



## Tatlandırıcılar ve Metabolizma Hastalıklarıyla İlişkisi

Nildem Kızılaslan\*

Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, 34810 İstanbul, Türkiye

### MAKALE BİLGİSİ

#### Derleme Makalesi

Geliş 14 Ekim 2016  
Kabul 18 Ocak 2017

#### Anahtar Kelimeler:

Tatlandırıcılar  
Metabolik hastalıklar  
İnsan sağlığı  
Beslenme  
Diyet

\*Sorumlu Yazar:

E-mail: nildemkizilaslan@gmail.com

### ÖZET

Tatlandırıcılar şeker yerine ikame edilen, şeker benzeri tatlı bir tada sahipken önemli ölçüde daha az gıda enerjisi içeren bir gıda katkı maddesidir. Bazı şeker ikameleri doğa tarafından bazıları da yapay olarak üretilir. Tatlandırıcılar şeker alkollerini (polioller), yapay tatlandırıcılar ve doğal tatlandırıcılar olarak sınıflandırılabilir. İnsanların şekerin olumsuz etkilerinden kaçınma gereksinimi, tat alma zevkini bırakamama duygusu tatlandırıcıların günümüzde yoğun olarak kullanımları sonucunu beraberinde getirmiştir. Kullanımlarının insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında olumlu ve olumsuz farklı görüşler vardır. Gıda üreticileri genel eğilime paralel olarak gıdalardaki şeker miktarını olumsuz etkilerinden dolayı düşürmeyi hedeflemektedir. Bu açıdan sektör tüketicilere daha sağlıklı, doğal, besleyici özelliği olan ve kalori içeriği düşük tatlandırıcılar sunmaya çalışmaktadır. Bu çalışmada, sıklıkla kullanılan tatlandırıcılar değerlendirilmiş, güvenilirlikleri ve metabolik hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir. Tatlandırıcıların güvenilirliğini göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Az sayıda olsa da yan etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Bazı tatlandırıcılar birtakım semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu konuda karşılaştırmalı uzun süreli çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 5(2): 191-198, 2017

## The Relationship Between Sweeteners and Metabolic Diseases

### ARTICLE INFO

#### Review Article

Received 14 October 2016  
Accepted 18 January 2017

#### Keywords:

Sweeteners  
Metabolic diseases  
Human health  
Nutrition  
Diet

\*Corresponding Author:

E-mail: nildemkizilaslan@gmail.com

### ABSTRACT

Sweeteners that sugar substitute is a food additive that provides a sweet taste like that of sugar while containing significantly less food energy. Some sugar substitutes are produced by nature, and others produced synthetically. Sweeteners can be classified as sugar alcohols (polyols), artificial sweeteners and natural sweeteners. The need to avoid the adverse effects of sugar cannot stop feeling the taste on humans has resulted in intense use of sweeteners nowadays. There are positive and negative opinions about the effects of their use on human health. The general tendency of food producers is to reduce the amount of sugar in the groats due to negative effects in parallel. Food sweeteners are intended for a large group of consumers, and one of the main points of the sector operators is to provide healthier, natural, nutritional and low calorie sweeteners to these consumers. In this study, we evaluated the sweeteners which are most commonly used. Many studies have been done to demonstrate the safety of sweeteners. There are also studies showing that there may be side effects even if there are few. Some sweeteners have been associated with a number of symptoms. There is a need for comparative long-term work in this area.

## Giriş

Değişen yaşam koşulları, farklılaşan gündelik alışkanlıklar ve özellikle sanayileşmiş ülkelerde çalışma koşullarının ağırlaşmasına bağlı olarak yemek yeme alışkanlıklarında gözlenen köklü değişiklikler, son yüzyılda insanların en büyük sorunlarının kalp-damar sistemi hastalıkları, diyabet ve obezite olmasına da yol açmış görünmektedir. Bu gibi metabolik alt yapısı bulunan hastalıklarda tedavi yöntemleri hızla gelişmesine karşın, koruyucu ve yardımcı tedavi yöntemlerinin de güncel tartışmalarda oldukça fazla yer tuttuğu görülmektedir (İrat, 2010). İnsanın tatlıya düşkünlüğü, insanlık tarihi kadar eskidir. Eski Mısır mezarlarında, bal üretimi resmedilmiş, MÖ 375 yılında ise, Araplar, şeker kamışının rafine edilmesinden bahsetmişlerdir. Bir enerji dengesizliği sorunu olan obezitenin tedavisinde ve sağlıklı beslenmede en önemli konu, enerji alımını artıran boş kalori kaynağı şeker ve şekerli yiyeceklerin tüketiminin kısıtlanmasıdır. Ayrıca, diyabetli kişilerde, tat algılama duyusunun azalması ve tatlı yiyeceklerin genelde sevilmesi, tatlı yeme isteğini artırmaktadır. Bu ihtiyaçtan dolayı, şeker yerine kullanılabilir aynı tadı veren ancak, sağlık açısından sakıncası olmayan, düşük kalorili ve/veya kalori içermeyen bazı yapay tatlandırıcıların üretimi ve tüketimi 19.yüzyılın sonlarında gündeme gelmiştir (Alphan, 2005). Özellikle yapay tatlandırıcılar, piyasaya sürülüp kullanımları başladığından bu yana kimileri tarafından olumlu karşılanırken, kimileri tarafından da bu moleküllere temkinle yaklaşmıştır. Üzerindeki tartışmalar süredursun, yapay tatlandırıcılar geçen yıllar boyunca çeşitlenmiş, kullanım oranları artmış ve yine fazlaca tartışılmalarına karşın üretimlerine her geçen yıl hız verilmiştir (İrat, 2010). Günümüzde birçok tatlandırıcı şeker yerine kullanılmaya başlamıştır. Tüketici beklentilerine yönelik olarak da ürün çeşitlendirilmektedir.

