



## YAPAY TATLANDIRICILARIN SAĞLIKLI BESLENME VE HELAL GIDA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ömer Faruk MIZRAK\*

*Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sabri Ülker Ar-Ge Merkezi, Helal Gıda Ar-Ge Merkezi, İstanbul, Türkiye*

*Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye*

### MAKALE BİLGİSİ

*Geliş tarihi: 19 Nisan 2024*

*Düzeltilme tarihi: 6 Haziran 2024*

*Kabul tarihi: 27 Haziran 2024*

### Anahtar Kelimeler:

Yapay Tatlandırıcılar, Beslenme, Sağlık, Helallik

### ÖZET

Günümüzde, kalori alımını azaltmak ve kilo vermek amacıyla gıdalarda yapay tatlandırıcılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Yiyeceklerde bulunan yapay tatlandırıcılar, tatlı tat içeriği ile hormonların uyarılmasını sağlar, bazıları sindirilmeden mikrobiyotaya ulaşır ve bağırsak bakterilerinin substratı olarak da işlev görür. Bu etkisi bağırsak bakterileri tarafından kullanılarak kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üretimi artırılabilirdiği gibi bağırsak bakteri oranlarını değiştirerek KZYA üretiminin azalmasına da yol açabilmektedir. Son çalışmalar, yapay tatlandırıcı tüketiminin intestinal mikrobiyota disbiyozunu (bağırsak ekosistemini bozan sağlıksız bağırsak florası oluşumu) indükleyebileceğini ve sağlıklı bireylerde tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişimine ve glukoz intoleransına neden olabileceğini göstermektedir. Yapay tatlandırıcı tüketimi ve güvenliğini destekleyen araştırmaların henüz yeterli düzeyde olmadığı ve mevcut çalışmaların da birbirinden farklı sonuçlar verdiği göz önüne alınarak konunun sağlık ve helallik boyutunun yeniden değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Sonuç olarak bu çalışmada, çeşitli gıdalarda kullanılan yapay tatlandırıcılar ve bunların sağlıklı beslenme açısından önemi ve helallik durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## EVALUATION OF ARTIFICIAL SWEETENERS IN TERMS OF HEALTHY NUTRITION AND HALAL FOOD

### ABSTRACT

### Keywords:

Artificial sweeteners, Nutrition, Halal, Health

*Today, artificial sweeteners are widely used in food production to reduce calorie intake, lose weight, and maintain a healthy diet. Artificial sweeteners stimulate hormones with their sweet taste content, some reach the microbiota without being digested, and also act as a substrate for gut bacteria. By using this effect by intestinal bacteria, it may leads to a decrease or increase in short-chain fatty acid (SCFA) production by changing the ratio of intestinal microbiota. Recent studies suggest that consumption of artificial sweeteners may induce dysbiosis of the gut microbiota and lead to the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and glucose intolerance in healthy individuals.*

\*Sorumlu Yazar: Ömer Faruk MIZRAK, E-mail: [omer.mizrak@izu.edu.tr](mailto:omer.mizrak@izu.edu.tr) Orcid No: <https://orcid.org/0000-0002-0389-5626>

*Considering that the research supporting the consumption and safety of artificial sweeteners is not sufficient, and that existing studies give conflicting results, so it is inevitable to re-evaluate the healthiness and halalness of the issue. As a result, this study aimed to evaluate artificial sweeteners used in various foods in terms of healthy nutrition and halal food production.*

## 1. Giriş

Yapay tatlandırıcılar, çeşitli ürünlerin tatlandırma işlemi sırasında şekerin yerini almak için kullanılan sentetik maddelerdir. Bu katkı maddeleri, geleneksel şekerden daha yüksek bir tatlandırma gücü sergiledikleri için yoğun tatlandırıcılar olarak tanımlanırlar. Yapay tatlandırıcılar; tatlilar, konserveler, süt ürünleri ve içecekler gibi çok çeşitli işlenmiş gıdalarda kullanılmaktadır. Makro-besinler arasında, karbonhidratlar toplam enerji alımının %40-80'ini sağlar. Gıdalarda karbonhidratlar serbest ve serbest olmayan şekerler olarak bulunabilir; serbest olmayan şekerler hücre yapısında doğal olarak bulunur, örneğin meyve ve sebzelerde şeker, tahıllarda nişastalı karbonhidratlar, süt ürünlerinde laktoz vb. monosakkaritler (glukoz, fruktoz) ve disakkaritler olarak bulunabilir. Ancak aşırı enerji alımı, vücut yağının birikmesiyle ilişkilidir (Onaolapo ve ark., 2020). Daha spesifik olarak, fazla miktarda serbest şeker alımı sadece yağ birikimine neden olmakla kalmaz, aynı zamanda mikro besin yoğunluğunu da tehlikeye atar ve diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer olumsuz sağlık koşulları riskini artırır (Hagger ve ark., 2017). Daha az miktarlarda tüketildiklerinde daha fazla tat verdiklerinden dolayı tatlandırıcı alternatifleri tüketiciler için daha cazip hale gelmektedir ve artan talep, araştırmacıları sükroz alternatifleri olarak yeni doğal ve

yapay tatlandırıcıları keşfetmeye yöneltmiştir (Saraiva ve ark., 2020).

Tatlandırıcılar şekerin tat üzerindeki etkisini taklit eden gıda katkı maddeleridir. Doğal tatlandırıcılar (glukoz, fruktoz ve sükroz) kaynaklarından elde edilen faydalı bileşiklerle ekstrakte edilerek tüketilirler. . Bal, ksilitol, eritritol, maltoz, maltodekstrin, stevia, pekmez, akçaağaç şurubu, Hindistan cevizi şekeri, agave nektarı ve hurma şekeri dahil olmak üzere talebi karşılamak için yeni olasılıklar önerilmiş ve incelenmiştir (Valle ve ark., 2020). Bazı özellikleri açısından Tablo 1. de karşılaştırması yapılan aspartam, neotam, sakarin, asesülfam-k, sukraloz ve advantam gibi yüksek yoğunluklu tatlandırıcılardan altı tanesi, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından gıda katkı maddesi olarak onaylanmıştır (Castro ve ark., 2022).

Yapay tatlandırıcılar lezzeti korurken, yiyecek ve içeceklerin enerji miktarlarında azalma sağlamaktadırlar (Daly ve ark., 2016). Yapay tatlandırıcı tüketimi daha az glisemik yanıt sağladığı için yararlı gösterilirken, vücut ağırlığı artışı ve tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tartışmalı verilere rağmen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yapay tatlandırıcıların kullanımını onaylamıştır. ABD'de sık kullanılan yapay tatlandırıcılar arasında aspartam, asesülfam K, sükraloz, neotam, advantam bulunur.

