çikolata tüketimi düşük felç ve kardiyovasküler ölüm oranı ile ilişkilidir.

Tablo 2. Bazı kakao ürünlerinin kimyasal bileşimleri^{21,22}

Bileşim	Kakao çekirdeği (yağ içermeyen kuru ağırlık) (%)	Kakao kütlesi (%)	Sütlü çikolata (%)
Yağ	50-57	55-58	28-30
Protein	17,5-22	8-9	5
Şeker	—	—	58
Nişasta	16	6	0,8
Lif	23-29	12	1,5
Kül	4-6	6	1,3
Diğer	27-35	10-12	2-4

Flavonoidler; 3 karbon köprüsü ile iki aromatik halkaya bağlı 15 karbonlu fenolik bileşiklerdir⁴¹ ve temel alt sınıfları; flavonoller (quersetin), flavonlar, flavan-3-ols, flavanonlar, antosiyanidinler (pigment bileşikleri) ve izoflavonlardır (gensitein, diadzein).^{32,41} Çeşitli çikolata ve çikolata ürünlerindeki polifenoller Tablo 3'de gösterilmiştir.

Kakao özellikle kateşinler (flavon-3-oller) ve prosiyanidinlerce zengindir. Çekirdeğin toplam fenol içeriğinin çekirdeğin kuru ağırlığının %6-8'i olduğu tahmin edilir.⁴² Epikateşin ve kateşin kakao likörü ve kakao tozunda en çok bulunan flavonoidlerdir ve fermentasyon esnasında epikateşin içeriği azalsa dahi baskın flavonoidler olarak kalırlar.^{40,43} Ayrıca fermentasyon esnasında kateşin miktarının arttığı bildirilmiştir.⁴⁴

Flavanollerin son konsantrasyonu onların karakteristik acılığını ve kıvamını alması için verilen işleme bağlıdır. 10 gram bitter çikolatada bulunan polifenollerin miktarı 120 ve 150 miligram arasında değişir ve bu miktar sütlü çikolatada oldukça azalır.⁴⁵ Bitter çikolata sütlü çikolatadan daha yüksek oranda kakao çekirdeği likörü ile hazırlanır ve bu yüzden daha fazla flavonoid içerir. Bu önemli bir ayrımdır çünkü bütün çikolatalar aynı miktarda flavonoid içermez.³²

1.2. Biyoyararlılık

Flavanollerin biyolojik aktivitesi; emilim oranı, ara metabolitler ve doku dağılımı gibi değişkenler tarafından değiştirilebilir.¹⁹

Emilim akut tüketimden sonra hızlıdır ve 2 saat sonra kanda maksimum konsantrasyonlara ulaşır.⁴⁶ Emilim bireyler arasında, flavanollerin molekül boyutunun sonucu değişir. Monomerler, kateşin ve epikateşin, mikromolar konsantrasyonlara ulaşır; prosiyanidin ise sadece nanomolar aralıkta elde edilir. Ayrıca monomerler arasında da varyasyonlar olup kateşin, epikateşin konsantrasyonundan %10 daha az elde edilir.^{46, 19} Beraberindeki yemeğin tipi lipitler ya da proteinlerden zengin ise emilimi etkilemez, ama karbondihidratlardan zengin ise emilimi %40'a kadar arttırabilir.⁴⁷

İntestinal emilim ile birlikte konjugasyon ve gut mikroflora-aracılı bozulma, biyoyararlılık düzenlemelerinde önemli rol oynar.⁴⁸ Flavanoller gastrik geçiş sırasında stabildirler fakat daha sonra metil ve glukuronize oldukları bağırsak epiteline ve karaciğerde birleşirler.

Kolonik mikroflora daha sonra flavonoidlerin flavan yapılarını indirgeyebilir ve yüksek prosiyanidinlerin biyolojik etkilerinin aracılığı olarak yorumlanan fenolik metabolitleri oluşturabilirler.^{49, 50}

Bu metabolizma olaylarının sonucu olarak; moleküler profilleri onların proteinlere bağlanmasını, hücresel birikimlerini ya da idrar açıklığını etkileyebilen geniş aralıkta metabolitler ortaya çıkabilir. Bu değişkenler ayrıca flavanollerin biyolojik etki değerleri üzerine olası etkilere sahip olabilir.¹⁹

1.3. Kakao ve çikolata ürünlerinin antioksidan kapasitesi

Kakao çekirdeklerinin ve çeşitli kakao ve çikolata ürünlerinin polifenol içeriğinin bilinmesinden sonra araştırmacılar bu ürünlerin antioksidan kapasitelerini incelemeye başlamışlardır.⁵⁷ Gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan başlıca yöntemler; hidrojen atomu transferine dayalı oksijen radikali absorban kapasitesi (ORAC), elektron transferine dayalı troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC), ve yine elektron transferine dayalı Folin Ciocalteu reaktifi (FCR) yöntemleridir.⁵⁸

Oksijen radikali absorban kapasitesi (ORAC) verilerine göre çikolata, bütün bir besin olarak; yaban mersini, çilek, sarımsak

gibi diğer fitokimyasallardan zengin besinler ile karşılaştırıldığında güçlü bir antioksidan kapasitesine sahiptir.⁵⁹⁻⁶¹