Geçmiş yıllarda özellikle diyabet ve obezite gibi diğer bazı hastalıkları olan insanlar için düşük kalorili ürünler üretilmiş olmakla birlikte ürün çeşidinin azlığı ve yüksek fiyattan satılması gibi olumsuzlukların yanında ürünlerin tat ve aromalarının yeteri kadar iyi olmayışı diğer bir olumsuzluk olarak görülmekteydi. Bugün ise bu ürünler makul fiyatla satın alınabilmektedir. Tat ve aromaları önceki ürünlerle kıyaslandığında daha gelişmiş durumdadır (Nabors ve Lemieux, 1993'den alıntı İnanç ve Çınar, 2009). Yapay tatlandırıcılar, hem şeker gibi tatlıdır hem de kalori içermezler. Diş çürütmesine katkıda bulunmazlar ve diyabet hastaları veya sakaroz kullanımlarını azaltmak isteyen kişiler için kabul edilebilir alternatiflerdir. Yapay tatlandırıcılar ve onların metabolik yan ürünleri ve bileşenlerinin normal seviyelerde kullanıldığında insanlara zararı olmadığı kabul edilir. Sağlıklı bir diyetle beraber kullanıldığı zaman, yapay tatlandırıcıların tüketimi genellikle güvenlidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yapay tatlandırıcılarla ilgili sağlık örgütlerinin de uyarılarını dikkate alarak yapılan çalışmaları izlemekte, ayrıntılı bir şekilde gözden geçirmekte ve kullanımına bu aşamalardan sonra karar vermektedir. Bu çalışmada, FDA tarafından izin verilen ve sıklıkla kullanılan tatlandırıcılar değerlendirilmiş, güvenilirlikleri ve metabolik hastalıklarla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Yapay Tatlandırıcılar

### *Enerji İçeren Yapay Tatlandırıcılar*

Enerji içeren yapay tatlandırıcılar fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, sorbitol, mannitol, ksilitol ve tagatoz'dur.

*Fruktoz:* Fruktoz, birçok besin maddesinde bulunan altı karbonlu bir monosakkarittir. Beyaz katı bir görünüme sahip olan fruktoz, suda çok kolay çözünür. Bal, ağaç meyveleri, kavun ve karpuzun da dahil olduğu familyadaki meyveler, dutsu meyveler ve bazı kök sebzeleri, kayda değer miktarlarda fruktoz içeren sükroz (çay şekeri) içerir. Sükroz, glukoz ve fruktozun bir araya gelmesiyle meydana gelen bir disakkarittir. Dünya çapında her yıl doğal olarak 240.000 ton fruktozun ototrof canlılar aracılığıyla üretildiği tahmin edilmektedir (Anonim, 2004).

Aşırı fruktoz tüketiminin insülin direncine, obeziteye, LDL kolesterolünün ve trigliseritlerin artmasına; dolayısıyla da metabolik sendromlara yol açtığına dair birçok hipotez bulunmaktadır (Elliot ve ark., 2002). Kısa dönem testlerde, besinsel kontrolün ve fruktoz tüketmeyen kontrol grubunun olmayışı, deneylerin sonuca varmasının önüne geçen unsurlardır. Ancak yine de, fruktoz tüketimiyle obezite arasında bir bağlantı bulunduğu dair raporlar bulunmaktadır (Lustig, 2006). Fruktoz tüketiminin aşırı artması sonucunda da, serum yağ asidi düzeyleri artar ve bu da insülin bağımsız olarak özellikle abdominal obeziteye neden olur (Bulut ve Mir, 2011)

Fruktoz şeker hastaları için diğer şekerlerden daha iyi bir besindir. Ancak glukozun tüm vücut hücreleri tarafından kullanılabilirdiği, fakat fruktozun kullanılabilmesi için karaciğerde birtakım tepkimeler geçirmesi gerekliliği bu durumu değiştirmektedir. Yüksek fruktoz diyetiyle beslenen farelerin karaciğerlerinin alkoliklerin karaciğerinden pek farklı olmadığını, yağ ve sirotikle tıkalı olduğu gözlemlenmiş durumdadır. Her ne kadar sperm ve bazı bağırsak hücrelerinin fruktozu doğrudan tüketebildiği bilinse de, alınan fruktozun büyük bir kısmı karaciğerde tepkimeler geçirerek kullanılmaktadır (Forristal, 2001).

Nakagawa ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada, früktozla beslenen sıçanlarda metabolik sendrom geliştiği, aynı miktar sukrozla beslenen sıçanlarda ise gelişmediğini saptamıştır.

*Yüksek fruktozlu mısır şurubu:* Tamamen doğal ortamda mısır nişastasının önce glukozu, sonra da bu glukozun enzimatik izomerizasyonu ile fruktoza dönüştürülmesi ile elde edilen yüksek fruktozlu mısır şurupları çok sayıda fayda sağlayan doğal, besleyici ve çok yönlü tatlandırıcılardır. İçerik, tatlılık, kalori ve metabolizma açısından sakkaroz (sofra/çay şekeri) ve bal ile çok benzerdir. Yüksek fruktozlu mısır şurupları başlıca iki formülasyonda satılmaktadır: %42 (HFCS-42) ve %55 (HFCS-55) fruktoz içeriğine sahip olacak şekilde üretilen şurupların geri kalan içeriği, başlıca glukoz olmak üzere, glukoz ve yüksek şekerlerle tamamlanır (Anonim, 2017).

Baklava ve benzeri tatlılarda, çeşitli hububat ürünlerinde, süt ürünlerinde, meşrubatlarda, dondurma ve dondurulmuş tatlılarda kullanılır. Yüksek fruktozlu mısır

şurubuyla vücuda çok miktarda fruktoz alınır ve sağlığa olumsuz etkileri olan birçok durum ortaya çıkar. Fazlası karaciğerde trigliserid olarak depolanır. Bu da şişmanlık, koroner kalp hastalıkları, insülin direnci gibi birçok hastalık riskini beraberinde getirir. Ayrıca daha az insülin salgılanması yaparak, doyma hissini geciktirir veya ortadan kaldırır (Karaoğlu,2014).

Bocarsly ve ark. (2010) tarafından yapılan araştırmada, farelere belli bir süreyle yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sakkaroz verilmiştir. Deneyin sonunda vücut ağırlıkları, yağ ve trigliserid seviyeleri ölçülmüştür. Yüksek fruktozlu mısır şurubuyla beslenen farelerde anormal ağırlık artışı, yüksek trigliserid seviyeleri gözlenmiştir (Bocarsly ve ark., 2010).

**Sorbitol:** Elma, kuru erik, kiraz ve üzüm gibi taneli ve tanesiz birçok meyvede bulunan doğal bir karbonhidrat alkolüdür. Ticari olarak glikozdan üretilir. Glikoz katalitik hidrojenasyonu ile elde edilen bir poliyol (şeker alkolü) dür. Sorbitol, sakarozun tatlılığının yaklaşık %60'ına sahiptir. Diyet enerjisi sağladığı için besleyici bir tatlandırıcı olarak anılır: Ortalama 4 kilokalori (17 kilojoule) karbonhidrat karşısında gram başına 2,6 kilokalori (11 kilojoule). Genellikle diyet yiyecekleri (diyet içecekleri ve dondurma dahil), nane, öksürük şurubu ve şekersiz çiklet sakızı içinde kullanılır (Campbell, 2011). Kan şekeri ve insülin salınımı üzerine glukozla karşılaştırıldıklarında daha az etkileri vardır. Yıkıldıklarında 2,6 kcal/g enerji açığa çıkar ve çoğunlukla sakızlarda ve eczacılıkta (vitaminler) tatlandırıcı olarak kullanılır. Karaciğerdeki metabolizması fruktoz gibidir (Crapo, 1988). Günde 50 g'ın üzerinde alındıklarında gaz ve diyareye neden olabilir (Akbulut ve ark., 2008).

