

Tatlandırıcılar

Sweeteners: Review

Didem ÖZDEMİR,^a
Hüsnüye BAŞER,^b
Bekir ÇAKIR^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.09.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Didem ÖZDEMİR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sendidem2002@yahoo.com

ÖZET Tatlandırıcılar, aynı miktardaki şekerden daha tatlı olan ve daha az enerji içeren kimyasal maddelerdir. Tatlandırıcılar şeker alkollerini (polioller), yapay tatlandırıcılar ve doğal tatlandırıcılar olarak sınıflandırılabilir. Önceleri ucuz maliyetleri nedeniyle gıda endüstrisi tarafından kullanılan ve sukroza oranla daha az kalori içermeleri dolayısıyla diyabetli hastalar tarafından ilgi gören tatlandırıcılar, zamanla kalori alımını kısıtlamak, kilo vermek ve diş çürüklerini önlemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Sık kullanılan şeker alkollerini sorbitol, mannitol, ksilitol, eritritol, isomalt, laktitol, hidrojen nişasta hidrolizatları ve maltitoldür. Trehaloz ve tagatoz fonksiyonel olarak şeker alkollerine benzeyen yeni tatlandırıcılar. Yapay tatlandırıcılardan sakarin, aspartam, sukraloz, asesulfam K ve neotam Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almıştır. Siklamat ve alitam ise Avrupa dâhil olmak üzere birçok ülkede yiyecek ve içecek maddelerinde kullanılan yapay tatlandırıcılar. Bu tatlandırıcıların güvenilirlikleri ile ilgili bir takım çalışmalarda olumsuz sonuçlar bildirilmişse de, genel olarak toksik ve kanserojen olmadıkları yönündeki kanıtlar daha fazladır ve birçok güvenilir kuruluş tarafından onaylanmıştır. Stevia rebaudiana Bertoni adlı bitkiden elde edilen stevia doğal bir tatlandırıcıdır. Çok az miktarda kalori içerdiğinden kan glukozunu yükseltici etkisi yoktur. Bu nedenle kalori kısıtlaması yapmak isteyen kişiler ve diyabetli hastalar tarafından tercih edilmektedir. Antihiperглиsemik ve antihipertansif etkilerine dair çalışmaların yanında antiinflatuar, antitümör, anti-diareik, diüretik ve immünomodülatuar etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu derlemede gıda sektöründe ve bireysel olarak sıklıkla kullanılan tatlandırıcılar değerlendirilmiş ve güvenilirlikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Şeker alkollerini; tatlandırıcı ajanlar; stevia

ABSTRACT Sweeteners are sugar substitutes that are sweeter but containing less energy than the same amount of sugar. Sweeteners can be classified as sugar alcohols (polyols), artificial sweeteners and natural sweeteners. These products were firstly used by food industry due to low cost and by diabetic patients because of lower calories compared to sucrose. In course of time, they were also used for restriction of caloric intake, weight loss and prevention of tooth decay. Most commonly used sugar alcohols are sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, isomalt, lactitol, hydrogenated starch hydrolysates and maltitol. Trehalose and tagatose are new sweeteners that resemble sugar alcohols functionally. Among artificial sweeteners, saccharin, aspartame, sucralose, acesulfam potassium and neotame are approved by U.S. Food and Drug Administration. Cyclamate and alitame are artificial sweeteners that are used in foods and beverages in many countries including Europe. Although some unfavorable results were reported about the side effects of sweeteners, evidence supporting no toxicity and cancerogen effect is more strong and the sweeteners are approved by many reliable institutions. Stevia is a natural sweetener that is made from the leaves of the plant species *Stevia rebaudiana Bertoni*. Since it contains very small quantity of calories, it does not increase blood glucose and it is preferred by patients with diabetes mellitus and people who want to make caloric restriction. There are studies suggesting for antihyperglycemic, antihypertensive, antiinflammatory, antitumoral, anti-diarrheic, diuretic and immunomodulatory effects of stevia. In this review, we evaluated the sweeteners which are most commonly used by food industry and patients.

Key Words: Sugar alcohols; sweetening agents; stevia

Tatlandırıcılar ilk olarak kıtlık zamanlarında şeker yerine kullanılmak üzere ve gıda endüstrisinde maliyeti düşürmek için ortaya çıkmışlardır. Zamanla tatlandırma gereksinimini gidermek isteyen diyabet hastaları ve daha sonra da kilo vermek ve şekerin diş sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden korunmak isteyenler tarafından ilgi görmüştür. Tatlandırıcı içeren düşük kalorili veya kalorisi azaltılmış yiyecek ve içecekler tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kayıtlara geçen ilk tatlandırıcı baldır. Daha sonra balın yerini şeker kamışından elde edilen sakaroz almıştır. Yıllar içinde insanlık tatlı tadını alabileceği doğal veya yapay birçok madde keşfetmiş ve kullanmıştır. Sofralarımızda ve yiyeceklerimizde kullandığımız şekerin içindeki madde sukrozdur. Fruktoz ise meyvelerde doğal olarak bulunan şeker türüdür. İdeal tatlandırıcının sukroz kadar tatlı, renksiz ve kokusuz olması, hızlı bir şekilde hoş bir tat vermesi ve kalıcı bir tat bırakmaması beklenir. Ayrıca, suda çözünebilmesi ve hem asidik hem bazik ortamlarda hem de farklı ısılarla maruz kaldığında stabil kalması önemlidir. Bununla birlikte güvenilir olmalı, karsinojenik veya toksik olmamalı, normal bir şekilde metabolize edilmeli veya değişmeden vücuttan atılabilmelidir. Bunlara göre ideal tatlandırıcı yok denebilir.¹