**Tablo 1.** Bazı yapay tatlandırıcıların karşılaştırılması (Wilk ve ark., 2022)

	Sükroza Göre Tatlılık	Karakteristik Özellikleri	Enerji	ADI (mg/kg/gün)	Diğer Özellikleri
Aspartam	200×	Yüksek sıcaklıklarda kararsızdır. İçeceklerde zamanla bozulur Suda az çözünür Çözünürlük yüksek sıcaklıklarda artar	4 kalori/g	50	Fenilketonüri (PKU) hastaları tarafından kullanılmalıdır 40 mg/kg/gün'ü aşmayan dozlarda kullanımı güvenli kabul edilir. İçeceklerle ve ilaçlara eklenir.
Asesül-fam Potasyum (Ace-K)	200×	Yüksek sıcaklıklarda kararlıdır Suda çözünebilir	Metabolize olmaz ve enerji sağlamaz	15	Ağızda acı bir tat bırakır. Çoğunlukla gazlı içeceklerle ve sakızlara eklenir, aynı zamanda tuzlu ve tatlı atıştırıcılara da eklenir.
Sakarin	200–700×	Yüksek sıcaklıklarda kararlıdır	Metabolize olmaz ve enerji sağlamaz	15	Ağızda acı bir tat bırakır. Çoğunlukla alkolsüz içeceklerle ve meyve sularına, reçellere, Sakızlara, süt ürünlerine ve kurabiyelelere eklenir
Sukraloz	600×	Yüksek sıcaklıklarda kararlıdır Suda çözünebilir	Metabolize olmaz ve enerji sağlamaz	5	Sükroz türevi içeceklerle ve meyve sularına, farmasötik ürünlere eklenir.
Neotam	7000–13.000×	Alkolde çözünür Suda az çözünür	Metabolize olmaz ve enerji sağlamaz	0-2	Vücutta hızla metabolize olur ancak tamamen elimine edilmez Kurabiye, yoğurt, gazlı içecekler, sakız üretiminde kullanılır

Gıdalara koruma, renklendirme, tatlandırma, kıvam artırma ve tat verme gibi daha birçok özelliklerin kazandırılması amacı ile dünyada 3000'den fazla katkı maddesi ilave edilmektedir. Bu katkı maddeleri tüketiciye birçok zararlı sonuçlar doğurabilmektedir fakat buna rağmen yasal olarak kullanımlarına izin verilmektedir (Büyüközer, 2013).

Örneğin, aspartam; yapay tatlandırıcı olarak diyet içecekler, hazır ve düşük kalorili gıdalarda kullanılmaktadır. Bu tatlandırıcı, farelerde beyin tümörüne sebep olmaktadır, son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük dozlarda bile farelerde beyin tümörleri ile birlikte lenf ve kan kanseri meydana getirdiği bulunmuştur. Aspartama duyarlı olan bireylerde baş ağrısı, baş dönmesi ve halüsinasyon görülebilmektedir. Aspartam insanlarda anjio-ödem veya göz kapaklarında, dudaklarda, ellerde veya ayaklarda şişmeye neden olabilmektedir. Bu gibi yan etkilerinden dolayı bu bileşiğin helal olarak

değerlendirilmesine şüphe ile yaklaşılmaktadır (Kızgın ve ark., 2014).

Aspartam, 1967'de keşfedilen aspartik asit ve L-fenilalanin'den oluşan bir dipeptidin bir metil esteridir (FDA, 2018). Acı tadı nedeniyle, aspartam genellikle diğer tatlandırıcılarla (Asesülfam-K, siklamatlar, sukraloz) birlikte tüketilir. Ayrıca, pH'sı 6'dn yüksek gıdalardaki aspartamın, kanserojen bir bileşik olan diketopiperazine dönüşebileceği rapor edilmiştir (Rycerz ve ark., 2013).

Asesülfam K; hidrofilik asidik siklik sülfonamid olan asülfamın potasyum tuzudur (Magnuson ve ark., 2016). Ace-K, genellikle şekerlemelerde, içeceklerde ve dondurulmuş tatlılarda kullanılır ve ısıya dayanıklıdır (FDA, 2018). Sükraloz, hidroksil gruplarının klor ile değiştirilmesi sonucu oluşur ve yapısal olarak sükroza benzer (Omran ve ark., 2013). Suda çözünür, ısıya dayanıklıdır (Magnuson ve ark., 2016). Neotam, 1980'lerde keşfedilmiştir ve aspartamın indirgenmesi

ile elde edilir. Yapısal olarak aspartama benzer ve ısıya orta derecede dayanıklıdır (FDA, 2018). Advantam, aspartam ve vanilinden yapılan bir aspartam türevidir; ancak aspartamdan farklı olarak fenilketonürisi olan kişiler tarafından tüketilebilir ve ısıya dayanıklıdır. Advantame, tatlandırıcı ve lezzet artırıcı olarak FDA tarafından onaylanmıştır (Carocho ve ark., 2017). Hem hayvan ve hem de insan çalışmalarından elde edilen kanıtların ayrıntılı bir şekilde incelenmesinin ardından uzmanlar, aspartamın genlere zarar verme ve kansere neden olma riski bulunmadığını belirtmiştir. EFSA uzmanları ayrıca aspartamın çocuklarda veya yetişkinlerde beyne, sinir sistemine zarar vermediği veya davranış veya bilişsel işlevleri etkilemediği sonucuna varmıştır. Hamilelikle ilgili olarak, řu anda aspartamdan türetilen fenilalanine maruz kalmanın gelişmekte olan fetüseye yönelik herhangi bir risk olmadığını belirtilmiştir. JECFA, aspartam'ı yeniden değerlendirmiştir ve deneysel hayvan veya insan verilerinden sindirimden sonra olumsuz etkiler gösteren kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır. Diğer taraftan WHO'nun Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) aspartamın "insanlar için muhtemelen kanserojen" olduğunu ilan etmiştir. JECFA'nın vardığı sonuca göre, aspartamın mide-bağırsak kanalında metabolitlere tamamen hidrolize edildiği ve aspartamın sistemik dolaşıma girmediği bildirilmiştir. Bu nedenle JECFA, aspartam için vücut ağırlığının kilogramı başına miligram (0-40 mg/kg vücut ağırlığı) olarak önceden belirlenen kabul edilebilir günlük alım miktarını (ADI) değiştirmeye gerek olmadığı sonucuna varmıştır (EFSA, 2013).

Asesulfame-K; normal şekerden 200 defa daha tatlıdır. Fırın ve pasta ürünlerinde, sakızlarda, jelatinli şekerlemelerde ve meşrubatlarda kullanılmaktadır. Fare çalışmalarında bunun kansere sebep olduğu ve diğer çalışmalarda ise güvenirliliğinin bulunmadığı kanıtlanmıştır. Bundan dolayı helal olarak değerlendirilmesi şüphelidir ve üzerinde daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (Kızgın, ve ark., 2014).