Tablo 3: Çeşitli kakao ve çikolata ürünlerindeki polifenoller

	Gu ve ark., 2006		Lacueva- Andres, ve ark., 2008	Vinson ve ark., 1999		Miller ve ark., 2008	
Ürün Çeşidi	Kateşinler (mg/g)	Prosiyanidinler (mg/g)	Toplam Flavanoller (µg/g)	Toplam Polifenoller (mg/g)	Kateşin ve Epikateşin (mg/g)	Polifenoller (mgGAE/g)	Prosiyanidinler (mg/g)
Sütlü Çikolata	0,23-0,32	2,16-3,14	-	15,0	0,15-0,16	3,25-5,38	0,43-0,90
Bitter Çikolata	0,77-1,58	8,52-19,85	-	36,5	0,48-1,37	11,73-14,88	2,78-4,10
Fırınlanmış cips (1)/Fırınlanmış çikolata(2)	1,01-1,33	8,71-15,57	-	-	-	26,91- 27,18(2) 11,76- 12,88(3)	12,57- 15,84(2) 3,70-6,29(3)
Tatlandırılmamış çikolata	1,47-3,17	18,76-25,20	-	-	-	-	-
Doğal toz	2,90-3,48	32,19-48,70	2109,00- 3058,52	-	-	-	-
Alkalize kakao tozu	0,41-0,73	7,02-10,82	848,81- 1148,32	-	-	-	-
Kakao tozu	-	-	-	65,0	2,96-3,27	45,30-60,20	19,28-23,71
Çikolata şurubu	-	-	-	-	-	3,66-4,79	0,37-0,91

Othman ve ark.⁶² kullanılan ekstrakt çözücünün tipine bağlı olarak coğrafik kökenin çeşitli düzeylerde antioksidan kapasitesi gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar en yüksek antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı aktivitesinin sırasıyla Gana, Fildişi sahilleri ve Malezya kökenli kakao çekirdeklerinde olduğunu gözlemişlerdir.

Flavanollerin antioksidan potansiyelleri onların molekül yapıları ile uyumludur. B

halkası üzerinde bir katekol grubu varlığı serbest radikallerin ve aktif redoks metallerinin yakalamasını kolaylaştırır.⁶³ Kakaodan elde edilen arıtılmış epikateşin oligomerlerinin; LDL ve lipozomları oksidasyondan ve peroksinitrit kaynaklı oksidasyon reaksiyonlarından korudukları çeşitli in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.^{64,65} Bu prosiyanidinlerin reaktif oksijen türlerine olduğu kadar reaktif nitrojen türlerine karşı da koruyucu olabileceğini ileri sürülmektedir. Ticari çikolata ürünlerinin LDL preparatlarına in vitro eklendiğinde lipid oksidasyonunu düşürdüğü bulunmuştur.¹² Bu çikolatalardan önemli dozda absorbe edilen

epikateşin miktarı, plazma antioksidan kapasitesinde önemli artış ve plazma lipid oksidasyonundaki azalmalara göre, plazma epikateşin konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile ilişki olduğu ileri sürülmektedir.^{66, 67}

Kakaodan üretilen işlenmiş ürünler arasında; bitter çikolatanın, sütlü çikolatadan yüksek miktarda yağsız kakao katı kütlesi bulundurması nedeni ile daha yüksek antioksidan kapasitesine sahip olduğu görülür. Flavanol bileşikler hidrofilik olmaya eğilimlidir, bu yüzden kakao ve çikolatanın yağsız bölümlerinde sıklıkla bulunurlar.⁶⁸ ORAC analizleri sonucu incelenen çeşitli ürünler arasında, çikolata ve diğer ürünler ile karşılaştırıldığında kakao tozunun en yüksek antioksidan seviyesine sahip olduğu bulunmuştur.⁵⁷ Miller ve arkadaşlarının⁶⁸ yaptıkları bir çalışmada kakao tozunun en yüksek ORAC seviyesine sahip olduğu, pişirilmiş çikolata, bitter çikolata, yarı-tatlı çikolata cipsleri, sütlü çikolata ve çikolata şuruplarının ise onu izleyen ürünler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yağsız kakao katısı ile ORAC verileri

arasında yüksek derecede korelasyon gözlemlenmiştir ($R^2=0,9849$).⁶⁸

2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada bir numaralı ölüm nedenidir ve her yıl daha fazla insan diğer nedenlerden çok KVVH nedeni ile yaşamını kaybetmektedir. Tüm ölümlerin %31'ine karşılık gelen yaklaşık 17,5 milyon ölüm 2012 yılında KVVH ile gerçekleşmiştir. Bu ölümlerin 7,4 milyonunu koroner kalp hastalığı ve 6,7 milyonunu ise felç oluşturmaktadır.³ Ülkemizde ise ölüm nedenleri incelendiğinde 2015 yılında ölüm vakalarının %40,3'nü dolaşım sistemi hastalıkları oluşturarak ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin %40,5'ini iskemik kalp hastalığı oluştururken onu %24,3 ile serebro-vasküler hastalıklar takip etmektedir (Tablo 4).⁶⁹

Önemli kardiyovasküler hastalıklar şunlardır:

- Koroner kalp hastalığı- kalp kasını besleyen kan damarlarının hastalığı
- Serebrovasküler hastalık- beyni besleyen kan damarları hastalığı
- Periferik damar hastalığı- kol ve bacakları besleyen kan damarları hastalığı
- Romatizmal kalp hastalığı- streptokok bakterilerin neden olduğu romatizmal ateş ile gelen kalp kası ve kalp kapakçıkları hasarı
- Konjenital kalp hastalığı- doğum esnasın oluşan kalp yapısı bozuklukları
- Derin damar trombozu ve pulmoner emboli- kalbe ve akciğere taşınabilen bacak damarlarında kan pıhtıları

Kalp krizi ve felç genellikle akut olaylardır ve özellikle kalp ya da beyine giden kan akışını önleyen bir tıkanıklık nedeni ile meydana gelir.

Kalp hastalığı ve felcin en önemli davranışsal risk faktörleri; sağlıksız diyet, fiziksel inaktivite, sigara ve alkol kullanımıdır. Davranışsal risk faktörlerinin etkisi bireylerde artmış kan basıncı, artmış kan şekeri seviyesi, fazla kilo ve obezitedir. Bu “ara risk faktörleri” birinci basamak sağlık kurumlarında ölçülerek kalp krizi, felç,

kalp yetmezliği ve diğer komplikasyonların gelişmesinde artan riskleri göstermektedir.³

3. Kakaonun Kalp Sağlığı Üzerine Etkileri

Kakao ve çikolata ürünleri flavonoidlerin önemli kaynaklarıdır. Flavonoidlerin yıllardır araştırılan çoğu biyolojik aktiviteleri arasında antioksidan yeteneği en çok ilgi çekendir. Etkili antioksidanlar olan flavonoidlerin, flavanoid alımı ve koroner arter hastalığı ile (KAH) ölüm riskinin azalması arasında bir ilişkisi olduğu in vitro⁵¹ ve epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir.^{52,53}

Fenolik antioksidanlar; serbest radikalleri sonlandırıcı ve lipit peroksidasyonunu katalize edebilen metal iyonlarını bağlayıcı moleküllerdir.⁵⁴ Diğer modifikasyon çeşitleri katkı sağlamalarına rağmen, LDL partiküllerinin oksidatif modifikasyonlarının aterosklerozun başlamasında önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.^{55, 56}

Tablo 4. Dolaşım sistemi hastalıklarından ölümlerin alt gruplara göre dağılımı

	2014		2015	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Dolaşım sistemi hastalıkları	153 646	100,0	157 965	100,0
İskemik kalp hastalığı	61 284	39,9	64 012	40,5
Serebro-vasküler hastalık	37 707	24,5	38 412	24,3
Diğer kalp hastalığı	28 704	18,7	32 198	20,4
Hipertansif hastalıklar	17 632	11,5	15 352	9,7
Diğer	8 319	5,4	7 991	5,1

Türkiye İstatistik Kurumu, 2016

3.1. Endotelial Sağlık

Endotelium, sağlıklı bir durumda yüksek ölçüde seçici geçirgenlik sergileyen kan damarlarının devam eden, düzgün, trombojenik olmayan yüzey alanıdır.

Geniş aralıkta vazoaaktif maddeler sentezler ve salınım yapar. Yaralanmaya cevap olarak damar endotelinin fonksiyonel bozukluğu, yapısal aterosklerotik

değişikliklerin gelişiminden daha önce ortaya çıkar.

Nitrik oksit (NO), endotelial NO sentaz (eNOS) ile L-arginine tarafından kofaktör tetrahydrobiopterin varlığında sentezlenir. NO canlı içi sadece birkaç saniye yarı ömre sahiptir ve biyolojik membranlardan hızlıca geçer. Endotelyelden vasküler beyaz kas hücrelerine difüzyonundan sonra, NO hücre içi cGMP konsantrasyonlarını artırır ve sırayla, vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini uyarır.^{70, 71}

Bununla birlikte, NO sadece vazodilasyona yol açmaz aynı zamanda lökosit adhezyonunu ve göçünü, beyaz kas hücresi çoğalmasını ve trombosit adhezyonunu ve toplanmasını da önler.

Azalmış eNOS durumu ve/veya NO biyoyararlılığı, endotelial bozukluk ve sonucunda aterosklerotik hastalık ile ilişkilidir. Gerçekten, endotelial disfonksiyon kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir.⁷² Endotelial sağlığın korunması aterosklerozun önlenmesi için oldukça önemlidir.⁷³ Koroner arter hastalığına sahip hastalarda flavanollerden zengin besinler tüketmenin çoğunlukla endotelial fonksiyonu geliştirdiğine dair kanıtlar vardır (Tablo 5).

3.2. Trombosit fonksiyonu

Trombosit fonksiyon bozukluğu bir diğer aterosklerotik damar hastalığı karakterizasyonudur.⁷⁴ Yapılan bazı çalışmalar da kakaonun trombosit inhibitör özelliklerinin olduğu gösterilmiştir.^{66,46, 5,76} Kakao alımı ile birkaç saat içerisinde aktive ADP (adenozin difosfat)/kollajen, trombosit ilişkili primer dengeyi düşürür. Bu etki, aktive edilmiş glikoprotein IIb/IIIa yüzey proteinleri adaptasyonu ADP ile uyarılmış ifadesinde azalma ile kısmen açıklanır. 100 g

bitter çikolata verilen sağlıklı gönüllülerde trombosit yığınının azaldığı, beyaz ya da sütlü çikolata alımından sonra aynı etkinin gözlenmediği görülmüştür.⁷⁷ Kakao sadece trombosit yığılmasını değil aynı zamanda adhezyonu da azaltır.