Herhangi bir riske yol açmadan diyetle yaşam boyunca kilo başına günlük alınabilecek katkı maddesinin miktarı “kabul edilebilir günlük alım [acceptable daily intake (ADI)] olarak tanımlanır.^{2,3} ADI, önemli bir güvenilirlik göstergesi olarak kullanılabilir. Hayvanlarda ve bazen de insanlarda yapılan toksikolojik çalışmalar sonucunda belirlenir ve çoğu zaman hayvanlarda hiçbir etkinin görülmediği dozun yaklaşık 100 katı güvenilirlik sınırı olarak belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde tatlandırıcılar “Generally Recognized as Safe (GRAS) (genel olarak güvenilir kabul edilmiş)” katkı maddeleri

grubunda yer almaktadır. Tatlandırıcılar şeker alkolleri, yapay tatlandırıcılar ve doğal tatlandırıcılar olarak ayrılabilir (Tablo 1).⁴

ŞEKER ALKOLLERİ (POLİOLLER)

Şeker alkolleri, “*nutritive*” veya “besleyici” veya “kalorisi azaltılmış” tatlandırıcılar olarak da adlandırılır çünkü sukrozdan daha az olsa da kalori içerirler. Birçok meyve ve sebze doğal olarak bulunan şeker alkolleri aslında karbonhidrat çeşitleridir ve alkol içermezler. Yiyeceklere tat vermenin yanında hacim ve şekil kazandırır, nemli kalmalarını sağlarlar, ısıtıldıklarında kahverengileşmesini önlerler ve ferahlık hissi verirler. En sık kullanılan şeker alkolleri sorbitol, mannitol, ksilitol, eritritol, isomalt, laktitol, hidrojene nişasta hidrolizatları, yüksek fruktozlu mısır şurubu ve maltitoldür. Yeni tatlandırıcılar olan trehaloz ve tagatoz poliollere benzer şekilde etki gösterirler, fakat aslında şeker alkolleri değil şekerdirler. Sorbitol, ksilitol ve tagatoz bazı meyve ve yiyeceklerde doğal olarak bulunmaktadır. Şeker alkollerinin tatlılıkları sukrozun tatlılığının %25-100’ü arasında değişmektedir ve çoğu zaman yapay tatlandırıcılarla kombine edilirler.⁵

Polioller ve fonksiyonel olarak benzer olan tagatoz ve trehaloz birçok şeker ve nişastaya oranla daha düşük glisemik yanıtı neden olurlar.⁶ Bu nedenle diyabetli hastalarda avantajları olduğu söylenebilir. Şeker alkollerinin bir diğer avantajı şeker gibi diş çürüklerine yol açmamalarıdır. Dental plaktaki bakteriler çürüğe yol açan asitleri şeker ve nişastadan bol miktarda üretirken, poliollerden ya çok az asit üretebilirler ya da hiç üretemezler. Birçok şeker alkolünde şekerden daha az kalori bulunmaktadır. Sukrozdan açığa çıkan kalori 4 kcal/g iken, şeker alkollerindeki kalori 1,5 ile 3 kcal/g arasında değişir.⁷ Farklı şeker alkollerinin içerdiği kalori miktarı Tablo 2’de verilmiştir.⁸

TABLO 1: Tatlandırıcıların sınıflandırılması ve en sık kullanılan tatlandırıcılar.

Şeker alkolleri	Sorbitol, Mannitol, Ksilitol, Eritritol, Isomalt, Laktitol, Hidrojene nişasta hidrolizatları, Yüksek fruktozlu mısır şurubu, Maltitol, Trehaloz, Tagatoz
Yapay tatlandırıcılar	Sakarın, Aspartam, Sukraloz, Asesulfam K, Neotam, Siklamat, Alitam
Doğal tatlandırıcılar	Stevia, Agave şurubu, Akçaağaç şurubu, Bal, Melas

TABLO 2: Başlıca kullanılan şeker alkollerinin özellikleri.

	Tatlılık (sukroza oranla)	Kalori miktarı (kal/g)
Sorbitol	%50-70	2,6
Mannitol	%50-70	1,6
Ksilitol	%100	2,4
Eritritol	%60-80	0,2
İsomalt	%45-65	2,0
Laktitol	%30-40	2,0
Hidrojene nişasta hidrolizatları	%25-50	3,0
Yüksek fruktozlu mısır şurubu	%100	≥ 4,0
Maltitol	%90	2,1
Trehaloz	%45	4,0
Tagatoz	%90	1,5

Şeker alkollerini, vücutta tamamen emilmediklerinden fazla miktarda alındıklarında sindirilmeyen karbonhidratın ozmotik etkisi dolayısıyla, suyun barsaklara çekilmesine ve yumuşak gayta hatta ishal görülmesine neden olur. Sindirilmeyen materyalin kolondaki bakteriler tarafından fermentasyonu sonucunda da karında şişkinlik ve gaz gibi yan etkiler görülebilir.⁵ Amerikan Diyetisyenler Birliği tarafından 50 g/gün üzerinde sorbitol ve 20 g/gün üzerinde mannitol alımının ishale neden olabileceği bildirilmiştir ve bu maddeleri içeren besinlerin üzerin uyarı konulması gerekmektedir.⁹ Şeker alkollerinin gastrointestinal yan etkilerine karşı hassasiyet kişiden kişiye değişebilir.

Şeker alkollerinin sıklıkla kullanıldığı ürünler şekerlemeler, şekerli sakızlar, dondurulmuş gıdalar, aromalı reçeller, jöle, fırınlanmış gıdalar, dondurma, çikolata ve sütlü tatlılardır. Diyabetik olarak sunulan ürünlerin çoğunda şeker alkollerini kullanılmaktadır.

Şeker alkollerini birçok yönden birbirine benzetmekle birlikte, birkaçı için özel durumlar söz konusudur. Ksilitolün diğer poliollerden farklı olarak dış çürüklerine neden olmamanın ötesinde çürükleri önlediği bildirilmiştir. Çalışmalarda ksilitol içeren ürünlerin diğer poliollerini içeren ürünlere oranla dış çürüklerini azaltmada daha etkin olduğunu ortaya konmuştur.¹⁰ Eritritol armut, kavun, mantar başta olmak üzere bazı meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bir şeker alkolüdür. Diğer poliollerden farklı olarak sindirim sisteminden tamamen emilir ve metabolize edilmeden idrarla atılır.