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsani Hizmetler Departmanı Federal Ajansı (DHHS), sakarini güvenli bir tatlandırıcı olarak kabul etmektedir. Örneğın, FDA, 5 mg / kg vücut ağırlığı olarak kabul edilebilir bir günlük sakarin alım sınırı (ADI) belirlemiştir. Sakarin tüketimi, farelerde biyokimyasal ve hematolojik kan bulgularının çoğunda olumsuz etkilere sebep olmuştur. Uzun süre sakarin alımı biyokimyasal parametreleri etkilemekte ve bulgular, erkek ve dişi farelerde, bu tatlandırıcının uzun süre kullanılmasından kaynaklanan çeşitli metabolik, hormonal ve sinirsel tepkileri göstermektedir. Büyük miktarlarda sakarin tüketimi (135 mg) hipoglisemiye, hiperinsülineminin azalmasına, insülin direncinin azalmasına ve hiperglisemik obez farelerde glisemik kontrolün iyileşmesine neden olabilmektedir (Azeez, 2019).

## 2. Yapay Tatlandırıcılar ve Sağlık İlişkisi

Çoğu yapay tatlandırıcı, gastrointestinal sistemden sindirilmeden geçer ve intestinal mikrobiyotayla doğrudan karşılaşır. Mikrobiyota bileşimi ve işlevi, diyet, hastalıklar ve çevresel faktörlerden etkilenir ve mikrobiyotadaki değışiklikler metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir.

Bu durum, mikroRNA (miRNA) kaynaklı değişiklikler ile intestinal mikrobiyota bileşiminde değişikliklere neden olabilir. MiRNA'ların farklı bakteri türlerinin gen ekspresyonunu değiştirdiği mekanizmalar, yapay tatlandırıcı tüketimi ile metabolik değişiklikler arasında bir bağlantı sağlamaktadır. Yapay tatlandırıcıları metabolik değişikliklerle ilişkilendiren bir başka mekanizma, insülin reseptörü (IR) ve G protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) arasındaki etkileşimdir (Liauchonak ve ark., 2019).

Yapay tatlandırıcıların glukoz homeostazi üzerindeki etkilerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, farelerin içme suyuna sakarin, sukraloz veya aspartam formülasyonları eklenmiştir. Deney grubuna; üç yapay tatlandırıcı yaklaşık %5 tatlandırıcı ve yaklaşık %95 glukoz; kontrol grubuna yalnızca su veya glukoz veya sakaroz ile takviye edilmiş su kullanılmıştır. Özellikle 11. haftada su, glukoz ve sakaroz tüketen üç fare grubu glukoz tolerans eğrileri sergilerken, yapay tatlandırıcı tüketen fare grubunun tümü belirgin bir şekilde glukoz intoleransı geliştirmiştir (Suez ve ark., 2014).

Sakarinin rolünü incelemek amacıyla, kontrol grubu fareler saf glukoz tüketirken diğer grup fareler, sakarin veya yüksek yağlı bir diyetle (YYD, yağdan %60 kkal) beslenmiştir. Sonuçta, YYD ve sakarin ile beslenen fareler, kontrol fare grubuna kıyasla glukoz intoleransı geliştirmiştir. Sakarinin glukoz intoleransı üzerindeki etkilerini incelemek için, YYD ile beslenen ve içme sularına 0.1 mg/ml sakarin eklenmiştir. Buradaki daha düşük sakarin dozu da, YYD'ten 5 hafta kadar kısa bir süre sonra, bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilendirilmiştir (Suez ve ark., 2014). Yine yapay tatlandırıcıların sağlık üzerine

olumsuz etkilerini gösteren çalışmaların da bulunması, bunların helallik boyutunun da tartişılmasını gündeme getirmektedir. Çünkü helal gıda, önce sağlıklı olmak zorundadır ve sağlıklı gıda da tüketildiği zaman insan sağlığına zarar vermeyen, güvenli yiyecek ve içeceklerdir (Türker, 2020). Ancak, her sağlıklı gıda helal olmayabilir, bu da ayrı bir çalışma konusudur.

### 3. Yapay Tatlandırıcılar ve Tat Reseptörleri

Sükroz veya sukraloz, (tat reseptör tip 2) T1R2 ve (tat reseptör tip 3) T1R3 tat reseptörlerini, bağırsaklar ve dolaşımdaki (glikoza bağımlı insülinotrofik peptit) GIP ve (glukagon benzeri peptid-1) GLP-1 seviyelerini uyardığından, hiperinsülinemiye yol açmaktadır. Ayrıca, sukroz veya sukralozun yüksek yağlı bir diyetle tüketimi beyaz yağ dokusunda insülin sinyal yolunu arttırarak GLUT-4'ün salınımını azaltarak hiperglisemiye neden olmaktadır. Yüksek yağlı diyet içeren ve içermeyen diyetle birlikte tüketilen bu tatlandırıcılar, adiposit boyutunu, lipogenezi arttırmıştır. Sükroz veya sukraloz tüketimi ile oluşan insülin direnci, yüksek BCAA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalarda çeşitli antioksidan bileşiklerin varlığı, monosakkaritlerin çeşitliliği ve düşük sükroz içeriği inflamasyonu azaltmaktadır (Sánchez-Tapia ve ark., 2019).

Alınan sukralozun çoğu emilmez veya metabolize edilmez ve gastrointestinal sistem boyunca değişmeden hareket eder. Ancak intestinal mikrobiyota üzerinde etkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çalışma, sukraloz içeren bir ürünün sıçan intestinal mikrobiyotayı değiştirdiğini ve inflamatuvar lenfosit

infiltrasyonunu indüklediğini göstermiştir (Abou-Donia ve ark., 2008).

Bir başka çalışma, sukralozun bazı bakteri türlerinin büyümesini engelleyebileceğini göstermiştir (Omran ve ark., 2013). Bu nedenle, sukraloz bağırsak bakterilerini inhibe edebilir ve intestinal mikrobiyotayı değiştirebilir ve bu değişiklikler konakçı sağlığını etkileyebilir (Bian, ve ark., 2017).

Sakarınle tatlandırılmış yoğurt ve şekersiz yoğurtla beslenen farelerde, farelerin (n=16), benzer miktarlarda enerji almaları sağlanmış ancak sakarınle tatlandırılmış grupta vücut ağırlıklarında daha fazla artış gözlenmiştir. Sakarının tatlı olmasının, vücut ağırlığında artışa neden olmak için yeterli olduğu düşünölmektedir (Foletto ve ark., 2016).

Yapay tatlandırıcıların, tatlı tat reseptörleri olan T1R2 ve T1R3'ün aktivasyonundan sonra (sodyum/glikoz yardımcı taşıyıcısı 1) SGLT1 ve (glukoz taşıyıcısı 2) GLUT2 aktivasyonu yoluyla bağırsak glukoz emilimini uyarması mümkündür. Farelerde, yapay tatlandırıcıların, SGLT1'in aktivasyonu ve GLUT2'nin yer değiştirmesi yoluyla glukoz emilimini arttırdığı gösterilmiştir. Mikrobiyotadaki değişiklikler, ağırlıktaki artışlar ve insölin salgılanmasının yanı sıra, hayvanlarda sakarın çalışmalarında kanserle ilişkili bulunmuştur (Moriconi ve ark., 2020). Ancak, insanlarda yapay tatlandırıcılar ile kanser arasında güçlü bir ilişki bulunmamıştır (Bernardo ve ark., 2016).