**Mannitol:** Sorbitol gibi şeker alkolüdür. Mannitol aynı zamanda bir ilaç olarak kullanılan bir şeker türüdür. Bir şeker olarak, bağırsaklardan az emilen şekerli yiyeceklerde genellikle bir tatlandırıcı olarak kullanılır. Bir ilaç olarak, glomomda görülen gibi gözlerdeki yüksek basınçları azaltmak ve intrakranyal basıncın yükselmesini sağlamak için kullanılır. Tıbbi olarak enjeksiyon yoluyla verilir (Varzakas ve ark., 2012). Etkiler genelde 15 dakika içinde başlayıp 8 saate kadar sürer. Tıbbi kullanımdan kaynaklanan genel yan etkiler arasında elektrolit sorunları ve dehidrasyon gelmektedir. Diğer ciddi yan etkiler, kötüleşen kalp yetmezliği ve böbrek sorunlarını içerebilir. Hamilelikte kullanımın güvenli olup olmadığı belirsizdir. Mannitol, ozmotik idrar söktürücü ilaç ailesindedir ve beyinden ve gözlerden sıvı çekerek çalışır (WHO, 2009).

Mannitol kan glikozunu sukrozdan daha düşük bir seviyeye çıkarır dolayısıyla glisemik indeksi nispeten düşüktür ve bu nedenle diyabetliler için ve çiğneme sakızlarında bir tatlandırıcı olarak kullanılır (Grenby, 2011).

**Ksilitol:** Bilimsel adı ksilitol olan madde, bir şeker alkolüdür ve bu şeker alkolü selüloz içeren çeşitli ürünlerden elde edilmektedir. Şekerle aynı görünümde ve aynı tattadır; ancak şekerden çok daha az kalori içerir. Bir gram ksilitol 3,87 kcal olan bir gram şekerle kıyasla 2,43 kcal içerir (Walters, 2012). Ksilitol maddesi, böğürtlen, muz, fıstık, karnabahar, erik, yeşil salata, çilek ve mantar gibi ürünlerde de bulunmaktadır. Ksilitol maddesi, bu ürünlerden vücuda alınabildiği gibi, vücutta günde 5 ile 15 gram arasında da oluşma özelliğine sahiptir (Rao ve

ark., 2006). Ksilitol, ağza alındığı zaman ağızda ferahlık hissini oluşmasına neden olur.

Ksilitol, diabetik beslenmede önemli bir rol oynamaktadır. 1960'lardan beri Almanya, İsviçre, Sovyetler Birliği ve Japonya'da diyabet hastalarında tatlandırıcı olarak kullanılmıştır. Maddenin böyle kullanılması, kanda bulunan glukoz seviyesini insülinle paralel bir şekilde azaltır ve düşük kalori değeri oluşur. İnsülin direnci ve glikoz toleransı ile ilgili tedavide infüzyon terapisinde enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır (Marti ve ark., 2008). Bunun dışında bu madde, B vitamini ve kalsiyum emilimini artırıcı özelliğe sahiptir. Diş çürüklerinin önlenmesi, kulak enfeksiyonlarının azaltılması, vücut ağırlığının dengelenmesi, osteoporozise farklı kullanım alanlarıdır (Vasilescu ve ark., 2011).

**Tagatoz:** Tagatoz, tatlandırıcılar arasında yer alan ve doğal olarak bulunan altı karbonlu bir monosakkarittir. Çoğunlukla süt ürünlerinde bulunan tagatozun sertlik derecesi sükroza çok yakındır. Ayrıca tatlılık oranı %92 olmasına rağmen sadece %38'i kalori sağlar. Tagatoz, şekerle çok benzer bir tatlılığa sahipken, glisemik indeksi (GI 3) çok düşüktür. Tagatoz 2001'den beri FAO/WHO gibi örgütlerce gıda maddeleri içinde güvenli olarak görülmektedir. Sükrozdan daha farklı metabolik özelliklere sahip olan tagatoz, kan şekeri ve insülin üzerine çok az etki eder. Ayrıca diş dostu olarak kabul edilir (Chiu ve ark., 2011).

#### *Enerji İçermeyen Yapay Tatlandırıcılar*

Altı yüksek yoğunluklu tatlandırıcı ABD'de gıda katkı maddeleri olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Bunlar; sakarin, aspartam, asesülfam potasyum (Ace-K), sukraloz, neotame ve advantame'dir (Anonim, 2017a). Enerji içermeyen tatlandırıcılar, ABD'de 1903 yılında sakarinin piyasaya sürülmesinden bu yana kullanılmaktadır. Enerjisiz tatlandırıcılar, şeker tüketimini ve şekerden gelen enerjiyi azaltmada yardımcı olmaktadır (Anonim, 2017b).

**Sakarin:** İlk kalorisiz yapay tatlandırıcıdır. 1. Dünya Savaşı sırasında şeker yokluğu nedeni ile yaygın kullanımı başlamıştır. Sakarinin asit formu suda çözünmez. Bu nedenle sodyum dihidrat tuzu halinde tatlandırıcı olarak kullanılır (Just ve ark., 2008). Yüksek stabiliteye sahiptir. Sakarinin raf ömrü; besin maddelerinde 6 ay, ilaçlarda 2 yıl kadardır. Ticari satışı yaklaşık tek başına 12,5 miligramlık tabletler halinde veya Sakarin Sodyum 12,5 mg ve Sodyum Siklamat 125 mg kombinasyonu ile yapılmaktadır. Tat karakteri geç algılanır. Ağızda metalik ve acı tat bıraktığı yapılan tat kontrolleri sonucunda belirlenmiştir. Sakarinin tatlandırıcı kuvveti, çay şekerinin 500-700 katı kadardır (Whitehouse ve ark., 2008).

**Aspartam:** Kimyasal formülü aspartil-fenilalanin-1-metil ester olan bir tatlandırıcıdır. Kimyasal olarak aspartat ve fenil alanin aminoasitlerinden oluşmuş bir dipeptidin metil esteridir. Çay şekerinden 180 kat daha tatlıdır. İlk kez James M. Schlatter tarafından 1965 yılında keşfedilmiş, ABD'de 1974'te kullanımının onaylanmasından sonra uzun süre güvenilirliği tartışma konusu olmuştur, yapılan araştırmalarda bir zararı olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. FDA tarafından 1981'de gıda ürünlerinde kullanımına ilişkin ilk

onaylanmasından bu yana, aspartamın güvenliği, çeşitli siyasi ve tıbbi tartışmalara, Birleşik Devletler kongre duruşmalarına ve İnternet sahtekârlıklarına konu olmuştur (Rowe, 2009). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, 2013 yeniden değerlendirmesinde aspartamın ve arıza ürünlerinin mevcut maruz kalma düzeylerinde insan tüketimine karşı güvenli olduğunu ve diğer tıbbi değerlendirmeleri doğruladığını belirtmiştir (Anonim, 2017c).