Bu nedenle laksatif etkisi yoktur. Ayrıca kalori içeriği diğer poliollere oranla çok daha düşüktür (0,2 kalori/g).¹¹

YAPAY TATLANDIRICILAR

Yapay tatlandırıcılar “besleyici olmayan”, “*non-nutritive*” veya “düşük kalorili” tatlandırıcılar olarak da adlandırılırlar. Bunlar önce maliyetin düşürülmesi amacıyla ortaya çıkmış daha sonra kalori alımının azaltılması amacıyla kullanımları artmış ve hızla geliştirilmişlerdir. Kalorileri olmadığından veya çok düşük olduğundan kalori kısıtlamak isteyen veya diş çürüklerini önlemek isteyen kullanıcılar tarafından tercih edilmektedirler. Bu tatlandırıcılar şekerli, şekerli azaltılmış veya düşük kalorili gıda ve içecek üretiminde kullanılmakta, aynı zamanda tablet veya sıvı olarak tatlandırıcı olarak da satılmaktadır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan beş yapay tatlandırıcı bulunmaktadır. Bunlar sakarin, aspartam, sukraloz, asesulfam K ve neotamdir. Tablo 3’te yapay tatlandırıcıların genel özellikleri ve Türkiye’de kullanılan yapay tatlandırıcılar verilmiştir.^{4,12}

SAKARİN

İlk yapay tatlandırıcı olan sakarin 1878’de keşfedilmiştir ve üzerinde en çok araştırmaların yapıldığı yapay tatlandırıcı olduğu söylenebilir. Özellikle 1. ve 2. Dünya savaşları sırasında düşük maliyeti dolayısıyla ve normal şekerin bulunamaması nedeniyle yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Sakarin kalori içermediğinden kan glukoz değerlerini yükseltmez. Sukrozdan 200-700 kat daha tatlıdır. Oral yolla alınan sakarin sindirim sisteminden emilerek idrar ile atılır. Sakarin, birçok gıda maddesinin yanında kozmetik ürünlerde, vitaminlerde ve ilaçlarda da kullanılmaktadır. En ucuz yapay tatlandırıcı olan sakarin alındıktan sonra ağızda acı bir tat bırakır. Sakarinin ADI miktarı 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.¹²

Sakarinle yapılan ilk çalışmalarda erkek farelerde mesane tümöründe artış olduğunun bildirilmesi ile sakarin başta olmak üzere yapay tatlandırıcıların karsinogenik etkileri olabileceği gündeme

TABLO 3: Yapay tatlandırıcılar ve Stevia'nın bazı özellikleri ve Türkiye'de bulunan ürünler.

	FDA onay tarihi	Tatlılık (Sukroza oranla)	Kalori (kal/g)	ADI	Ticari ismi®
Sakarin	1958	200-700 kat	0	5 mg/kg/g	Dulcaryl, Takita, Sakarin
Aspartam	1981	160-220 kat	4	50 mg/kg/g	Canderel, Nutra-tat, Sanpa
Sukraloz	1999	600 kat	0	5 mg/kg/g	Slimda, Sukrax, Splenda, Takita
Asesulfam K	1988	200 kat	0	15 mg/kg/g	-
Neotam	2002	7000-13000 kat	0	18 mg/g	-
Siklamat	Yok	30 kat	0	-	Dulcaryl, Takita
Alitam	Yok	2000 kat	0	-	-
Stevia	2008 (besin takviyesi olarak)	250-300	0	4 mg/kg/g	Stevia, Takita

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi; ADI: Kabul edilebilir günlük alım (Acceptable daily intake).

gelmiştir.^{13,14} Sakarin 1977'de FDA tarafından yasaklanmış, fakat daha sonra yapılan çalışmalarda insanlarda böyle bir etkinin söz konusu olmadığı ortaya konduğundan 1991'de tekrar onay almıştır. İlk çalışmada farelere insanların normalde alabileceklerinin yüzlerce katı kadar sakarin verilmesi ve farelere özgü mesane yapısı ve idrar kimyası nedeniyle böyle bir sonuca yol açtığı düşünülmektedir.¹⁵ Takayama ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 24 yıl 25 mg/kg/g haftada beş gün sodyum sakarin verilen 20 maymunda mesane kanseri veya üretelyal proliferasyon saptanmamıştır.¹⁶ Ayrıca sakarin kullanımının yüksek olduğu 2. Dünya Savaşı süresince mesane kanserinde artış olmadığını gösteren ve yapay tatlandırıcıları daha sıklıkla kullanan diyabetik hastalarda mesane kanserine bağlı ölümlerin diyabetik olmayanlarla benzer olduğunu gösteren çalışmalar sakarinin mesane kanseri ile ilişkili olmadığına dair dolaylı kanıtlar olmuştur.^{17,18} Hayvan çalışmaları sakarinin ratlarda kanser yapma mekanizmasının insanlara uygulanamayacağını göstermiş ve varolan insan çalışmalarında sakarin kullanımı ile kanser arasında ilişkiye dair kanıt saptanmamıştır.

ASPARTAM

Aspartam 1965'te ülser tedavisi için yapılan çalışmalar sırasında keşfedilmiş ve 1981'de FDA tarafından onaylanmıştır.¹⁹ Aspartam molekülü metanole bağlı 2 aminoasitten-fenilalanin ve aspartik asit- oluşmaktadır. Bu iki aminoasit ve metanol yiyeceklerde doğal olarak bulunmaktadır, fakat aspartamın kendisi doğada bulunmaz. Aspartamın gramında sukroza benzer şekilde 4 kalori bulun-

maktadır. Bununla birlikte sukrozdan 160-220 kat daha tatlı olduğu için düşük miktarlarda kullanımı yeterlidir ve kalori alımı ihmal edilebilir düzeyde kalır. Aspartam uzun süreli ısıya dayanıklı olmadığından pişirme için uygun değildir ve ısıya maruz kaldığında tatlılığını kaybeder.²⁰ Aspartam, içecek endüstrisi tarafından tatlandırıcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır.⁴

Metanolün yüksek dozlarda toksik olması aspartam ile ilgili soru işaretleri doğurmuştur. Metanol doğada birçok bitkide ve yiyecek içecekte bulunduğundan az miktarda rutin olarak alınmaktadır. Aspartamın içerisindeki metanol de toksik etki oluşturabilecek dozdan çok daha azdır. Örneğin; meyve suyunda doğal olarak bulunan metanol düzeyi aspartam ile tatlandırılmış bir içecekten yaklaşık 2,5 kat daha fazladır.