Tatlı tat ve enerji içeriğinin glukoz alımına verilen hipotalamik yanıt üzerindeki etkilerini ölçmek için yapılan bir randomize kontrollü çapraz çalışmaya; beş sağlıklı, normal kilolu erkekler (ortalama vücut kitle indeksi [BMI] = 22 kg/m<sup>2</sup>) alışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara,

su, su + glukoz, su + aspartam ve su + maltodekstrin içeren numuneler verilmiştir. Katılımcılara, numunenin alınmasından 3 ve 5 dakika önce ve numunenin alınmasından 1, 3, 5, 7, 10, 20 ve 29 dakika sonra kan alınarak fonksiyonel manyetik rezonans görüntöleme (fMRI) uygulanmıştır. Aspartamın glukoz veya maltodekstrin ile karşılaştırıldığında herhangi bir insölin tepkisini tetiklediği bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, böyle bir tepkiyi tetiklemek için hem tatlı tadın hem de enerji içeriğinin gerekli olduğu düşünölmektedir (Smeets ve ark., 2005).

Sukraloz vücutta büyük ölçüde metabolize edilmese de, tatlı tadı algılama ve hormon salgılamada rol oynayan sindirim sistemindeki kemosenörlerle etkileşime girmektedir (Schiffman ve ark., 2013). Sindirim sistemi, pankreas hücreleri ve hipotalamusta bulunan tatlı tat reseptörleri ile etkileşime girerek vücut ağırlığının düzenlenmesinde yer alan süreçleri modöle ettiği gözlenmiştir (Nakagawa ve ark., 2009; Ren ve ark., 2009).

#### 4. Yapay Tatlandırıcılar ve Mikrobiyota

İntestinal mikrobiyota dinamik bir sistemdir ve sağlıklı bir dengeyi sürdürmek, konakçı için hayati önem taşır. alışmalar, intestinal mikrobiyotadaki değişikliklerin, bağışıklık sistemini, enerji metabolizmasını ve emilimi etkilediğini ve diğer hastalıkları da etkileyebileceğini göstermiştir (Gao ve ark., 2017; Suez ve ark., 2015).

Çalışmalarda sakarının intestinal mikrobiyotayı etkilediği gözlenmiştir. Sakarının intestinal mikrobiyotadaki değişikliklere neden olması, bağırsak geçirgenliğini değiştirmesinden kaynaklanabilmektedir (Santos ve ark.,

2018). Alınan sakarinin çoğu, idrarda emilir ve %5-15'i dışkıyla atılır (Magnuson ve ark., 2016). Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, sakarin tüketiminin artan inflamasyon, intestinal mikrobiyota ve metabolik fonksiyon değişiklikleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (Bian, Tu, ve ark., 2017; Daly ve ark., 2016). Bu durum, intestinal mikrobiyotadaki bozulmalarla ve sakarin tüketimi ile karaciğerde pro-inflamatuar sitokinlerin ve TNF  $\alpha$  ekspresyonunun artması ile ilişkilendirilmiştir (Bian, ve ark., 2017).

Obezitede rol oynayan intestinal mikrobiyota, emilmeyen sukraloz veya metabolitlerinin varlığında değişmektedir (Ruiz-Ojeda ve ark., 2019). Farelerde yapılan bir çalışmada kabul edilebilir alım miktarında 6 aylık sukraloz tüketiminin karaciğerde pro-inflamatuar gen ekspresyonunu yükselttiği ve intestinal mikrobiyotayı bozarak doku inflamasyonu geliştirme riskini artırabileceği gösterilmiştir. Üç ve altı aylık sukraloz takviyesinin, birçok bakteri türünde değişikliklere yol açarak, bağırsak homeostazını bozduğu gösterilmiştir. Sukraloz tüketen farelerde ayrıca karaciğerde pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu artmıştır (Bian, ve ark., 2017).

İnflamasyon, intestinal mikrobiyota disbiyozu ile ilişkili en yaygın faktörlerden biridir. Örneğin, akut veya kronik inflamasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının birincil sonucudur. Ayrıca artan kanıtlar, intestinal mikrobiyotanın bozulmasının neden olduğu düşük dereceli kronik inflamasyonun, metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Holmes ve ark., 2011). Obezite ve diyabet, sadece yağ dokularında değil, aynı zamanda inflamasyon ile ilişkilidir. Obez bireyler için vücut

ağırlığını azaltma yöntemi olan bariatrik cerrahi üzerine yapılan bir araştırma, bağırsakta bulunan Faecalibacterium prausnitzii'nin obezite ve diyabetteki düşük dereceli inflamasyonun azaltılmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, intestinal mikrobiyota bozulmasının neden olduğu kronik inflamasyon, kolorektal kanserin ilerlemesini sağlayabilir. Bu nedenle inflamasyon, bozulmuş intestinal mikrobiyota tarafından tetiklenebilir ve intestinal mikrobiyotayı değiştiren bileşiklere maruz kalmak, konakçıda inflamasyonu indükleyebilir (Bian, ve ark., 2017a).

Yapay tatlandırıcıların metabolize edilmesi sonucu bazı bileşikler oluşur. Aspartam ve aspartik asit, fenilalanin ve metanol gibi bileşenlere parçalanır ve diğer parçalanma ürünleri arasında formaldehit, formik asit ve diketopiperazin bulunur, parçalanma sonucunda hemen hemen hiçbir aspartam dolaşıma girmez. Aspartamın parçalanması sonucu açığa çıkan bu bileşenler daha sonra diğer besinlerden ortaya çıktıklarında olduğu gibi aynı şekilde metabolize edilir (Magnuson ve ark., 2007). Bundan dolayı, fenilalanin metabolizmasına müdahale eden kalıtsal bir hastalık olan fenilketonüri (PKU) görülen kişiler, aspartam tüketmemelidir (Chattopadhyay ve ark., 2014).

Diğer bir metabolit olan kısa zincirli yağ asitleri (başlıca asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit) kolondaki diyet liflerinin bakteriyel fermantasyonu sırasında üretilir. Kısa zincirli yağ asitleri, özellikle T-düzenleyici hücrelerin düzenlenmesi yoluyla, bağırsakta anti-inflamatuar metabolitler olarak işlev görür. KZYA'ları tipik olarak IBH hastalarının bağırsak

mukozasında ve dışkısında azalır (Venegas ve ark., 2019).

Bazı hayvan çalışmaları, yapay tatlandırıcılar kaynaklı KZYA sentezinde değişiklikleri göstermiştir. İn vivo sukraloz tüketimi, özellikle yüksek yağlı (doymuş) bir diyet varlığında KZYA ile ilgili genlerin sayısını arttırmıştır (Snchez ve ark., 2020). Aspartam tüketimi, özellikle propiyonik asit miktarını arttırmıştır ve inslin toleransı ile de ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde neotam da intestinal mikrobiyotanın bileşimini değiştirmiştir. *Firmicutes*'i azaltmış ve *Bacteroidetes*'i artırmıştır, mikrobiyota çeşitliliğini azaltmıştır ve bütirat sentezinde yer alan bakteri genlerini azaltmıştır (Chi ve ark., 2018). Diğer alışmalar, Ace-K tüketiminin bir sonucu olarak intestinal mikrobiyotada bütirik asit ve pirüvik asit üretiminde değişiklikler olduğunu göstermiştir (Bian, ve ark., 2017b).