Fenilketonüri (PKU) hastaları fenilalanini metabolize edemedikleri için bu amino asitten fazla almamaları gerekir. Aspartam vücutta fenilalanine dönüştüğü için fenilketonüri hastalarının günlük fenilalanin tüketimleri ile aspartam tüketimlerini birlikte değerlendirmeleri gerekir (Magnuson ve ark., 2007). Bu yüzden aspartam içeren gıdaların üzerinde fenilketonüri hastalarına yönelik bir uyarı yazısı olur.

**Asesülfam K:** İlk olarak 1983 yılında, Birleşik Gıda Katkıları Uzman Komitesi (JECFA) tarafından değerlendirilmeye alınmıştır. FDA, 1988 yılında alkolsüz içeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılmasını onaylamıştır (FDA, 1998). Mart 2000 yılında FDA, Asesülfam-K' nın güvenilirliğini tekrar onaylamış ve genel amaçlı kullanımına izin vermiştir.

Beyaz, kokusuz ve kristal yapıdadır. Organik, sentetik bir tuzdur. Asesülfam-K' nın tadı sukroza benzer, çabuk algılanır ve tadı kalıcıdır. Ağızda farklı bir tat bırakmaz. Ancak yüksek yoğunlukta kullanıldığında acı, metalik bir tat verir. Şekere göre 130-200 kat daha fazla tada sahiptir. Gıda sanayiinde geniş kullanım alanı vardır. Gazlı ve gazsız içecekler, meyve nektarları, meyve suyu konsantreleri, süt ürünleri, dondurmalar, tatlılar, marmelatlar, jöleler, reçeller, fırınlanmış ürünler, sakızlar, bazı sebze turşuları, diş macunu, ağız spreyleri üretiminde kullanılmaktadır (Whitehouse ve ark., 2008).

**Sukraloz:** Gıda endüstrisinde kullanılmaya başlanan nispeten yeni bir tatlandırıcıdır. Sukrozun kimyasal modifikasyonu ile oluşur. Sukrozdan yaklaşık 600 kat daha tatlıdır. Stabil bir moleküldür. Sukralozun %85 gibi büyük bir kısmı vücutta emilmeden gaitayla dışarı atılır. Yaklaşık %15' lik sınırlı absorpsiyonu pasif difüzyon yoluyla ve gastro intestinal kanaldan gerçekleşir. Enerji vermez. Suda yüksek, yağda düşük oranda çözünür. Kloruzlaşmaz. Biyo-akümülyasyon gerçekleştirmez ve hızlı bir şekilde elimine edilir (Giha ve ark., 2006).

**Neotame:** Neotame, sakarozdan 7000-13000 kat, aspartamdan 30-60 kat daha tatlı bir yapay tatlandırıcıdır. Orta derecede ısıya kararlı, son derece güçlü, hızla metabolize olur, tamamen yok edilir ve vücuda birikmesi gözükmemektedir (Mayhew ve ark., 2012).

Neotame, aspartamın bir takım kimyasal işlemlerden geçirilmesiyle bulunmuştur. Daha çok gıda endüstrisinde kullanılır. Diyabet hastalarında glukoz ve insülin konsantrasyonunu etkilememektedir. Fenilketonüri (PKU) hastaları için de neotam içeren ürünlerin etiketlenmesine gerek yoktur. JECFA, 2003 yılında neotamın kullanılabilir değerini, 2 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirlemiştir (Whitehouse ve ark., 2008).

**Advantame:** Advantame birçok yeni tatlandırıcının içinde FDA'dan 2014 yılında onay almış yeni yapay tatlandırıcılardandır. Advantame, aspartamdan türetilmiş ve beşeri kullanım için onaylanmış, ultra yüksek yoğunluklu, alkalik olmayan bir tatlandırıcıdır. Aspartam ve fenilalanin içerir.

Aspartam ile aynı aminoasitlerin türevi olup vanilyanın bir parçasıdır. Aspartam ile karşılaştırıldığında (ki aspartam şekerden yaklaşık 200 kat daha tatlı), advantame ise şekerden 20.000 ila 40.000 kez daha tatlıdır. Avustralya'da ve Yeni Zelanda'da güvenli olarak kabul edilmiştir. Alkolsüz içecekler, sakız ve süt ürünleri için tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (García-Almeida ve ark., 2013).

Sclafani ve Ackroff (2015) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada Advantame tatlandırıcısının, kemirgenler için güçlü bir tatlandırıcı olduğu ancak çözünürlük sınırlı olduğundan, sakarin, sukraloz veya asesülfam K'ya yüksek konsantrasyonlarda etkili bir alternatif olmadığını ortaya koymuşlardır.

Başka bir çalışmada yeni yüksek yoğunluklu bir tatlandırıcı olan Advantame insanın gastrointestinal sisteminden önemli miktarlarda emilmemesi düşünülmektedir. 2 çalışmada toplam 48 sağlıklı erişkin gönüllüde güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından bu durum değerlendirilmiştir. Çalışma tamamlandığında herhangi olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır. Laboratuvar parametrelerinde, yaşamsal bulgularında, elektrokardiyogramda veya fizik muayene bulgularında klinik olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Bu çalışma, sağlıklı kişilerde, yiyecek ve içecek kullanımında karşılaşılabilecek olanları aşan dozlarda, advantame'in emniyet ve tolerabilitesini ortaya koymaktadır (Warrington ve ark., 2011).

Aspartam türevi olduğu için fenilketonüri hastalarına yönelik bir uyarı etiketi taşıması gerekmektedir.

## Doğal Tatlandırıcılar

Şeker kullanmamak, sağlıklı ve doğal beslenmek için yapay tatlandırıcılar yerine doğal alternatifler bulunmaktadır. Akağaç şurubu, bal, hindistan cevizi palmyesi, monk meyvesi özütü, hurma şekeri, esmer veya kamış şekeri, stevia bunlardan bazılarıdır. Stevia ticari açıdan tablet olarak kullanıma uygun hale getirildiğinden bu doğal tatlandırıcı hakkında burada bilgi verilmek istenmiştir.