Aspartam için FDA tarafından belirlenen ADI miktarı 50 mg/kg/gündür. Aspartam en yaygın kullanılan tatlandırıcılardan biri olmasına karşın en yüksek dozda aspartam alanlarda dahi kabul edilebilir dozun altında bir maruziyet bildirilmiştir.⁴ Bir çalışmada, 24 hafta boyunca gönüllülere ADI miktarının 1,5 katı kadar aspartam verilmiş, serumda her üç komponentinin de toksisite ile ilişkili olabilecek düzeyin çok altında olduğu görülmüştür.²¹

Aspartam fenilalanin içerdiğinden fenilketonürlü hastalarda kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle aspartam içeren yiyecek ve içeceklerde fenilalanin içerdiğine dair uyarı bulundurulması zorunludur. Diğer düşük kalorili tatlandırıcılardan farklı olarak aspartam vücutta metabolize edilir ve sindirim sistemindeki enzimlerle bileşenlerine ayrılır.⁴

Aspartam ile ilişkilendirilmiş birçok semptom ve sağlık sorunu bulunmaktadır. Bunlardan en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, duygudurum değişiklikleri, bulantı, kusma, karın ağrısı, görme değişiklikleri, ishal, unutkanlık, yorgunluk olarak sayılabilir. Ayrıca aspartam ile fibromiyalji, kramplar, depresyon, anksiyete, sistemik lupus eritematozis, multipl skleroz gibi farklı durumlar ilişkilendirilmiştir.²² Aspartamın serum aspartik asit ve/veya fenilalanin seviyelerinde yükselmeye yol açacağı düşüncesinden dolayı nörolojik veya davranışsal yan etkileri olabileceği kanısı ortaya çıkmıştır. Buna karşın, kontrollü çalışmalarda aspartamın sağlıklı erişkin ve çocuklarda nörolojik veya davranışsal yan etkilere yol açmadığı, dikkat eksikliği olan çocuklarda bilişsel gelişimi etkilemediği ve epilepsi hastalığı olanlarda atakları provoke etmediği ortaya konmuştur.^{21,23,24}

Aspartam ile ilişkilendirilmiş en sık semptomlardan birisi baş ağrısıdır. Bu konuda yapılan üç çalışmadan birisinde herhangi bir ilişki olmadığı ortaya konmuşken, diğer ikisinde bazı gruplarda baş ağrısında artışa yol açabileceği, migren ataklarını tetikleyebileceği öne sürülmüştür.²⁵⁻²⁷ Az sayıda hasta ile yapılan bu çalışmalara karşın çok daha fazla hastanın alındığı çift kör kontrollü çalışmalarda aspartam ile baş ağrısı arasında ilişki saptanmamıştır.²¹

Ratlarda yapılan bir çalışmada, iki yıl boyunca aspartam ile beslenen 320 vakadan 12'sinde malign beyin tümörü saptanmıştır.²⁸ Buna karşın daha sonra yapılan çalışmalarda çok yüksek dozlarda bile aspartamın herhangi bir kanser riski taşımadığı gösterilmiştir.^{29,30} Ayrıca beyin tümörü olan 56 çocuğun 94 kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta çocuklarla kontrol grubunda aspartam kullanımının benzer olduğu, gebelik veya emzirme döneminde annenin aspartam kullanımı ile beyin tümörü gelişimi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.³¹ Aspartam yanında asesulfam, siklamat, sakarin ve sukralozun DNA hasarı yapıp yapmadığının belirlenmesi için yapılan in vitro bir çalışmada bu maddelerin hiçbirinin DNA hasarına yol açmadığı gösterilmiştir.³² Bu durum yapay tatlandırıcıların genotoksik olmadığına dair bir kanıt olarak sunulmaktadır. 2002 yılında Avrupa'da "Scientific Committee on Food (SCF)" tarafından aspartamın güvenilirliği onaylanmıştır.

SUKRALOZ

Sukroz molekülü üzerindeki 3 hidroksil grubunun yerine 3 klor atomunun gelmesi ile oluşan sukraloz 1976'da keşfedilmiştir. Sukrozdan yapılmasına rağmen vücut tarafından şeker olarak algılanmaz, metabolize olmaz ve büyük oranda değişmeden atılır. Sukraloz, sukrozdan 600 kat daha tatlıdır. Isıya dayanıklı olduğundan pişirme ve fırınlama işlemi gereken ürünlerde kullanılabilir. FDA tarafından 1999'da onay alan sukraloz için ADI miktarı 5 mg/kg/g olarak belirlenmiştir.³³

Sukralozun diyabet gibi kronik hastalığı olan hastalarda da güvenli olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabetli 128 hastanın alındığı bir çalışmada, 67 hastaya üç ay boyunca yüksek doz (tahmin edilen maksimum alımın üç katı) sukraloz, 69 hastaya placebo verilmiş, her iki grupta HbA1c, açlık kan glukozu, açlık c-peptid seviyeleri açısından çalışma öncesi ve sonrası fark olmadığı gösterilmiştir.³⁴ Ayrıca sukraloz diyabetik hastalarda iyi tolere edilmiş ve gruplar arasında güvenlik ölçütleri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Brusick ve ark. tarafından sukralozun genotoksikite çalışmaları özetlenmiş ve karsinojenik olmadığı belirtilmiştir.³⁵

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, sukralozla birlikte dekstroz ve maltodekstroz karbonhidratlarını içeren bir preparatın ratlarda faydalı barsak mikroflorasını azalttığı, fekal pH'yı arttırdığı ve bazı sitokrom P enzimlerinin ekspresyonlarını arttırdığı gösterilmiştir.³⁶ Buna dayanarak yazarlar, sukraloz içeren bu preparatın oral olarak alınan ilaçların biyoyararlanımını etkileyebileceğini öne sürmüştür.