Genç sağlıklı sigara tüketicilerinde bitter çikolatanın trombosit adhezyonunu azalttığı kayma gerilimi bağımlı trombosit testi ile değerlendirilmiştir.⁷⁸ Benzer şekilde, stearik asitin, çikolatada genellikle bulunan doymuş yağın insanlarda ortalama trombosit hacmini (trombosit aktivasyonunun bir göstergesi) azalttığı bulunmuştur.⁷⁹

3.3. Kan basıncı

Olumlu epidemiyolojik kanıtlar kakaonun kan basıncı üzerindeki klinik çalışmaların gelişimini hızlandırmıştır.¹⁹

Kuna Kızılderililerinde yapılan ilk çalışmalardan sonra çikolatanın kan basıncı düşürücü etkisine epidemiyolojik destek Zutphen Elderly çalışmasından gelmiştir. 470 erkek ile gerçekleştirilen bu kohortta kakao alımının kan basıncı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli istatistiksel düzenlemelerden sonra kakao alımının en yüksek bölümü en düşük bölümü ile karşılaştırıldığında ortalama sistolik kan basıncı 3,8 mm Hg daha düşük bulunmuştur.⁸⁰ Üniversite mezunları arasında yapılan bir başka kohort çalışmada çikolata tüketimi ve hipertansiyon arasındaki ilişki değerlendirmiş fakat kakaonun koruyucu etkisi gözlenmemiştir.⁸¹

Kakaonun antihipertansif özellikleri ile ilgili daha fazla kanıt yakın zamanda yayınlanan; prehipertansiyon ya da birinci basamak hipertansiyon hastalarında, bitter çikolata ile beyaz çikolata tüketiminin uzun süreli etkisin karşılaştıran girişimsel çalışma ile gelmektedir.

Tablo 5: Kakao ve endotelial fonksiyonu inceleyen çalışmalar

Yazarlar	Sayı	Katılımcılar	Süre	Müdahale	Sonuç	Yazarlar
(Grassi ve ark., 2005)	20	Tedavi edilmemiş hipertansiyon hastaları	15 gün (crossover)	100 g bitter çikolata (21,91 mg kateşin, 65,97mg epikateşin)	Brakiyel arterde akım aracılı vazodilatasyon artışı, kan basıncı ve LDL kolesterolde azalma, insülin hassasiyetinde artma	(Grassi ve ark., 2005)
(Hermann ve ark., 2006)	20	Sağlıklı sigara kullanıcıları	2 saat	40 g ticari bitter çikolata vs beyaz çikolata	Brakiyel arterde akım aracılı vazodilatasyon artışı, antioksidan statüsü ve trombosit fonksiyonunda gelişme	(Hermann ve ark., 2006)
(Flammer ve ark., 2007)	22	Kalp transplant alıcıları	2 saat	40 g ticari bitter çikolata vs flavonoid içermeyen placebo çikolata	Koroner vazodilatasyonu başlatma ve trombosit ve koroner endotel fonksiyonu geliştirme	(Flammer ve ark., 2007)
(Balzer ve ark., 2008)	41	Diyabetli katılımcılar	4 hafta	Yüksek flavanol içeriğine sahip kakao içeceği	Akım aracılı vazodilatasyonda gelişme (akut ve kronik)	(Balzer ve ark., 2008)
(Grassi ve ark., 2008)	19	Hipertansif, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar	2 hafta	Flavanolden zengin bitter çikolata	Akım aracılı vazodilatasyon, insülin hassasiyeti, B-hücre fonksiyonu ve kan basıncında gelişim	(Grassi ve ark., 2008)

44 yetişkin ile yapılan çalışmada akşam saatlerinde günlük az miktarda (6,3 g, 30 kkal) 30 mg polifenol içeren bitter çikolata alımının; $2,9 \pm 1,6$ mm Hg ile ortalama sistolik kan basıncını ve $1,9 \pm 1,0$ mm Hg diastolik kan basıncını, plazma lipit seviyelerinde ve glukozda değişiklik olmadan anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Beyaz çikolata alımı ise kan basıncında ya da plazma göstergelerinde değişikliğe neden olmamıştır.⁸²

Ayrıca NO üretimindeki artış ile kan basıncındaki küçük azalmanın bitter çikolata tüketiminden kaynaklandığı görülmüştür.⁸³ eNOS aktivitesinin artmasının yanı sıra diğer mekanizmalar kakaodan zengin yiyeceklerin anti-hipertansif etkisine katkıda bulunabilir. İzole ya da besin kaynaklı flavanoller anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini in vitro olarak inhibe edebilir.⁸⁴ Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada %72 kakao içeren 75 g

bitter çikolata alımından 3 saat sonra katılımcıların kanlarında anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibisyonu anlamlı bulunmuştur.⁸⁵ Son olarak stearik asit ya da teobromin⁸⁶ bu etkilere katkı sağlayabilir. Nitekim Çoklu Risk Faktörü Girişim Deneyi'nde kesitsel lineer regresyon analizi stearik asit düzeylerinin diastolik kan basıncı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur.⁸⁷