Başka bir çalışmada ise çalışmaya katılan bir grup 5. ve 6. haftalarda aspartam alırken, diğer bir grup sukraloz tüketmiştir. 11. ve 12. haftalarda çaprazlama yapılarak, katılımcılara daha önce tüketmedikleri tatlandırıcı tkettirilmiştir. Her katılımcının tükettiği miktar, yetişkinlerde ortalama vücut ağırlığına göre aspartam için kabul edilebilir günlük alımın %14'n ve sukraloz için ise %20'sini karşılayacak şekilde belirlenmiştir. Bu çalışmanın ana sonucunda, 136 mg/gün sukraloz veya 425 mg/gün aspartam ile tatlandırılmış içeceklerin tüketilmesinin sağlıklı katılımcılarda intestinal mikrobiyotada ve glukoz metabolizmasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca kısa zincirli yağ asitlerini (KZYA) de etkilememiştir (Ahmad ve ark., 2020).

In vitro, insan intestinal mikrobiyal ortamını simüle eden bir çalışmada steviol

inkübasyonu, Bifidobakterileri ve amonyak seviyelerini azaltmıştır, pH'ı yükseltmiştir ve KZYA oranını olumsuz etkilemiştir. Farelere, düşük doz Stevia rebausiana verilmesi dopamin taşıyıcısını azaltmıştır ve KZYA'ların düzeylerini artırmıştır (Martnez-Carrillo ve ark., 2019).

Bir çalışmada beş gruba ayrılan farelere, suda 100, 300 ve 500 mg/kg/gün sukraloz verilmiştir. Tüm gruplarda, yararlı bağırsak bakterilerinde bir azalma ve artan dışkı pH'sı gözlenmiştir. Bu sonuç, bağırsak bakterileri tarafından KZYA'nın üretiminin azaldığını göstermektedir (Abou-Donia ve ark., 2008). Bununla birlikte, insanlarda yapılan randomize kontrollü çift kör bir çalışmada, 7 gün boyunca yüksek dozda sukraloz tüketen sağlıklı deneklerde glisemik kontrol, inslin direnci ve intestinal mikrobiyotada herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Thomson ve ark., 2019). Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan popülasyonlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (Grotz ve ark., 2017). Bu bulgular, yapay tatlandırıcıların mikrobiyotada KZYA timi yoluyla bağırsak ve periferik dokular ve bağışıklık tepkileri ile etkileşime girdiğini göstermektedir (Basson ve ark., 2021).

Sukraloz tüketiminin intestinal mikrobiyota üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 ay boyunca sukraloz tüketimi, intestinal mikrobiyota bileşimini, fekal metabolitleri ve pro-inflamatuar gen ekspresyonunu değiştirmiştir. Sukraloz tüketiminin neden olduğu değişiklikler, inflamasyonu etkileyebilmektedir (Bian, ve ark., 2017).

Sukraloz tüketiminin intestinal mikrobiyota üzerine etkilerinin incelendiği



başka bir çalışmada, sükraloz tüketen farelerde, bağırsak bakteri bileşimi değişime uğramıştır ve inflamasyon riskinin artmasına neden olmuştur. Sukraloz tüketen farelerde tüketmeyen gruba kıyasla Crohn hastalığı riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sukraloz tüketen farelerde; *Streptococcaceae Streptococcus*, *Dehalobacteriaceae Dehalobacterium*, *Lachnospiraceae Anaerostipes* ve *Lachnospiraceae Ruminococcus* türlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir ve bu türlerin inflamasyon ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (Bian ve ark., 2017a; Fernández ve ark., 2016).

Dışkı örneklerinde tanımlanan metabolitler, inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayabilmektedir. Örneğin, sukraloz tüketen farelerin dışkı metabolitlerinde birkaç amino asit bozulmaya uğramıştır. Özellikle, triptofan metabolizmasının sukraloz tarafından bozulduğu ve bu bozulmanın intestinal mikrobiyotanın fonksiyonel genlerinin ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu yoldaki iki metabolit olan, kinolinik asit ve kinurenik asit arasındaki denge, inflamasyona aracılık etmede önemli bir rol oynar. Kinolinik asit pro-inflamatuar ve eksitotoksik iken kinurenik asit anti-inflamatuar ve nöroprotektiftir (Keszthelyi ve ark., 2009; Baumgartner ve ark., 2019). Benzer şekilde farelerde yapılan bir çalışmada, FDA onaylı insan ADI'sine eşdeğer seviyelerde sukraloz veya sakarin verilmesi, farelerin intestinal mikrobiyotasında triptofan metabolizmasının değişimine yol açmıştır. Spesifik olarak dışkıda sukraloz, inflamasyonu modüle eden dört bileşiği değişirmiştir; L-triptofan, kinolinik asit, 2-aminomukonik asit (tümü arttı) ve

kinurenik asit miktarları azalmıştır. Kinolinik asidin pro-inflamatuar olduğu rapor edilmişken, kinurenik asit anti-inflamatuar ve nöroprotektiftir. Tirozin metabolizmasının metabolitleri, L-tirozinde artışlar ve p-hidroksifenilasetik asit ve sinnamik asitte azalmalar ile değişmiştir. Bu çalışmada sukraloz verilen farelerde bu bileşiklerin seviyelerinin azaldığı ve ROS seviyelerinin artabileceğini göstermiştir (Beloborodova ve ark., 2012). Sinnamik asitin reaktif oksijen türlerinin üretimini baskıladığı bilinmektedir. Sinnamik asit ve p-hidroksifenilasetik asitte azalmanın, pro-inflamatuar durumun gelişmesine katkıda bulunabilir ve antimikrobiyal etkileri olan sekonder safra asitlerinin azalmasına neden olarak patojenlerin büyümesine sebep olabilir (Vamanu, 2014).

Sukraloz tüketenlere benzer şekilde, sakarin tüketen fareler, kinolinik asitte önemli artışlar göstermiştir) ve makrofajlarda lipopolisakarit (LPS) ile indüklenen oksidatif stresi inhibe ettiği ve inflamatuvar yanıtı bastırduğı gösterilen bir daidzein metaboliti olan equol üretimini azalttığı gözlenmiştir (Basson ve ark., 2021).