ASESULFAM K

1967'de keşfedilen ve 1988'de onay alan asesulfam, sukrozdan 200 kat tatlıdır ve genellikle lezzeti arttırmak ve tatlı yiyeceklerin tatlılığını korumak için kullanılmaktadır. FDA tarafından belirlenen ADI miktarı 15 mg/kg/gündür. Isıya dayanıklı olduğundan pişirilen ve fırınlanan yiyeceklerde kullanılabilir. Asesulfam insan vücudunda metabolize edilmez ve kalori içermez. Genelde diğer tatlandırıcılarla kombine kullanılan asesulfam tek başına kullanıldığında sakarine benzer şekilde ağızda acı tat bırakabilir.

Asesulfam gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılması için FDA tarafından onay almadan önce 50'den fazla güvenilirlik çalışmasında incelenmiştir.⁴ İlk olarak kuru gıdalarda kullanımına izin verilen asesulfamın daha sonra birçok yiyecekte, alkollü ve alkolsüz içeceklerde ve son olarak 2003'te tatlandırıcı olarak genel kullanımı onaylanmıştır. Avrupa'da SCF tarafından 2000 yılında birçok çalışma değerlendirilmiş ve güvenilirliği onaylanmıştır.³⁷ Bu raporda hayvan çalışmalarının yeterli olduğu ve asesulfam ile kanser gelişiminin ilişkilendirilemeyeceği belirtilmiştir. Birçok ülkede 15 yıldan fazla süredir kullanılmasına karşın, asesulfam alımı ile ilişkili olabilecek sağlık problemi bildirilmemiştir. İlk yapılan birkaç çalışmada asesulfamın ratlarda akciğer kanseri riskini arttırdığı gösterilmişse de bu çalışmalar FDA raporunda metodolojik olarak uygun bulunmamış ve takip eden çalışmalarda böyle bir etki görülmemesi nedeniyle asesulfamın güvenli olduğu kanaatine varılmıştır.³⁸

1997'de Mukherjee ve ark. tarafından farelerde yapılan çalışmada, asesulfam K'nın doza bağımlı olarak kemik iliği hücrelerinde mutasyona neden olduğu bildirilmiştir.³⁹ Fakat bu çalışmanın uygunluğunun tartışılır olduğu 2000 yılında yayımlanan SCF raporunda belirtilmiş, ayrıca daha sonra aynı yazarların ikinci bir çalışmasında asesulfam/aspartam karışımının herhangi bir mutajenik etkisi olmadığı kanıtlanmıştır.⁴⁰

NEOTAM

Neotam, aspartamın içerdiği gibi aspartik asit ve fenilalanin içerir, fakat farklı özellikleri olan farklı bir bileşiktir ve 2002'de FDA tarafından onaylanmıştır. Sukrozdan 7000-13000 kat, aspartamdan yaklaşık 30 kat daha tatlıdır. Bu nedenle bir yiyecek ve içeceğin tatlandırılması için kullanılması gereken miktar oldukça azdır. Neotam ısıya dayanıklı olması dolayısıyla pişirme ve fırınlama gerektiren yiyeceklerde kullanılabilir. Diş çürüklerine yol açmaz. Avrupa'da ve birçok ülkede kabul edilen ADI miktarı 2 mg/kg/gün, FDA tarafından onaylanan ADI miktarı ise 18 mg/gündür.^{41,42}

Ağız yoluyla alınan neotamın yaklaşık %20-30'u sindirim sisteminden emilir, metanol ve bileşenlerine parçalanır ve hızlı bir şekilde gayta ve

idrarla atılır. Neotamdan alınan metanol oranı günlük diğer yiyeceklerden alınana oranla çok daha düşüktür. Ayrıca neotam alındığında vücuda giren fenilalanin oranı da çok düşük olduğundan aspartamdan farklı olarak fenilketonüri hastalarda da kullanılabilir.⁴²

En son kullanıma giren ve onaylanan yapay tatlandırıcı olan neotamın güvenli olduğunu gösteren 100'den fazla çalışma bulunmaktadır. Her ne kadar bu çalışmaların bir kısmının neotam ile değil de aspartam ile yapıldığı öne sürülmüşse de FDA neotamın güvenli bir şekilde kullanılabileceğini bildirmiştir.⁷

DİĞER YAPAY TATLANDIRICILAR

FDA tarafından onaylanan tatlandırıcıların dışında bahsedilmesi gereken bir tatlandırıcı da siklamattır. Siklamat 1937'de keşfedilmiş ve sakarinden daha iyi tadı olması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmıştır. Siklamatın tatlılık oranı diğer tatlandırıcılara göre düşüktür, sukrozdan 30 kat tatlıdır. Bu nedenle yiyecek ve içeceklerin tatlandırılması için fazla miktarda kullanılması gerekir. Günümüzde 50'den fazla ülkede siklamat diğer tatlandırıcılarla kombine bir şekilde kullanılmaktadır ve Avrupa'da SCF tarafından kabul edilmiştir. Siklamat farklı kişiler tarafından farklı metabolize edildiğinden ADI miktarı belirlenmesi mümkün olmamıştır. Bazı kişilerde siklamat hiçbir değişikliğe uğramadan atılırken, bazı kişilerde farklı oranlarda metaboliti olan sikloheksilamine çevrilmektedir. Sikloheksilaminin potansiyel toksisitesi siklamattan çok daha fazladır ve yüksek dozlarda ratlarda testiküler atrofiye neden olduğu gösterilmiştir.⁴³