3.4. Kan lipit profilleri

Kakao bitkisinden türeyen kakao yağı, bitter çikolatada büyük çoğunlukla bulunan ortalama %33 tekli doymamış oleik asit ve %33 stearik asit içerir. Genelde, bitkisel stearik asit ne yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) düşürür ne de LDL'yi ya da total kolesterolü artırır.⁸⁸ Sağlıklı genç bireyleri içeren çalışmada, yüksek karbonhidratlı atıştırmalık tüketimi yerine sütlü çikolata bar (46 g) tüketiminin HDL kolesterolü arttırdığı ve plazma trigliseritlerini azalttığı fakat

diyetteki total yağ alımına rağmen LDL'yi etkilemediği bulunmuştur.⁸⁹ 2010 yılında yapılmış olan bir meta-analiz, kakao alımının lipit profiline kısa süreli yanıtını içeren randomize kontrollü çalışmaları değerlendirmiştir. Toplam kolesterolde [-5,82 mg/dL (95% GA: -12,30/0,76)] ve LDL'de (95% GA: -11,13/-0,61)] küçük bir azalma bulunmuş fakat HDL'de bulunmamıştır. Bununla birlikte doz ilişkili etki için kanıt yoktur ve bu değişiklikler kardiyovasküler riskli katılımcılar ile sınırlı kalmıştır.⁹⁰ Hipertansif hastalarda günlük 100 g flavanoidden zengin çikolata tüketimi 2 haftadan fazla sürenin sonunda serum toplam ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı %12 azalmaya sebep olmuştur.⁹¹ Dahası, kakaonun LDL oksidasyonunu inhibe ettiği görülmüştür.

Sağlıklı bireylerde günlük 75 g polifenolden zengin bitter çikolata 3 haftadan sonra HDL kolesterolü %14 kadar arttırdığı ve lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur.⁹² Japonya'da yapılan bir çalışma hiperkolesterolemik hastalarda flavanolden zengin kakaonun plazma LDL seviyesini ve okside LDL'yi düşürdüğü ve HDL serum konsantrasyonlarını arttırdığını göstermiştir.⁹³

Genel olarak, çikolatanın ve çeşitli bileşenlerinin lipit seviyeleri üzerine etkisi kesin değildir daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, yüksek yağ içeriğine rağmen, kakaonun lipit metabolizması üzerine olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir.⁹⁴

3.5. İnsülin direnci

İnsülin hassasiyeti kısmen insülin aracılı NO salınımına bağlıdır.⁹⁵ Bu yüzden flavanoller ve diyetset antioksidanlar insülin direncini NO biyoyararlılığını iyileştirerek azaltabilir. Bu bilgi doğrultusunda, Grassi ve ark.⁹¹ hipertansiyonu olan hastalarda 15 günlük 100 g flavanolden zengin çikolata alımı sonrası düşük insülin direnci görüldüğünü bildirmiştir. Dahası, bozulmuş glukoz toleransı olan hipertansif hastalarda flavanolden zengin bitter çikolata kan basıncını azaltma ya da endotelial fonksiyonu düzeltmenin yanı sıra insülin hassasiyetini ve B hücre fonksiyonunu da iyileştirir.⁹⁶

Bununla birlikte, diyabetik hastalarda kakao çalışmaları yetersiz olduğundan ve diyabetikler obez olmaya yatkın olduklarından dolayı, bu hastalara kakao ya da flavanoidden zengin çikolata tüketimi için tavsiyeler dikkatlice yapılmalıdır.⁹⁴

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kakao ürünleri ve çikolata insanlar tarafından yüzyıllardır tüketilmektedir. Çikolata ve kakao flavanollerden zengin besinlerdir ve bu sebeple birçok çalışma bu besinlerin kalp sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren güçlü kanıtlar ortaya çıkarmıştır. Kardiyovasküler sistemi etkileyen bu etmenler endotel fonksiyonu iyileştirerek, trombosit reaktivitesini azaltarak işlev görmektedir. Çikolata ve içeriğinin bahsedilen olumlu etkilerinin yanı sıra kullanımı konusunda önlem almak gerekebilir. Oldukça yüksek şeker ve yağ içeriğine sahip olan mevcut ticari çikolatalar çok yüksek enerjiler içermektedir. Bu sebep ile tüketilirken obezite, diş çürükleri, diyabet gibi