Sukraloz tüketiminin inflamasyonla ilişkisini araştıran başka bir çalışmada sükraloz tüketiminin farelerin karaciğerinde MMP-2 ve iNOS ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. MMP-2, inflamatuvar yanıtla güçlü bir şekilde ilişkilidir, çünkü inflamasyonun indüklenmesine katkıda bulunan pro-inflamatuar sitokinler olan TNF-a ve IL-1β'yi parçalayabilir ve aktive edebilir. iNOS, karaciğerin inflamatuvar tepkisini arttırır, karaciğer tümörlerinin indüklenmesine neden olur ve inflamatuvar durumların ilerlemesi ile bağlantılı çok

sayıda etki uygular. Kontrol farelerine kıyasla sukraloz verilen farelerin karaciğerinde hem MMP-2 hem de iNOS ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bu durum sukraloz maruziyetinin karaciğerde inflamasyon riskini arttırdığını göstermektedir (La Mura ve ark., 2014).

Sukraloz, intestinal mikrobiyotayı ve metabolik fonksiyonlarını bozarak, bakteriyel pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasını indükler ve inflamasyon regülasyonunda yer alan metabolitleri bozar. Bu sonuçlar konakçıda karaciğer inflamasyonunun indüklenmesine katkıda bulunabilmektedir. Sukralozun çoğu emilmeden GI yolundan geçerken, intestinal mikrobiyotasında girdiği etkileşimlerle fonksiyon bozulmalarına ve inflamasyona yol açabilmektedir (Bian, ve ark., 2017a).

Yapay tatlandırıcıların neden olduğu intestinal mikrobiyota değişiklikleri, insülin direncinin gelişimini destekleyen intestinal mikrobiyota tarafından inflamasyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Cani ve ark., 2007). Cansız bakteriler, lipopolisakkaritlerin (LPS) bağırsaklara salınmasına neden olur. LPS, makrofajların yüzeyindeki CD14 proteinlerine (hiperglisemi, hiperinsülinemi ve kilo alımı olan hayvanlarda insülin duyarlılığının modülatörleri), nükleotid oligomerizasyon alanlarına (NOD'ler) ve Toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) bağlanarak dolaşıma katılır. Bu doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla inflamatuvar süreçleri başlatır. İnflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, insülin duyarsızlaşmasına, glukoz taşınmasından sorumlu proteinlerin ekspresyonunun değişmesine, artan bağırsak geçirgenliğine, LPS

infiltrasyonuna, oksidatif strese ve adipoz dokuda inflamasyona neden olur.

Mikrobiyota disbiyozu ve metabolik sendrom arasındaki ilişki; Firmicutes Disbiyozu:Bacteroidetes oranı, kilo alımı/obezite, insülin direnci, yüksek yağlı diyetler, bağırsak geçirgenliği ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) dahil olmak üzere metabolik sendromun karakteristik birkaç durumu ile ilişkilidir. Yapay tatlandırıcı tüketimi *Firmicutes:Bacteroidetes* oranında değişikliklere neden olarak bu koşulların gelişmesine katkıda bulunabilir. *Enterobacteriaceae* artışı ile birlikte *Bifidobacterium*'un azalması, insülin direnci ve artan bağırsak geçirgenliği gibi bazı patolojik durumlarla ilişkili kronik düşük dereceli bir inflamasyona neden olan endotoksemiye yol açar (Liauchonak ve ark., 2019). Metabolik endotoksemi, yapay tatlandırıcıların neden olduğu obezite, insülin direnci ve inflamasyonun arkasındaki etken olabilir (Tanti ve ark., 2013).

Suez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, tatlandırıcıların hem farelerde hem de insanlarda intestinal mikrobiyotasını bozduğunu göstermiştir. Çalışma deney ve kontrol grubuna ayrılmıştır. Deney grubundaki farelere randomize olarak tatlandırıcı (sukraloz, aspartam veya sakarin) içeren düşük doz formülasyon uygulanmıştır. Sakaroz, glukoz veya su verilen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tatlandırıcı tüketen farelerde glukoz intoleransı gelişmiştir. Araştırmacılar diyabetik olmayan insanlarda uzun süreli tatlandırıcı tüketimini incelediklerinde, bel-kalça oranı ve metabolik profil (açlık kan şekeri, glukozillenmiş hemoglobin) dahil olmak üzere vücut kompozisyonunda olumsuz

değişiklikler meydana gelmiştir. Glukoz toleransı ve serum alanin aminotransferaz, tatlandırıcı tüketimi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Daha önceki gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra bu sonuçlar, düşük kalorili tatlandırıcıların etkilerinin belirsiz olabileceğini ve zamanla birikebileceğini düşündürmektedir. Bu etkiler daha kısa süreli randomize kontrollü çalışmalar, müdahale tipi çalışmalar veya şekerle tatlandırılmış içecek tüketimiyle doğrudan karşılaştırıldığında (aynı zamanda insülin direncinin gelişimi için bir risk faktörü) gözden kaçırılmaktadır. Son olarak, Suez ve ark. (2015) normalde düşük kalorili tatlandırıcılar tüketmeyen bireylere (n = 7) (kabul edilebilir günlük alım seviyelerinde, 5mg/kg vücut ağırlığı) sakarin uygulanmıştır. Daha sonra katılımcılar 7 gün boyunca takip edilmiştir. 'Yanıt verenler' ve 'yanıt vermeyenler' olarak adlandırılan bu bireylerin tatlandırıcı tüketimini takiben mikrobiyota profillerinde belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Her gruptaki insülin direncinin intestinal mikrobiyota yoluyla aktarılabilceğini ve yalnızca yanıt verenlerde olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, tüm bireylerin tatlandırıcı tüketiminden eşit şekilde etkilenmediğini ve yanıtın, konağın intestinal mikrobiyota profiline ve değişimine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Nettleton ve ark., 2016).

Palmnäs ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, aspartam içeren ürünün tüketilmesinden sonra bir sıçan modelinde benzer etkiler rapor edilmiştir (Palmnäs ve ark., 2014). Düşük dozlarda (insanlarda günde 5-7 mg, günde 2-3 kutu diyet soda), içme suyunda uygulanan aspartamın, yağsız ve diyete bağlı obez sıçanlarda intestinal mikrobiyotanın ve

glukoz toleransını etkilediğini göstermişlerdir. Su ile karşılaştırıldığında, aspartam tüketimi her iki diyet grubunda da enerji alımında azalmaya neden olmuştur. Buna rağmen, aspartam tüketen hayvanlarda yüksek açlık glukoz seviyeleri ve bozulmuş insülin tepkileri görülmüştür. İntestinal mikrobiyotanın mikrobiyal bileşimi incelendiğinde, aspartamın değişiklikleri indüklediği gözlenmiştir. Bağırsak bakteri bileşiminin dışkı analizi, aspartamın *Enterobacteriaceae* ve *Clostridium leptum* miktarını arttırdığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, aspartam tüketimi dolaşımdaki propiyonat seviyelerini arttırmıştır. Mikrobiyotadaki değişimin kısa zincirli yağ asidi üreten bakterileri desteklediğini düşündürmektedir. Aspartam ile ilgili çalışmalarda aspartamın mikrobiyotayı değiştirme mekanizması beklenmedik bir durumdur çünkü aspartamın çoğunluğu, bileşen amino asitlerine (aspartik asit, fenilalanin) ve metanole hızla metabolize olur ve mikrobiyotaya ulaşamaz. Bununla birlikte, aspartamın küçük fraksiyonları (~%1,5), bilinen antimikrobiyal özelliklere sahip bir bileşik olan aspartil fenilalanin diketopiperazin siklizasyon ürünü oluşturabilir. Benzer şekilde, aspartam metabolizmasından üretilen metanol de intestinal mikrobiyotayı etkileme potansiyeline sahiptir (Nettleton ve ark., 2016).