Daha çok sakarinle karıştırılarak piyasada sunulan siklamat 1970'te ratlarda mesane kanserinde artışa neden olduğunu gösteren bir çalışmaya dayanılarak FDA tarafından yasaklanmıştır.⁴⁴ Fakat daha sonra ratlarda, farelerde, köpeklerde ve maymunlarda yapılan çalışmalara dayanarak karsinogen olmadığına karar verilmiş ve kullanılmasına izin verilmiştir.⁴⁵ Takayama ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 20 yıldan fazla siklamat verilen 21 maymundan birinde metastatik kolon kanseri, birinde metastatik hepatoselüler kanser ve birinde prostat kanseri saptanmıştır.⁴⁶ Fakat bu ça-

lışmada yazarlar farklı kanser gelişimlerinin sporadik olduğunu ve siklamatin toksik veya karsinojenik etkisine kanıt olamayacağını belirtmiştir.⁴⁶

FDA tarafından onaylanmamış fakat birçok ülkede kullanılan bir diğer tatlandırıcı alitamdır. Alitama, aspartam ve neotam gibi aminoasitlerden oluşur ve L-aspartik asit ve D-alanin içerir. Alitama şekerden 2000 kat daha tatlıdır ve pişirilecek gıdalarda kullanılabilir. Tatlılık oranı yüksek olduğundan çok az miktarda kullanmak yeterlidir, bu nedenle de kalori alımı ihmal edilebilir düzeydedir.⁴

Yapay tatlandırıcıların kanserle ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapılan epidemiyolojik çalışmalarda mesane kanseri olan hastalarda yapay tatlandırıcı kullanımının daha fazla olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.⁴⁷ Buna karşın 841 mesane kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada, yapay tatlandırıcı için göreceli risk sigara içmeyen erkeklerde 2,2, sigara içmeyen kadınlarda 1,6 bulunmuş, sigara içenlerde ise risk saptanmamıştır.⁴⁸ Yapay tatlandırıcı kullanımının düşük (<1680 mg/g) ve yüksek (>1680 mg/g) olarak sınıflandırıldığı bir başka epidemiyolojik çalışmada, 1860 mesane kanserli hastada risk faktörleri değerlendirilmiş ve düşük oranda kullananlarda herhangi bir risk artışı olmadığı, yüksek oranda kullananlarda ise 1,3 kat risk artışı olduğu saptanmıştır.⁴⁹ Bu risk artış oranı fazla miktarda kahve tüketimi olanlar ve idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerle benzerdir.

Yapay tatlandırıcıların iştah ve enerji alımı üzerine etkisi olabileceği ve daha fazla yemek yemeye teşvik edebileceği öne sürülmüştür. Mattes ve ark. tarafından 2009'da yayımlanan bir derlemede, yapay tatlandırıcıların iştahı, açlığı veya enerji alımını arttırmadığı belirtilmiştir.⁵⁰ Yapay tatlandırıcıların toplam enerji alımını azalttığına dair çalışmalar daha fazla olmakla birlikte, net enerji alımında belirgin azalma sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹²

Yapay tatlandırıcılar ile kilo arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunluğu şeker yerine bu maddelerin alınması ile enerji açığı oluşturulması üzerine odaklanmıştır. Kontrollü çalışmalarda yapay tatlandırıcıların kilo verilmesine yardımcı

olduğu veya kilo üzerinde ihmal edilebilir etkileri olduğu bildirilmiştir.¹² Aspartamın kilo üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, sukroz yerine aspartam içeren yiyecek ve içeceklerin kullanılmasının hem enerji alımında belirgin azalmaya hem de anlamlı kilo kaybına yol açtığı belirtilmiştir.⁵¹ Aspartam ile günlük alınan enerjinin 220 kcal azaltıldığı ve 12 haftada yaklaşık 0,2 kg/hafta kilo kaybı sağlandığı sonucuna varılmıştır. On üç-18 yaş arası düzenli olarak tatlandırıcı içeren gıda alan 103 adolesanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, 25 hafta sonunda her iki grup arasında beden kitle indeksi (BKİ) açısından fark olmadığı görülmüştür.⁵² Fakat aynı çalışmada bazal BKİ en yüksek olan vakalar değerlendirildiğinde tatlandırıcı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede kilo kaybı sağlandığı bildirilmiştir. Yazarlar, tatlandırıcıların kilo kaybı üzerine etkilerinin bazal kilosuna fazla olanlarda daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Fazla kilolu 41 hastanın alındığı bir çalışmada, 10 hafta süresince sukroz alan ve yapay tatlandırıcı kullanan iki grup karşılaştırılmış, kilo ve yağ oranının sukroz alan grupta arttığı, tatlandırıcı grubunda azaldığı gösterilmiştir.⁵³ Yapay tatlandırıcılarla kilo arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunluğu kısa süreli (<6 ay) çalışmalardır. Bu konunun netleştirilmesi için prospektif uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.

Prospektif bir kohort çalışmada 40.000'den fazla hasta incelenmiş ve Tip 2 diyabet gelişme riskinin şekerle tatlandırılmış gıda alımı ile arttığı saptanırken, yapay tatlandırıcılar ile böyle bir etki görülmemiştir.⁵⁴ Yapay tatlandırıcılar ile sukroz, nişasta veya plasebo karşılaştırıldığında glisemik yanıtın (plazma glukoz, insülin, HbA1c, c-peptid) benzer olduğu bulunmuştur.¹² Yapay tatlandırıcı içeren yiyeceklerin glisemik yanıt üzerindeki potansiyel etkisi direkt etkiden çok tatlandırıcı kullanımını ile karbonhidrat alımının azalmasına bağlanabilir.