### Stevia

Paraguay ve Brezilya'da yüzyıllardan beri tatlandırıcı ve tedavi edici özellikleri nedeniyle kullanılan stevia (şeker bitkisi, şekerotu) Japonya'da da otuz yılı aşkın bir süredir milyonlarca kişi tarafından tatlandırıcı ve gıda katkıları olarak kullanılmaktadır. Bu bitkiden elde edilen özütün, kan şekerini düzenleyici etkileri olduğu kabul edilmektedir. Stevia'nın insülin duyarlılığını ve hatta salınımını artırıcı etkilerinin olduğunu gösteren bazı araştırmaların varlığı diyabet tedavisinde kullanımını destekler niteliktedir. Stevia bitkisinin ihtiva ettiği Steviosid maddesi, vücudumuzdaki tat duyuları tarafından normal şekerin 250-300 katı daha şekerli olarak algılanmaktadır. Bu nedenle bir tutam şeker bitkisi tozu, bir litre çay, kahve veya diğer içecekleri tatlandırmaya yeterli olmaktadır (Misra ve ark., 2011).

Stevia, sakaroz göre 250 kat daha fazla tatlı olan, ısı ve Ph stabilitesi yüksek, pişirmeye dayanıklı, ağızda diğer tatlandırıcılar gibi metalimsi bir tat bırakmayan en önemlisi de doğal olan tatlandırıcıdır. Tüm şekerli yiyecek ve içeceklerin yapımında, pasta, kek, kurabiye

gibi pişirilen tüm unlu gıdalarda kullanım alanı mevcuttur. FDA, 23/02/2008 tarihinde yayınladığı raporda, stevianın içinde yeterli toksikolojik bilgi olmadığı için gıda katkı maddesi olarak kullanılmasının güvenilir olmadığını, fakat bir gıda bileşeni olarak kullanılmasında herhangi bir sakınca olmadığını bildirmiştir. Yapılan çalışmalar bir yandan olumlu, bir yandan da olumsuz etkisi olduğu yönündedir (İnanç ve Çınar, 2009). Diyetin şeker hastalığı, yüksek tansiyon, kabızlık, depresyon ve asabiyete karşı olumlu etkileri vardır. Mide ve bağırsak florasını, asit-alkali dengesini korur (Raji ve Mohamad, 2012).

### Tatlandırıcılar Üzerine Yapılan Deneysel Çalışmalar

#### *Diyabet*

Diyet tatlandırıcıların, yapılan uzun süreli, randomize kontrollü çalışmaların sonucunda kan şekeri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak Gregersen ve ark.'nın yaptığı, steviosidin kan şekeri üzerine akut etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada steviosid, placebo ile karşılaştırıldığında daha düşük postprandial glukoz değerlerine neden olmuştur (Gregersen ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, yaygın kullanılan yapay tatlandırıcıların diyabetojenik ve mutajenik potansiyeli karşılaştırılmıştır. Aspartam, Asesülfam- K ve sükraloz yüksek doz seviyelerinde açlık kan şekeri artırmıştır. Ancak ADI dozlarında güvenilirdir ve mutajenik değildir. Sükraloz nispeten diğerlerine göre daha güvenilirdir. Bu nedenle bahsedilen yapay tatlandırıcılar dikkatli kullanılmalıdır (Shastry ve ark., 2012).

Bir çalışmada, sukraloz ile yaptığı çift kör, placebo kontrollü çalışmasında tip 2 DM hastalarına (n=128) 13 hafta süreyle sukraloz (667 mg/gün) veya placebo uygulanmıştır. Sukraloz uygulanan grubun açlık kan şekeri, HBA1c ve açlık c-peptidi değerlerinin placebo grubu ile karşılaştırıldığında fark olmadığı saptanmıştır (Grotz ve ark., 2003).

Başka bir placebo kontrollü çalışmada, steviol glikozidleri, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik bireylerde, 250 mg günde 3 kez, 3 ay süreyle uygulanmıştır. Sonuç olarak; kan şekeri üzerine olumlu ya da olumsuz etkileri gösterilememiştir (Barriocanal ve ark., 2008).

Yine başka bir placebo kontrollü çalışmada yine steviol glikozidleri tip 2 DM hastalar (n=60) ve sağlıklı kontrollerde (n=62) 1000 mg/gün dozunda uygulanmış ve kan şekeri üzerine etkileri gösterilememiştir (Maki ve ark., 2008). Sakarin ile yapılan benzer bir çalışmada yine kan şekeri üzerine etki gösterilememiştir (Cooper ve ark., 1988).

Bir başka çalışmada ön yüklemde; stevia, aspartam veya sükröz içeren besinlerin tüketiminin postprandial glukoz ve insülin seviyelerine etkileri incelenmiştir. 18-50 yaş arasında 19 sağlıklı birey (BMI= 20,0 -24,9) ve 12 obez birey (BMI= 30,0 – 39,9) seçilmiştir. Katılımcılar test boyunca öğle ve akşam yemekleri öncesinde ön yüklemde stevia (290 kcal), aspartam (290 kcal) veya sükröz (493 kcal) içeren üç farklı besin tüketmişlerdir. Bu besinlerin sırası dengelidir ve besin alımı (kcal) doğrudan hesaplanmıştır. Açlık ve tokluk seviyeleri yemeklerden önce ve sonra her saat başı raporlanmıştır. Katılımcıların öğle yemeğinden 20 dk önceki ve sonraki kan şekeri düzenli bir şekilde sağlanmıştır. Stevia ön

yüklemesi ile sükröz ön yüklemesi karşılaştırıldığında; stevia ön yüklemesi postprandial glukozu önemli ölçüde düşürmüştür. Aspartam ön yüklemesi ile sükröz ön yüklemesi karşılaştırıldığında; aspartam ön yüklemesi postprandial insülin seviyesini önemli ölçüde düşürmüştür. Ön yüklemde stevia ve aspartam tüketildiğinde, katılımcılar kalori açığını kapatmak için öğle ve akşam yemeklerinde daha fazla yemek yeme ihtiyacı hissetmemişlerdir. Düşük kalorili stevia ve aspartam ön yüklemesi ile yüksek kalorili sükröz ön yüklemesi sonucu tokluk seviyelerinin benzer olduğu saptanmıştır (Anton ve ark., 2010).

İnsüline bağımlı olan veya insüline bağımlı olmayan diyabeti olan 62 denegin rastgele seçildiği çift kör çalışmada; aspartam verilen grupta ve plasebo grupta kan glukoz seviyeleri karşılaştırılmıştır. 29 deneye 18 hafta için, yemeklerle birlikte aspartam içeren kapsüller verilerek her gün 27 gram aspartam tüketmeleri sağlanmıştır. Plasebo grubundaki 33 denek ise 18 hafta boyunca özdeş kapsüller tüketmiştir. Bu çalışma sonucunda düşük kalorili tatlandırıcı olarak kullanılan aspartamın diyabetli bireylerde olumsuz etkisi olmadığı saptanmıştır (Nehrling ve ark., 2015).