hastalıkları tetikleyen yüksek şeker miktarı göz önünde bulundurularak tüketilmelidir. Tüketim esnasında porsiyon miktarına dikkat edilmelidir, daha düşük şeker içerikli ve kakao miktarı fazla olan ürünler tercih edilmelidir. Bitter çikolatanın güvenliği, kullanılabilirliği ve cazip lezzeti onu genel kardiyovasküler sağlığı geliştirmede kullanılacak umut verici bir aday olarak sunmaktadır. En az %60 kakao içeren ürünlerin günde yaklaşık 2 gram tüketilmesinin kardiyovasküler hastalıklar için optimal koruma sağladığı güncel çalışmalarda belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2008, update. Genova.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics- 2015, Update. United States.
3. World Health Organization. Cardiovascular diseases Fact sheet 2015; 317.
4. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 43-47.
5. Buitrago-Lopez A. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011; 343(4488), 1-8.
6. Ünal B. Kalp ve Damar Hastalıkları. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması). Ankara, Türkiye: Sağlık Bakanlığı Yayın No:909. 2013; 191-206.
7. Hobbs F, Jukema J, Da Silva P, McCormack T, Catapano, A. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *Q J Med*, 2010; 03: 727-739.
8. Stampfer MJ, Hu FB, Joann ME, Rimm EB, Willet WC. Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women through Diet and Lifestyle. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 16-22.
9. [Http://www.worldcocoaoundation.org/about-cocoa/cocoa-value-chain](http://www.worldcocoaoundation.org/about-cocoa/cocoa-value-chain) Erişim tarihi: 08.06.2016.
10. Frank HB, Walter WC. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease. *The Journal of the American Medical Association* 2002; 288(20): 2569-2578.
11. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Nutrition & Metabolism* 2006.
12. Waterhouse A, Shirley J, Donovan J. Antioxidant in chocolate. *Lancet* 1996; 348, 834.
13. Mostofsky, E., Levitan, E. B., Wolk, A., & Mittleman, M. A. Chocolate Intake and Incidence of Heart Failure: A PopulationBased,. *American Heart Association. Circulation* 2010; 3(5): 612-616.
14. Buijsse B, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *European Heart Journal* 2010; 31(13): 1616-1623.
15. Djousse L, Hopkins PN., Arnett DK, Pankow JS, Borecki I, North KE, Chocolate Consumption is Inversely Associated with Calcified Atherosclerotic Plaque in the Coronary Arteries: The NHLBI Family Heart Study. *Clinical Nutrition* 2011; 30(1): 38-43.
16. Djousse L, Hopkins PN, North KE, Pankow JS, Arnett DK, Ellison RC. Chocolate Consumption is Inversely Associated with Prevalent. *Clinical Nutrition* 2011; 30(2): 182-187.
17. Kwok SC, Boekholdt SM, Lentjes MA, Loke YK, Luben RN, Yeong JK. Habitual chocolate consumption and risk of cardiovascular disease among healthy men and women. *Heart* 2015; 101(16): 1279-1287.
18. Coe SD, Coe MD. The True History of Chocolate (Kindle edition b.). 1996; London, UK: Thames & Hudson.
19. Fernandez-Murga L, Tarin J, Garcia-Perez M, Cano A. The Impact of Chocolate on Cardiovascular Health. *Maturitas* 2011; 69: 312-321.
20. Lee K W, Kim YJ, Lee HJ, Lee CY. Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51(25): 7292-7295.
21. Borchers AT, Keen CL, Hannum SM, Gershwin ME. Cocoa and Chocolate: Composition, Bioavailability, and Health Implications. *Journal of Medicinal Food* 2004; 3(2): 77-105.
22. Aremu C, Agiang M, Ayatse J. Nutrient and antinutrient profiles of raw and fermented cocoa beans. *Plant Foods for Human Nutrition* 1995; 48(3): 217-223.
23. Bracco U. Effect of triglyceride structure on fat absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 60(6): 1002-1009.
24. Grundy, S. M. (1994). Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 60(6): 986-990.
25. Lairon D. Dietary fatty acids and arteriosclerosis. *Biomed Pharmacotherapy* 1997; 51(8): 333-336.
26. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willet WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *British Medical Journal* 1996; 313(7049): 85-90.
27. Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *The New England Journal of Medicine* 1988; 318(19): 1244-1248.
28. Tholstrup T, Marckmann P, Jespersen J, Sandström B. Fat high in stearic acid favorably affects blood lipids and factor VII coagulant activity in comparison with fats high in palmitic acid or high in myristic and lauric acids. *The american Journal of Clinical Nutrition* 1994; 59(2): 371-377.
29. Kritchevsky D. Stearic acid metabolism and atherogenesis: history. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 60(6): 997-1001.
30. Maki K, Davidson M, Umporowicz D, Schaefer E, Dicklin M, Ingram, K. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 74(1): 33-43.
31. Staphylakis K, Gegiou D. Free, esterified and glucosidic sterols in cocoa butter. *Springer Link* 1985; 20(11): 723-728.
32. Steinberg F, Bearden M, Keen C. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *The Journal of American Dietetic Association* 2003; 103(2): 215-223.
33. Davidsson L, Walczyk T, Morris A, Hurrell R. Influence of ascorbic acid on iron absorption from an iron-fortified, chocolate-flavored milk drink in Jamaican children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67(5): 873-877.
34. Jenkins D, Kendall C, Vuksan V, Vidgen E, Wong E, Augustin L. Effect of cocoa bran on low-density lipoprotein oxidation and fecal bulking. *American Medical Association's journal of internal medicine* 2000; 160(15): 2374-2379.
35. Fernandez M. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Current Opinion in Lipidology* 2001; 12(1): 35-40.
36. Harland B, Oberleas D. Phytate and Zinc Contents of Coffees, Cocos, and Teas. *Journal of Food Science* 1985; 50(3): 832-833.
37. Aremu C, Abara A. Hydrocyanate, oxalate, phytate, calcium and zinc in selected brands of Nigerian cocoa beverage. *Plant Foods for Human Nutrition* 1992; 42(3): 231-237.
38. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Comment in *JAMA*, 2001;285(19): 2508-9.
39. Crozier, A., Yokota T, Jaganath IB, Saltmarsh M, Clifford MN. *Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet* Oxford: Blackwell Publishing 2006; 208-302.
40. Kim H, Keeney P. Epicatechin Content in Fermented and Unfermented Cocoa Beans. *Journal of Food Science* 1984; 49(4): 1090-1092.
41. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling* 2013; 18(14): 1818-1892.
42. Zumbe A. Polyphenols in cocoa: are there health benefits *Nutrition Bulletin*, 1998; 23(1): 94-102.
43. Osakabe N, Yamagishi M, Sanbongi C, Natsume M, Takizawa T, Osawa T. The antioxidative substances in