Yapay tatlandırıcıların en belirgin faydası şeker miktarını azaltarak enerji ve karbonhidrat alımının kısıtlanmasını sağlamaktır. Bununla birlikte bu potansiyel yararın kompensasyon denilen bir mekanizma ile sekteye uğrayabileceği düşün-

cesi ortaya atılmıştır. Kompensasyon, yapay tatlandırıcı kullanımı ile ortaya çıkan ani enerji ve karbonhidrat azalmasının enerji alımında bir artış ile takip edilmesi olayıdır. Yapay tatlandırıcı içeren yiyecek ve içeceklerin alımından sonra farklı derecelerde parsiyel bir kompensasyon olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Yapay tatlandırıcı içeren yiyeceklerden sonra enerji kompensasyonu, içeceklerle oranla daha fazla olmaktadır.⁵⁰

DOĞAL TATLANDIRICILAR

STEVYA

Stevya, ayçiçeği (Asteraceae) ailesinin 240 türünden biri olan “*Stevia rebaudiana* Bertoni” adlı bitkiden elde edilir. Anavatanı Kuzey ve Güney Amerika olan ve şeker otu olarak bilinen bu bitki günümüzde dünyanın birçok yerinde yetiştirilmekte ve bu bitkiden elde edilen özler hem gıda sanayinde hem de günlük hayatta tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Stevya cinsi ilk olarak 1500’lü yıllarda İspanyol botanist ve fizikçi Petrus Jacobus Stevus tarafından araştırılmıştır. *S. rebaudiana*’nın insanlar tarafından tatlandırıcı olarak kullanıldığı ilk yer Güney Amerika’dır. Özellikle Paraguay ve Brezilya’da 1500 yıldan fazladır yerel çaylarda ve ilaçlarda kullanılmaktadır. Stevyanın tatlandırıcı olarak kullanıldığı diğer yerler başlıca Japonya, Çin, Rusya, Kore, Avustralya ve Yeni Zelanda olarak sayılabilir.⁴

Stevya bitkisinin yaprakları taze olarak yenilebileceği gibi, çay veya yiyeceklere de eklenebilir. Kurutulmuş haldeki stevya yaprakları sukrozdan 10-15 kat daha tatlıdır. Stevya yaprakları en az 10 farklı glikozid içerir. Bunlardan en önemlileri olan ve tatlı tadı veren iki glikozid steviosid ve rebaudiosid A, sukrozdan yaklaşık 250-300 kat daha tatlıdır. Bu glikozidler ısıya ve farklı pH değerlerine dayanıklıdır. Bu nedenle birçok yemek, tatlı ve pasta pişiriminde kullanılabilirler. Steviol glikozidleri barsaktan oldukça az miktarda emilirler ve intestinal mikroflora tarafından hidrolize edilerek aglikona metabolize olurlar. Bu işlemin farelerde ve insanlarda benzer olduğu kabul edilmektedir. Steviol glikozidleri için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler’e bağlı bilimsel bir ku-

ruluş olan “The Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)” tarafından belirlenmiş ADI miktarı 4 mg/kg/gündür. Bu değer iki yıllık bir fare çalışmasında steviosid için “no-observed-adverse-effect-level (NOAEL)”in 970 mg/kg/gün olarak bulunması ve güvenlik faktörü olarak 200 ile çarpılması sonucu elde edilmiştir. FDA tarafından yiyeceklerde kullanılacak katkı maddesi olarak onay almamışsa da besin takviyesi olarak onay almıştır.⁴

Yapay tatlandırıcılarla ilgili karsinojen olduklarına dair verilerin gündeme gelmesi ile stevya alternatif bir tatlandırıcı olarak daha fazla önem kazanmıştır. Stevyanın yiyecek maddelerinde veya sofrada kullanımı ilk önce Japonya’da başlamış daha sonra tüm dünyaya yayılmıştır. Hâlen Japonya’da tatlandırıcı kullanımının %40’ını stevya oluşturmaktadır. Günümüzde başlıca üreticileri Paraguay, Brezilya, Japonya ve Çin’dir.

Stevya glikozidlerinin bir ürün olarak kullanılması için elde edilen son ürünün en az %95 oranında steviol glikozidleri içermesi (stevioside, rebaudioside A, rebaudioside C, dulkozid A, rubosid, steviolbiosid veya rebaudiosid B) gerekmektedir.⁵⁵

Son yıllarda stevyanın diyabet ve hipertansiyon tedavisinde potansiyel kullanımı araştırılmaktadır. Stevyanın kan basıncı üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair birkaç çalışmanın yanında herhangi bir etkisi olmadığına gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Normal veya düşük normal kan basıncı olan 100 sağlıklı bireyin alındığı bir çalışmada dört hafta boyunca 1000 mg/g rebaudioside A’nın sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur.⁵⁶ Bir başka çalışmada üç ay boyunca kullanılan stevyanın Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁵⁷ Buna karşın hipertansiyonu olan 82 hastaya 24 ay boyunca günde üç kere 500 mg steviosid, 86 hastaya plasebo verilmiş, steviosid grubunda belirgin şekilde kan basıncı düşüklüğü sağlandığı ve sol ventrikül hipertrofisi gelişme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁵⁸

Çalışmalar stevyanın pankreasta beta hücreleri üzerinde muhtemel bir trofik etkisi olabileceğini, ratlarda insüline hassasiyette artma sağladığını ve hatta insülin yapımını arttırarak diyabet ve metabolik sendromda iyileşme yapabileceğine dair kanıtlar sunmuştur.⁵⁹⁻⁶² Bir çalışmada bir ay boyunca stevya verilen diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre kan glukoz seviyelerinde belirgin azalma, insülin seviyelerinde belirgin artış saptanmıştır.⁶³ Bir başka çalışmada deneysel olarak Tip 2 diyabet geliştirilmiş ratlarda 15 gün stevya sonrası, böbrekte mitokondrial hasarın ve vakuolizasyonun kontrol grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Yazarlar stevyanın diyabete bağlı renal hasarı azalttığı sonucuna varmıştır. İnsanlarda yapılan ve genel olarak az sayıda hastanın alındığı çalışmalarda steviosidin postprandial glukoz seviyelerini azalttığı bildirilmiştir.⁶⁵ Yemeklerden önce alınan stevyanın aspartam ve sukrozla karşılaştırıldığında postprandial glukoz ve insülin seviyelerini azalttığı saptanmıştır.⁶⁶ Bununla birlikte Tip 2 diyabetli hayvan modellerinde stevyanın glukoz, glukagon ve insülin seviyelerinde değişikliğe yol açmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁶⁷ FDA stevyanın kan glukozu üzerine etkisi olmadığını, bu konudaki çalışmaların böyle bir etkiye kanıt oluşturabilecek yeterlilikte olmadığını bildirmiştir. Buna karşın stevyanın kan glukoz değerleri üzerinde olumsuz etkisi olmadığı açıktır. Bu nedenle diyabetik hastalar için uygun bir doğal tatlandırıcıdır.⁶⁸