#### *Sakarin ve Aspartamın Kanser İlişkisi*

Tatlandırıcıların kanser üzerindeki rolü son birkaç yılda tartışma konusu olmuştur. Tatlandırıcılar ile mide kanseri, pankreas kanseri ve endometrium kanseri arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak için İtalya'da 1991-2004 yılları arasında bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma sonucu düşük kalorili tatlandırıcıların (aspartam dahil) tüketiminin İtalya popülasyonu üzerinde genel olarak kanser riski oluşturmadığı yönünde kanıt sağlamıştır (Bosetti ve ark., 2012).

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) tarafından yapılan bir açıklamada yapay tatlandırıcılardan sodyum sakarin'in deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda mesane kanseri yaptığına dair önemli bulgular olduğunu, buna karşın örneğin Aspartam'la yapılan çalışmalarda ciddi yan etkilere rastlanmadığı belirtilmektedir. Bu verilere rağmen, 1879 yılında sentez edilen ilk yapay tatlandırıcı olan Sakarin'in bu etkisi nedeniyle, Aspartam üzerinde de çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda FDA, Aspartam'ın Sakarin gibi kanserojen bir özellik taşımadığını vurgulamıştır. Yine benzer şekilde Ulusal Kanser Enstitüsü de, (National Cancer Institute) FDA gibi Aspartam'ın kanserojen etkileri konusunda yapılan geniş araştırmalara dayanarak herhangi bir risk bulunmadığını açıklamıştır. Özellikle 1970'li yıllardan bu yana ve özellikle Sakkarin'in kanserojen etkilerinin açığa çıkmasından sonra araştırmaların hızlanmasıyla beyin tümörü, bazı lösemi türleri ve merkezi sinir sistemi kanserlerinin Aspartam'la bir ilişkisinin olmadığı da tespit edilmiştir. Ancak son yıllarda özellikle İngiltere merkezli tartışmalar Aspartam'ın olası kanserojen etkilerini yeniden gündeme taşımıştır. İleri sürülen konu Aspartam'ın kanserojen etkisinin yapılan çalışmalarla belirlenmiş olduğudur. Ancak hiç kuşkusuz bilinmektedir ki, bu veriler değerli olsalar da, Aspartam konusunda aksine veriler daha da fazladır (İrat, 2010).

### *Tatlandırıcıların Farklı Hastalıklarla İlişkisi*

Gebe farelerle yapılan bir çalışmada farelere sukroz, sakarin ve aspartam verilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; sakarin grubunda retroperitoneal yağ dokusunda artış meydana gelmiştir (P=0,029). Aspartam grubunda ise plazma glukozu, total ve LDL kolesterol artmıştır. Sükroz grubunda da total ve LDL kolesterolde artış gözlenmiştir. Aspartam metabolizması sonucu açığa çıkan fenilalanin, prenatal gelişim sırasında beyinde birikebilir bu da yavrularda hiperfenilalaninemi ve nöronal glukoz homeostazisinde kalıcı değişikliklere yol açabilir. Ancak; insanlardaki birçok metabolizma çalışması, bir insanın daima aspartam içeren ürünler tüketmesi, hatta bunu monosodyum glutamat ile birlikte alması halinde bile plazma aspartat veya glutamat veya aspartat+glutamat konsantrasyonlarını neonatal farelerdeki toksisite görülen konsantrasyonlara ulaştırabilmesinin olanaksız olduğunu göstermiştir (Butchko ve ark., 2002).

Bir çalışmada, sıçanlarda serebral kortexte 2- 4 ve 6 haftalık sürelerle günlük 40 mg/kg oral olarak aspartam verilmesinin oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmıştır. Azalan lipid peroksidasyonu, glutatyon ve nitrik oksit seviyeleri ve süperoksit dismutaz, glutatyon-s-transferaz, katalaz enzimlerinin aktivitesi belirlenmiştir. Mevcut verilere göre , aspartam alımı ile oksidatif stresin azalması tedavinin süresine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Kısa süreli aspartam alımı oksidan bir etkiye sahip değildir. Sıçanlardaki serbral kortekste 4 ve 6 hafta için aspartam alımı oksidatif stresi azaltmıştır (Iman ve Mourad, 2011).

Bir başka çalışmada, hayvan modelinde karaciğer antioksidan sistemi ve hepatosellüler hasar üzerine yapay tatlandırıcı olan aspartamın uzun vadeli alımının etkisi değerlendirilmiştir. 18 yetişkin erkek wister sıçanı, rastgele üç gruba ayrılmıştır. 1. grupta 500 mg/kg suda çözülmüş aspartam, ikinci gruba 1000 mg/kg 1 doz suda çözülmüş aspartam ve kontrol grubuna serbest su verilmiştir. 180 gün boyunca, içme suyu içinde çözülmüş 1000 mg/kg aspartam almış sıçanlarda ALT, AST,ALP ve GGT aktivitelerinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Glutatyon deney gruplarında önemli ölçüde azalmıştır. Bu gözlemlerin sonucunda uzun vadeli aspartam tüketiminin glutatyon bağımlı sistemi ile karaciğerdeki temel antioksidan savunma durumunda hepatosellüler hasar ve değişikliklere yol açtığı saptanmıştır (Abhilash ve Sauganth, 2011).

Bir araştırma ekibi, hem insanlarda hem farelerde metabolizmanın yapay tatlandırıcılara verdiği tepkiyi araştırmıştır. Fare gruplarına 11 hafta boyunca yapay tatlandırıcı (sakarin, sukraloz ya da aspartam) veya doğal şeker (glikoz ya da sükroz) verilmiştir. Yapay tatlandırıcı verilen farelerde glikoz intoleransı ortaya çıkmıştır. Glikoz ya da sukroz verilen farelerde ise glikoz intoleransı ortaya çıkmamıştır (Temizkan ve ark., 2015).