- cocoa liquor. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1998; 44(2): 313-321.
44. Porter L, Ma Z, Chan B. Cacao procyanidins: Major flavanoids and identification of some minor metabolites. *Phytochemistry* 1991; 30(5): 1657-1663.
45. Miller KB, Stuart DA, Smith NL, Lee CY, Mchale N, Flanagan JA. Antioxidant activity and polyphenol and procyanidin contents of selected commercially available cocoa-containing and chocolate products in the United States. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 2006; 54(11): 4062-4068.
46. Holt RR, Lazarus SA, Sullards M C, Zhu QY, Schramm DD, Hammerstone JF. Procyanidin dimer B2 [epicatechin-(4 β -8)-epicatechin] in human plasma after the consumption of a flavanol-rich cocoa. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76(4): 798-804.
47. Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Kirkpatrick NJ, Polagruto JA. Food effects on the absorption and pharmacokinetics of cocoa flavanols. *Life Science* 2003; 73(7): 857-869.
48. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79(5): 727-747.
49. Sarda-Urpi M, Monagas M, Khan N, Lamuela-Raventos RM, Santos-Buelga C, Sacanella E. Epicatechin, procyanidins, and phenolic microbial metabolites after cocoa intake in humans and rats. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2009; 394(6): 1545-1556.
50. Fogliano V, Corollaro LM, Vitaglione P, Napolitano A, Ferracane R, Travaglia F. In vitro bioaccessibility and gut biotransformation of polyphenols present in the water-insoluble cocoa fraction. *Molecular Nutrition & Food Research* 2011; 55(1): 44-55.
51. Cook N, Samman S. Flavonoids—Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1996; 7(2): 66-76.
52. Hertog MG, Hollman PC, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1992; 40(12): 2379-2383.
53. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant Vitamin Intake and Coronary Mortality in a Longitudinal Population Study. *American Journal of Epidemiology* 1994; 139(12): 1180-1189.
54. Bravo L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews* 1998; 56(11): 317-333.
55. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England Journal Of Medicine* 1989; 320(14): 915-924.
56. Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 98(1): 1-9.
57. Hii CL, Law CL, Suzannah S, Cloke M, Cloke M. Polyphenols in cocoa. *Asian Journal of Food and Agro-Industry* 2009; 702-722.
58. Bakan A, Eksi A. Gıdaların antioksidan kapasitesinin belirlene yöntemleri. *Dünya Gıda Dergisi* 2006.
59. Wang H, Cao G, Prior RL. Total Antioxidant Capacity of Fruits. *Journal of Agricultural Food and Chemistry* 1996; 44: 701-705.
60. Adamson GE, Lazarus SA, Mitchell AE, Prior RL, Cao G, Jacobs PH. HPLC Method for the Quantification of Procyanidins in Cocoa and Chocolate Samples and Correlation to Total Antioxidant Capacity. *Journal of agricultural Food and Chemistry* 1999; 47(10): 4184-4188.
61. Kalt W, Ryan DA, Duy JC, Prior RL, Ehlenfeldt MK, Kloet SV. Interspecific Variation in Anthocyanins, Phenolics, and Antioxidant Capacity among Genotypes of Highbush and Lowbush Blueberries (*Vaccinium* Section *cyanococcus* spp.). *Journal of Agricultural Food and Chemistry* 2001; 49(10): 4761-4767.
62. Othman A, Ghani NA, Adenan I. Antioxidant capacity and phenolic content of cocoa beans. *Food Chemistry* 2007; 100(4): 1523-1530.
63. Pannala AS, Chan TS, O'Brien PJ, Rice-Evans CA. Flavonoid B-Ring Chemistry and Antioxidant Activity: Fast Reaction Kinetics. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; 282(5): 1161-1168.
64. Arteel GE, Sies H. Protection against peroxynitrite by cocoa polyphenol. *FEBS Letters* 1999; 462 (1-2): 167-170.
65. Lotito SB, Actis-Goretti L, Renart ML, Caligiuri M, Rein D, Schmitz HH. Influence of Oligomer Chain Length on the Antioxidant Activity of Procyanidins. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000; 276(3): 945-951.
66. Rein D, Lotito S, Holt RR, Keen CL, Schmitz HH, Fraga CG. Epicatechin in Human Plasma: In Vivo Determination and Effect of Chocolate Consumption on Plasma Oxidation Status. *The Journal of Nutrition* 2000; 130(8): 2109-2114.
67. Wang JF, Schramm DD, Holt RR, Ensuna JL, Fraga CG, Schmitz HH. A Dose-Response Effect from Chocolate Consumption on Plasma Epicatechin and Oxidative Damage. *The Journal of Nutrition* 2000; 130(8): 2115-2119.
68. Miller KB, Hurst WJ, Payne MJ, Stuart DA, Apgar J, Sweigart DS. Impact of Alkalization on the Antioxidant and Flavanol Content of Commercial Cocoa Powders. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008; 56(18): 8527-8533.
69. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015. Türkiye İstatistik Kurumu 2016
70. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali E, Thuillez C. Nitric Oxide Is Responsible for Flow-Dependent Dilatation of Human Peripheral Conduit Arteries In Vivo. *American Heart Association. Circulation* 1995; 91: 1314-1319.
71. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Lüscher TF, Thuillez C. Role of Basal and Stimulated Release of Nitric Oxide in the Regulation of Radial Artery Caliber in Humans. *American Heart Association. Hypertension* 1995; 26: 327-331.
72. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Production in Human Atherosclerosis. *American Heart Association. Circulation* 1998; 97: 2494-2498.
73. Ross R. Atherosclerosis- An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 115-126.
74. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(6): 937-954.
75. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 81(1): 298-303.
76. Pearson DA, Paglieroni TG, Rein D, Wun T, Schramm DD, Wang JF. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *The Journal of Emergency Medicine* 2002; 106(4-5): 191-197.
77. Innes A, Kennedy G, Bancroft A, Belch J. Dark chocolate inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Platelets* 2003; 14(5): 325-327.
78. Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F, Sudano I, Hermann M, Binggeli C. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart* 2006; 92: 119-120.
79. Kelly F, Sinclair A, Mann N, Turner A, Abedin L, Li D. A stearic acid-rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55(2): 88-96.
80. Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the