## 5. Sonuç

Bilimsel çalışmalar, gıdalarda yapay tatlandırıcı takviyesini takiben bakteri genlerinde yapay tatlandırıcı kaynaklı genomik değişiklikler ve farklı bakteriyel metabolitlerin üretiminin meydana geldiğini göstermiştir. Bu metabolitler, dolaşımda yer değiştirip bir anti-inflamatuar veya pro-inflamatuar yanıt

ortaya çıkarabileceğinden, bu tür değişiklikler konakçıdaki inflamasyon riskini artırabilmekte veya azaltabilmektedirler. Ayrıca, yapay tatlandırıcı tüketimi, kısa süreli çalışmalarda kalori alımını azalttığınan ağırlık kaybı sağlamaya yardımcı olurken, uzun dönemli çalışmalar, bunun ağırlık kazanımına sebep olduğunu göstermiştir. Yapay tatlandırıcı tüketimi ile birlikte hormonların uyarılması ve daha az kalori içeriği ile ileri dönemde artan kalori alımları ve metabolik bozukluklar takip etmiştir. Yapay tatlandırıcıların bu tür farklı etkilerinin, bireylerin mikrobiyota bileşimlerinin farklı olmasından kaynaklandığını akla getirmektedir. Yine yapay tatlandırıcı tüketimi ve gıda güvenliğini destekleyen araştırmaların yeterli olmadığı ve mevcut çalışmaların da çelişkili sonuçlar verdiği düşünüldüğünde konunun, sağlık ve helallik boyutu ile ilgili tartışmaların bir süre daha devam edeceği ve bu konuda kesin bir sonuca varılamayacağı anlaşılmıştır. Sonuç olarak yukarıda da açıklandığı üzere bazı tatlandırıcıların, deney hayvanları ve bazı tüketicilerde sebep olduğu olumsuz sağlık sorunları, bunların sağlıklı katkılar olmadığını göstermektedir. Dolayısı ile de bu katkılarının, helallik açısından şüpheli sayılacağı kanaati oluşmaktadır (Yetim ve Türker, 2020). Bu sebeple yapay tatlandırıcıların, sağlıklı bileşikler arasında olup olmadığına ilişkin bir değerlendirmede bulunabilmek için daha çok araştırma yapılması ve çelişkili sonuçların netleştirilmesi gerektiği dşnlmektedir.

## 6. Kaynaklar

Abou-Donia, M. B., El-Masry, E. M., Abdel-Rahman, A. A., McLendon, R. E., & Schiffman, S. S. (2008). Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male

rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 71(21), 1415–1429.

<https://doi.org/10.1080/15287390802328630>

Ahmad, S. Y., Friel, J., & Mackay, D. (2020). The effects of non-nutritive artificial sweeteners, aspartame and sucralose, on the gut microbiome in healthy adults: Secondary outcomes of a randomized double-blinded crossover clinical trial. *Nutrients*, 12(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu12113408>

Azeez, OH, Alkass, SY ve Persike, DS (2019). Sıanlarda uzun süreli sakarin tüketimi ve artan obezite, diyabet, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bbrek yetmezliği riski. *Tıp* , 55 (10), 681.

Basson, A. R., Rodriguez-Palacios, A., & Cominelli, F. (2021). Artificial Sweeteners: History and New Concepts on Inflammation. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.746247>

Baumgartner, R., Forteza, M. J., & Ketelhuth, D. F. J. (2019). The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*, 122.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.004>

Beloborodova, N., Bairamov, I., Olenin, A., Shubina, V., Teplova, V., & Fedotcheva, N. (2012). Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *Journal of Biomedical Science*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-89>

Bernardo, W. M., Simões, R. S., Buzzini, R. F., Nunes, V. M., & Glina, F. P. A. (2016). Adverse effects of the consumption of artificial sweeteners - Systematic review. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 62(2), 120–122. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.02.120>

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., & Lu, K. (2017a). Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Frontiers in Physiology*, 8(JUL).

<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00487>

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., & Lu, K. (2017b). The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426>

- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., & Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 530–539. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045>
- Büyüközer, H. K. (2013). Yeni Dünya Düzeni ve Helal gıda, 2. Baskı, Erkam Matbaası, İstanbul.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Carocho, M., Morales, P., & Ferreira, I. C. F. R. (2017). Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 302–317. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046>
- Castro-Muñoz, R., Correa-Delgado, M., Córdova-Almeida, R., Lara-Nava, D., Chávez-Muñoz, M., Velásquez-Chávez, V. F., Hernández-Torres, C. E., Gontarek-Castro, E., & Ahmad, M. Z. (2022). Natural sweeteners: Sources, extraction and current uses in foods and food industries. *Food Chemistry*, 370. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130991>
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., & Chakraborty, R. (2014). Artificial sweeteners—a review. *Journal of Food Science and Technology*, 51(4), 611–621.
- Chi, L., Bian, X., Gao, B., Tu, P., Lai, Y., Ru, H., & Lu, K. (2018). Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules*, 23(2). <https://doi.org/10.3390/molecules23020367>
- Daly, K., Darby, A. C., & Shirazi-Beechey, S. P. (2016). Low calorie sweeteners and gut microbiota. *Physiology and Behavior*, 164, 494–500. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.014>
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *Efsa Journal*, 11(12), 3496.
- FDA. (2018). Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States. US Food & Drug Administration, 1–7.
- Fernández, J., Redondo-Blanco, S., Gutiérrez-del-Río, I., Miguélez, E. M., Villar, C. J., & Lombó, F. (2016). Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. *Journal of Functional Foods*, 25, 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.032>
- Foletto, K. C., Melo Batista, B. A., Neves, A. M., de Matos Feijó, F., Ballard, C. R., Marques Ribeiro, M. F., & Bertoluci, M. C. (2016). Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats. *Appetite*, 96, 604–610. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.11.003>
- Gao, B., Bian, X., Mahbub, R., & Lu, K. (2017). Sex-specific effects of organophosphate diazinon on the gut microbiome and its metabolic functions. *Environmental Health Perspectives*, 125(2), 198–206. <https://doi.org/10.1289/EHP202>
- Grotz, V. L., Pi-Sunyer, X., Porte, D., Roberts, A., & Richard Trout, J. (2017). A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.05.011>
- Hagger, M. S., Trost, N., Keech, J. J., Chan, D. K. C., & Hamilton, K. (2017). Predicting sugar consumption: Application of an integrated dual-process, dual-phase model. *Appetite*, 116, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.04.032>
- Holmes, E., Li, J. V., Athanasiou, T., Ashrafiyan, H., & Nicholson, J. K. (2011). Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends in Microbiology*, 19(7), 349–359. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.05.006>
- Keszthelyi, D., Troost, F. J., & Masclee, A. A. M. (2009). Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology and Motility*, 21(12),

1239–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01370.x>

Kızıgın, Y., & Özkan, B. (2014). A study on determining the halal food consumption tendencies of the consumers. *Business & Management Studies: An International Journal*, 2(1), 18.