Elinav ve Segal isimli bilim adamları yapay tatlandırıcıların içecekler, gıdalar ya da benzer ürünlerdeki yaygın kullanımının dünyada alıp başını giden obezite ve şeker salgısına katkısı olabileceğini söylemiştir. Bilim adamları; normal, steril farelerle yaptıkları çeşitli deneylerde yapay tatlandırıcıların glikoz intoleransını tetiklediğini; mide-bağırsak yolunda emilmediğini ama bağırsak mikrobiyotasından trilyonlarca bakteriyle tehlikeli bir karşılaşmaya yol

açtığını, hatta işlevlerini değiştirdiğini; işlevi değişen bağırsak bakterilerinin de içinde buldukları metabolizma üzerinde zararlı etkileri olduğunu bulmuştur. Dr. Elinav ve Prof. Segal, ilk olarak ellerinin altındaki, Kişiselleştirilmiş Beslenme Projesi'nden toplanmış verilere bakmıştır (Kişiselleştirilmiş Beslenme Projesi, beslenme ve mikrobiyota arasında bağlantıya bakan, bugüne kadar yapılmış en büyük insan deneyidir). Hastalık önleyici olarak tasarlanmış yapay tatlandırıcıların kullanımıyla çoğu hastalığın gelişme eğilimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu araştırmayla gösterilmiştir (Yıldız, 2014). Başka bir çalışmaya göre kalorisi olmayan tatlandırıcı tüketimi hem farelerde hem insanlarda glikoz intoleransı gelişimini arttırmıştır. Özellikle Tip2 diyabetli bireylerde kalorisi olmayan yapay tatlandırıcıların tüketiminden sonra bazı bakteriyel taxonlar değişikliğe uğramıştır; bakteriositler artmış, clostridialesler azalmıştır. Buna ek olarak, sfingolipid metabolizması ve lipopolisakkarit biyosentezi de dahil olmak üzere, diyabetli veya obez farelerde ve insanlarda sakarin tüketimiyle oluşan meta genomların ilişkisi olduğu görülmüştür. Fakat bu ters etkiler mikrobiyotanın fonksiyon ve kompozisyonunun modülasyonu ile hafifletilebilir (Suez ve ark., 2014).

Bir çalışmada, kontrol grubuna distile su verilmiştir. Diğer gruplara asesülfam-K, aspartam, sorbitol ve sakarin verilmiştir. Lenfositlerden DNA izole edilerek doza bağımlı olarak hasarlar tespit edilmiştir. Asesülfam-K da doz arttıkça DNA hasarı artmıştır. Aspartam, sorbitol ve sakarinde ise en büyük DNA hasarı 2,5 ppm de görülmüştür (Fındıklı ve Türkoğlu, 2014).

### **Sonuç**

Şekersiz veya şekeri azaltılmış yiyecek ve içecekler tüm dünyada yoğun ilgi görmekte ve kullanılmaktadır. Tatlandırıcıların güvenilirliğini göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte az sayıda olsa da yan etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Bilim adamlarının yaptıkları çeşitli deneylerde yapay tatlandırıcıların glikoz intoleransını tetiklediği, mide-bağırsak yolunda emilmediğini ama bağırsak mikrobiyotasından trilyonlarca bakteriyle tehlikeli bir karşılaşmaya yol açtığı, hatta işlevlerini değiştirdiği, işlevi değişen bağırsak bakterilerinin de içinde buldukları metabolizma üzerinde zararlı etkileri olduğu bulunmuştur. Tatlandırıcılar tatlı olup kalori içermemeleri, diş çürütmesine katkıda bulunmamaları, diyabet hastaları, obezite sorunu olanlar, sakaroz kullanımlarını azaltmak isteyen kişiler için kabul edilebilir alternatiflerdir. Yapay tatlandırıcılar ve onların metabolik yan ürünleri ve bileşenlerinin normal seviyelerde kullanıldığında insanlara zararı olmadığı kabul edilir. Her ne kadar yeterli sayıda hastanın alındığı kontrollü çalışmalarla kanıtlanmasa da bazı tatlandırıcılar birtakım semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu konuda karşılaştırmalı uzun süreli çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

### **Kaynaklar**

Abhilash M, Sauganth P, 2011. Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. Food and Chemical Toxicology. 49, 1203–1207.