- Zutphen Elderly Study. Archives of Internal Medicine 2006; 166(4): 411-417.
81. Alonso A, Fuente C, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA. Chocolate Consumption and Incidence of Hypertension. American Heart Association. Hypertension 2005; 46: 21-22.
82. Taubert D, Roesen R, Lehmann C, Jung N, Schömig E. Effects of Low Habitual Cocoa Intake on Blood Pressure and Bioactive Nitric Oxide. The Journal of the American Medical Association 2007; 298(1): 49-60.
83. Foster MW, Pawloski JR, Stamler S, Stamler JS. Role of Circulating S-Nitrosothiols in Control of Blood Pressure. American Heart Association. Hypertension 2005; 45: 15-17.
84. Actis-Goretti L, Ottaviani JJ, Fraga CG. Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme Activity by Flavanol-Rich Foods. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2006; 54(1): 229-234.
85. Persson I, Persson K, Hagg S, Andersson R. Effects of Cocoa Extract and Dark Chocolate on Angiotensin-converting Enzyme and Nitric Oxide in Human Endothelial Cells and Healthy Volunteers—A Nutrigenomics Perspective. Journal of Cardiovascular Pharmacology 2011; 57(1): 44-50.
86. Kelly CJ. Effects of theobromine should be considered in future studies. The American journal of Clinical Nutrition 2005; 82(2): 486-487.
87. Simon JA, Fong J, Bernert JT. Serum Fatty Acids and Blood Pressure. American Heart Association. Hypertension 1996; 27: 303-307.
88. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. The American Journal of Clinical Nutrition 2003; 77(5): 1146-1155.
89. Kris-Etherton P, Zock P, Kester A, Katan M. Effects of a milk chocolate bar per day substituted for a high-carbohydrate snack in young men on an NCEP/AHA Step 1 Diet. The American Journal of Clinical Nutrition 1994; 60(6): 1037-1042.
90. Jia L, Liu X, Bai YY, Hua Li S, Sun K, He C. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. The American Journal of Clinical Nutrition 2010; 92(1): 218-225.
91. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. The American Journal of Clinical Nutrition 2005; 81(3): 611-614.
92. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Rissanen TH, Virtanen JK, Kaikkonen. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. Free Radical Biology and Medicine 2004; 37(9): 1351-1359.
93. Baba S, Osakabe N, Kato Y, Natsume M, Yasuda A, Kido T. Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. The American Journal of Clinical Nutrition 2007; 709-717.
94. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Lüscher TF. Cocoa and Cardiovascular Health. American Heart Association. Circulation 2009; 119: 1433-1441.
95. Zeng G, Nystrom FH., Ravichandran LV, Kirby M, Motowski H, Quon MJ. Roles for Insulin Receptor, PI3-Kinase, and Akt in Insulin-Signaling Pathways Related to Production of Nitric Oxide in Human Vascular Endothelial Cells. American Heart Association 2000; 101: 1539-1545.
96. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G. Blood Pressure Is Reduced and Insulin Sensitivity Increased in Glucose-Intolerant, Hypertensive Subjects after 15 Days of Consuming High-Polyphenol Dark Chocolate. The Journal of Nutrition 2008; 138(9): 1671-1676.