La Mura, V., Pasarín, M., Rodríguez-Vilarrupla, A., García-Pagán, J. C., Bosch, J., & Abalde, J. G. (2014). Liver sinusoidal endothelial dysfunction after LPS administration: A role for inducible-nitric oxide synthase. *Journal of Hepatology*, 61(6), 1321–1327.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.014>

Liauchonak, I., Qorri, B., Dawoud, F., Riat, Y., & Szewczuk, M. R. (2019). Non-nutritive sweeteners and their implications on the development of metabolic syndrome. *Nutrients*, 11(3).

<https://doi.org/10.3390/nu11030644>

Magnuson, B. A., Burdock, G. A., Doull, J., Kroes, R. M., Marsh, G. M., Pariza, M. W., Spencer, P. S., Waddell, W. J., Walker, R., & Williams, G. M. (2007). Aspartame: A safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 37(8), 629–727.

<https://doi.org/10.1080/10408440701516184>

Magnuson, Bernadene A., Carakostas, M. C., Moore, N. H., Poulos, S. P., & Renwick, A. G. (2016). Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*, 74(11), 670–689. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw032>

Martínez-Carrillo, B. E., Rosales-Gómez, C. A., Ramírez-Durán, N., Reséndiz-Albor, A. A., Escoto-Herrera, J. A., Mondragón-Velásquez, T., Valdés-Ramos, R., & Castillo-Cardiel, A. (2019). Effect of Chronic Consumption of Sweeteners on Microbiota and Immunity in the Small Intestine of Young Mice. *International Journal of Food Science*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9619020>

Moriconi, E., Feraco, A., Marzolla, V., Infante, M., Lombardo, M., Fabbri, A., & Caprio, M. (2020). Neuroendocrine and Metabolic Effects of Low-Calorie and Non-Calorie Sweeteners. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00444>

Nakagawa, Y., Nagasawa, M., Yamada, S., Hara, A., Mogami, H., Nikolaev, V. O., Lohse,

M. J., Shigemura, N., Ninomiya, Y., & Kojima, I. (2009). Sweet taste receptor expressed in pancreatic  $\beta$ -cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS ONE*, 4(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005106>

Nettleton, J. E., Reimer, R. A., & Shearer, J. (2016). Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiology and Behavior*, 164, 488–493.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.029>

Omran, A., Ahearn, G., Bowers, D., Swenson, J., & Coughlin, C. (2013). Metabolic effects of sucralose on environmental bacteria. *Journal of Toxicology*, 2013.

<https://doi.org/10.1155/2013/372986>

Onaolapo, A. Y., Onaolapo, O. J., & Olowe, O. A. (2020). An overview of addiction to sugar. *Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health*, 195–216. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816918-6.00009-3>

Palmnäs, M. S. A., Cowan, T. E., Bomhof, M. R., Su, J., Reimer, R. A., Vogel, H. J., Hittel, D. S., & Shearer, J. (2014). Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS ONE*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109841>

Ren, X., Zhou, L., Terwilliger, R., Newton, S. S., & de Araujo, I. E. (2009). Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3(JUN).

<https://doi.org/10.3389/neuro.07.012.2009>

Ruiz-Ojeda, F. J., Plaza-Díaz, J., Sáez-Lara, M. J., & Gil, A. (2019). Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Advances in Nutrition*, 10, S31–S48. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>

Rycerz, K., & Jaworska-Adamu, J. E. (2013). Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathologica*, 51(1), 10–17. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.34191>

Sánchez-Tapia, M., Martínez-Medina, J., Tovar, A. R., & Torres, N. (2019). Natural and artificial sweeteners and high fat diet modify differential taste receptors, insulin, and TLR4-mediated inflammatory pathways in adipose tissues of rats. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040880>

- Sánchez-Tapia, M., Miller, A. W., Granados-Portillo, O., Tovar, A. R., & Torres, N. (2020). The development of metabolic endotoxemia is dependent on the type of sweetener and the presence of saturated fat in the diet. *Gut Microbes*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801301>
- Santos, P. S., Caria, C. R. P., Gotardo, E. M. F., Ribeiro, M. L., Pedrazzoli, J., & Gambero, A. (2018). Artificial sweetener saccharin disrupts intestinal epithelial cells' barrier function in vitro. *Food and Function*, 9(7), 3815–3822. <https://doi.org/10.1039/c8fo00883c>
- Saraiva, A., Carrascosa, C., Raheem, D., Ramos, F., & Raposo, A. (2020). Natural sweeteners: The relevance of food naturalness for consumers, food security aspects, sustainability and health impacts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176285>
- Schiffman, S. S., & Rother, K. I. (2013). Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: Overview of biological issues. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, 16(7), 399–451. <https://doi.org/10.1080/10937404.2013.842523>
- Smeets, P. A. M., De Graaf, C., Stafleu, A., Van Osch, M. J. P., & Van Der Grond, J. (2005). Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(5), 1011–1016. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.1011>
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaïss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181–186. <https://doi.org/10.1038/nature13793>
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaïss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E. (2015). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 70(1), 31–32. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000460711.58331.94>
- Tanti, J. F., Ceppo, F., Jager, J., & Berthou, F. (2013). Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 3(JAN). <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00181>
- Thomson, P., Santibañez, R., Aguirre, C., Galgani, J. E., & Garrido, D. (2019). Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *British Journal of Nutrition*, 122(8), 856–862. <https://doi.org/10.1017/S0007114519001570>
- Türker, S. (2020). Helal ve güvenilir gıda. *Helal ve Etik Araşt. Derg.* 2 (1): 85-97, 2020.
- Valle, M., St-Pierre, P., Pilon, G., & Marette, A. (2020). Differential effects of chronic ingestion of refined sugars versus natural sweeteners on insulin resistance and hepatic steatosis in a rat model of diet-induced obesity. *Nutrients*, 12(8), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12082292>
- Vamanu, E. (2014). The interaction between bacteria and bile. *Annals of Microbiology*, 64(3), 625–651. <https://doi.org/10.3923/ijps.2007.694.704>
- Venegas, D. P., De La Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Wilk, K., Korytek, W., Pelczyńska, M., Moszak, M., & Bogdański, P. (2022). The Effect of Artificial Sweeteners Use on Sweet Taste Perception and Weight Loss Efficacy: A Review. *Nutrients*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/nu14061261>
- Yetim, H. ve Türker, S. (2020). Helal ve Sağlıklı Gıda. *İst. S. Zaim Üniversitesi Yayınları*, No: 51, İstanbul, 149 sh.