- Akbulut AGG, Çiftçi, AGH, Yıldız, E, 2008. Sindirim sistemi hastalıkları ve beslenme tedavisi, Ankara.
- Alphan E, 2005. Tatlandırıcı içeren özel beslenme amaçlı gıdalar, Diyabet Yıllığı (2004-2005) (Erişim Tarihi: 31.03.2016)
- Anonim, 2004. Wolfgang Wach "Fructose" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2004, Wiley-VCH, Weinheim.
- Anonim, 2017. Nişasta ve Glikoz Üreticileri Derneği. <http://www.nud.org.tr/misir-ve-urunleri/urunler/yukse- fruktozlu-misir-surubu-hfcs/> (Erişim Tarihi: 15.01.2017)
- Anonim, 2017a. FDA, High-Intensity Sweeteners. <http://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397716.htm> (Erişim Tarihi: 11.01.2017)
- Anonim, 2017b. <https://health.gov/dietaryguidelines/> (Erişim Tarihi: 11.01.2017)
- Anonim, 2017c. <https://en.wikipedia.org/wiki/Aspartame> (Erişim Tarihi: 11.01.2017)
- Anton S, Martin C, Han H, Coulon S, Cefalu W, Geiselman P, Williamson D, 2010. Stevie in foods, aspartame and sucrose consumption, satiety, and postprandial effects on glucose and insulin levels, *Appetite*. August 55 (1): 37-43.
- Barriocanal, LA, Palacios, M, Benitez, G, Benitez, S, Jimenez, JT, Jimenez, N, Rojas, V, 2008. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 51(1):37-41.
- Bocarsly ME, Powell, ES, Avena, NM, Hoebel, BG, 2010. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 101-106.
- Bosetti C, Bertuccio, P, Levi, F, Chatenoud, L, Negri, E, La Vecchia, C, 2012. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *The Breast*, 21(1), 77-82.
- Bulut İK ve Mir S, 2011. Fruktoz ve böbrek hastalıkları. *Cumhuriyet Medical Journal (CMJ)*, 33(4), 499-507.
- Butchko HH, Stargel WW, Comer PC, Mayhew DA, 2002. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol*. 35: 1-93.
- Campbell, F, 2011. *Biochemistry (Seventh ed.)*. Brooks/Cole.
- Chiu CJ, Liu S, Willett WC, Wolever TM, Brand-Miller JC, Barclay AW, Taylor A, 2011. Informing Food Choices and Health Outcomes by Use of The Dietary Glycemic Index., *Nutr Rev.*, 69(4): 231-42.
- Cooper, PL, Wahlqvist, ML, Simpson, RW, 1988. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med*. 7:676-80.
- Crapo, PA, 1988. Use of alternative sweeteners in diabetic diet. *Diabetes care*, 11(2), 174-182.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ, 2002. "Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome". *Am. J. Clin. Nutr.* 76 (5): 911–22.
- FDA, 1998. Food and Drug Administration. Approves new high intensity sweetener sucralose. Talk paper T 98-16.
- Fındıklı Z, Türkoğlu Ş, 2014. Determination of the effects of some artificial sweeteners on human peripheral lymphocytes using the comet assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*, Vol.6 (8), 147-153.
- Forrstal, L, 2001. "The Murky World of High-Fructose Corn Syrup". Weston A. Price Foundation. <http://www.westonaprice.org/motherlinda/hfcs.html>. (Erişim Tarihi: 11.01.2017)
- García-Almeida, JM, Gracia, M, & Alemán, JG, 2013. A current and global review of sweeteners; regulatory aspects. *Nutrición Hospitalaria*, 28(Supl 4), 17-31.
- Giha CR, Renwick A, Lang, B, Reader, M, 2006. EU reform of the sugar beet regime: implications for UK agriculture. *EuroChoices*, 5(1), 30-37.
- Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K, 2004. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. Jan;53 (1):73-6.
- Grenby, T.H. 2011. *Advances in Sweeteners*. Springer. p. 66
- Grotz VL, Henry, RR, McGill, JB, Prince, MJ, Shamoon, H, Trout, JR, Pi-Sunyer, FX, 2003. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *Journal of the American Dietetic Association*, 103 (12), 1607-1612. [http://www.emelalphan.com/FileUpload/ks629877/File/tatlandirici\\_iceren\\_ozel\\_beslenme\\_amacli\\_g idalar.pdf](http://www.emelalphan.com/FileUpload/ks629877/File/tatlandirici_iceren_ozel_beslenme_amacli_g idalar.pdf)
- Iman M, Mourad, 2011. Aspartame (a widely used artificial sweetener) and oxidative stress in the rat cerebral cortex. *Int J Pharm Biomed Sci*, 2(1), 4-10.
- İnanç, AL ve Çınar, I, 2009. Alternatif doğal tatlandırıcı: Stevy. *Gıda Dergisi*, 34 (6): 411-415.
- İrat, AM, 2010. Yapay Tatlandırıcılar: Estetik için mi, Sağlık için mi?, *Türk Eczacılar Birliği Yayını, Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, Mayıs, Sayı 23-24, 111-114.
- Just, T, Pau, HW, Engel, U, Hummel, T, 2008. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite* 238: 22-627.
- Karaoğlu, M, 2014. Yüksek fruktozlu mısır şurubu, *Gıda Mühendisliği Dergisi* 33.sayı. [www.gidamo.org.tr/resimler/ekler/938b20f9f210570\\_ek.pdf?dergi=45](http://www.gidamo.org.tr/resimler/ekler/938b20f9f210570_ek.pdf?dergi=45)(Erişim Tarihi: 11.01.2017)
- Lustig, RH, 2006. "Childhood obesity: behavioral aberration or biochemical drive? Reinterpreting the First Law of Thermodynamics". *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 2 (8): 447–58.
- Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes RM, Marsh GM, Pariza MW, Spencer PS, Waddell WJ, Walker R, Williams GM, 2007. "Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies". *Critical Reviews in Toxicology*. 37 (8): 629–727.
- Maki, KC, Curry, LL, Reeves, MS, Toth, PD, McKenney, JM, Farmer, MV, Schwartz, SL, Lubin, BC, Boileau, AC, Dicklin, MR, Carakostas, MC, Tarka, SM, 2008. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol*. 7:547-53.
- Marti, N, Funes, LL, Saura, D, Micol, V, 2008. "An update on alternative sweeteners". *International sugar journal*. 110 (1315): 425–429.
- Mayhew, DA, Meyers BI, Stargel WW, Comers CP, Andress SE, Butchko HH, 2012. "9. Neotame". In Lyn O'Brien Nabors. *Alternative Sweeteners. CRC Press. pp. 133–. ISBN 978-1-4398-4614-8*.
- Misra, H, Soni, M, Silawat, N, Mehta, D, Mehta, BK, Jain, DC, 2011. "Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats". *J Pharm Bioallied Sci*. 3 (2): 242–8.
- Nabors LO, Lemieux R, 1993. History of the commercial development of low-calorie foods. In A M Altschul(ed). *Low Calorie Foods Handbook*. Marcel Dekker Inc, New York.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Johnson RJ, 2006. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290 (3), 625-631.
- Nehrling J, Kobe P, Mclane P, Mclane BS, Ronald EO, Kamath S, David L, Horwitz MD, 2015. Aspartame use by persons with diabetes. *American Diabetes Association*.
- Raji AA, Mohamad O, 2012. "Studies on effects of pruning on vegetative traits in *Stevia rebaudiana* Bertoni (Compositae)". *International Journal of Biology*. 4 (1).

- Rao, RS, Jyothi, Ch.P, Prakasham, RS, Sharma, PN, Rao, LV, 2006. "Xylitol production from corn fiber and sugarcane bagasse hydrolysates by *Candida tropicalis*". *Bioresour. Technol.* 97: 1974–8.
- Rowe, RC, 2009. "Aspartame". *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. pp. 11–12.
- Sclafani, A & Ackroff, K, 2015. Advantame sweetener preference in C57BL/6J mice and Sprague-Dawley rats. *Chemical senses*, 40(3), 181-186.
- Shastri CS, Yatheesh CK, Aswathanarayana BJ, 2012. Comparative evaluation of diabetogenic and mutagenic potential of artificial sweeteners - aspartame, acesulfame-K and sucralose, *NUJHS Vol. 2, No.3*.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota, *Nature* 514, 181–186.
- Temizkan S, Deyneli O, Yaşar M, Arpa M, Güneş M, Yazıcı D, Yavuz DG, 2015. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *European journal of clinical nutrition* 69,162-166.
- Varzakas,T, Labropoulos, A, Anestis, S, 2012. *Sweeteners: Nutritional Aspects, Applications, and Production Technology*. CRC Press. pp. 59–60.
- Vasilescu, R, Ionescu, AM, Mihai, A, Carniciu, S, Ionescu-Tirgoviste, C, 2011. "Sweeteners and metabolic diseases: Xylitol as a new player". *Proc. Rom. Acad. B. 2*: 125–128.
- Walters, DE, 2012. "Xylitol". *All About Sweeteners*. Retrieved March 14.
- Warrington, S, Lee, C, Otabe, A, Narita, T, Polnjak, O, Pirags, V, & Krievins, D, 2011. Acute and multiple-dose studies to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of advantame in healthy volunteers. *Food and chemical toxicology*, 49, 77-83.
- Whitehouse, CR, Boullata, J, McCauley, LA, 2008. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN Journal Jun* 56: 251-25.
- WHO, 2009. *World Health Organization* 2009. p. 332. ISBN 9789241547659. Retrieved 8 December 2016.
- Yıldız, S, 2014. Yapay Tatlandırıcılar, Obezite, Diyabet. <http://www.bilimofisi.com/2014/09/yapay-tatlandiricilar-obezite-diyabet/>