Yakın zamanda stevya yapraklarının in vitro olarak oksidatif stres riskini azalttığı gösterilmiştir.⁶⁹ Diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada stevya ekstrelerinin kan glukoz seviyelerini düşürdüğü ve oksidatif ve histolojik değişiklikler üzerine bazı olumlu etkilere yol açtığı bildirilmiştir.⁷⁰ 2009'da yayımlanan bir derlemede de steviosid ve steviosid içeren bileşiklerin antihiperglisemik, antihipertansif etkileri yanında antiinflamatuvar, antitümör, anti-diareik, diüretik ve immünmodulatuar etkilerini gösteren çalışmalar olduğu vurgulanmıştır.⁶⁸

Genel kanı stevyanın herhangi bir sağlık sorununa yol açmadığı ve tolerabilitesinin yüksek olduğu yönündedir.^{62,71-73} Stevyanın akut toksisitesi çok azdır ve allerjik reaksiyon bildirilmemiştir. İlk yapılan hayvan çalışmalarında stevyanın üreme sis-

temi üzerinde olumsuz etkileri olduğu, farelerde fertilitede azalmaya neden olduğu bildirilmişse de daha sonraki çalışmalarda üreme üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı kanıtlanmıştır.⁷⁴

İn vitro ve in vivo mutajenite testleri ile steviosidin mutajenik ve klastojenik etkisinin incelendiği çalışmalarda herhangi bir olumsuz etki saptanmamıştır.^{75,76} Steviosid ve steviololler ile ilgili yapılmış olan hayvan ve insan çalışmaları 2006 yılında DSÖ tarafından incelenmiş ve steviosid ve rebaudiosid A'nın in vivo ve in vitro olarak genotoksik ve karsinogenik olmadığına karar vermiştir. Ayrıca hipertansiyon ve diyabet olan hastalarda farmakolojik etkileri olabileceğine dair bazı kanıtlar olduğunu kabul etmiş fakat uygun dozun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.⁵⁵

AGAVE ŞURUBU

Anavatani Kuzey ve Güney Amerika olan Agave bitkisinden elde edilen bir şuruptur. Agave bitkisi aynı zamanda bir içki olan Tekila'nın da ham maddesidir. Glisemik indeksi çok düşük olan doğal bir tatlandırıcıdır, tadı bala benzemektedir ve şekerden üç-dört kat tatlıdır. Bu nedenle daha az miktarda kullanım sağlamaktadır. Ayrıca aynı miktardaki şekerde 16 kalori varken Agave şurubunda sadece 4 kalori vardır. Agave alındığında sukrozdan çok daha yavaş bir şekilde kan şekerini yükseltir ve böylece pankreasın kan şekerini çok daha az insülin salgılayarak kolayca kontrol etmesine imkân verir.^{77,78}

AKÇAAĞAÇ ŞURUBU

Bu şurubun temel bileşeni, akçaağacın bazı türlerinin gövdesinden elde edilen öz sudur. Primer olarak sukroz ve su içerir, daha az miktarlarda da diğer şekerleri içerir. Organik asitlerden dolayı bir miktar asidiktir. Mineral içeriği az olmakla birlikte, en çok potasyum, kalsiyum, çinko ve manganez içerir. Kalori içeriği olarak şekerden benzeyen akçaağaç şurubu bala kıyasla 15 kat fazla kalsiyum ve çok daha az sodyum içerir.⁷⁸

MELAS

Şeker pancarı ve şeker kamışı üretilirken, fabrikasyon kademesinde şekerin fabrikasyona geri alınmayan son şurubudur. İşlenen pancarın %4'ü oranında melas elde edilir. Benzer şekilde üzüm-

den elde edilen pekmez de bu kategoride değerlendirilebilir.⁷⁸

SONUÇ

Şekersiz veya şekeri azaltılmış yiyecek ve içecekler tüm dünyada hem gıda endüstrisi tarafından hem de bireysel olarak yoğun ilgi görmekte ve kullanılmaktadır. Şeker alkollerinin sukroza belirgin avantajları vardır ve güvenilirlikleri bilinmektedir. Bununla birlikte fazla miktarda alındıklarında gastrointestinal yan etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan birçok bilimsel çalışma sonucunda beş yapay tatlandırıcı yiyeceklerde kul-

lanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır. Stevya adlı doğal bir bitkiden elde edilen stevya da bir besin takviyesi olarak FDA'dan ve JECFA'dan onay almıştır. Bu tatlandırıcıların güvenilirliğini göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte az sayıda olsa da yan etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Her ne kadar yeterli sayıda hastanın alındığı kontrollü çalışmalarla kanıtlanmasa da bazı tatlandırıcılar birtakım nonspesifik semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar değerlendirildiğinde birçok kuruluş tarafından tatlandırıcıların güvenilir olduğu kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Nabors LO. Alternative sweeteners: An overview. *Alternative Sweeteners*. 4th ed. New York: Taylor and Francis Group; 2012. p. 1-13.
- Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Seventeenth report of the joint FAO-WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1974;539:1-40.
- Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol* 2014;51(4):611-21.
- Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2006;5(2):35-47.
- Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med* 2011;9:123. doi: 10.1186/1741-7015-9-123.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S43-6.
- Wolever TMS, Piekarz A, Hollands M, Younker K. Sugar alcohols and diabetes: a review. *Can J Diabetes* 2002;26(4):356-62.
- McNutt K. What clients need to know about sugar replacers. *J Am Diet Assoc* 2000;100(4):466-9.
- American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004;104(2):255-75.
- Gales MA, Nguyen TM. Sorbitol compared with xylitol in prevention of dental caries. *Ann Pharmacother* 2000;34(1):98-100.
- Munro IC, Berndt WO, Borzelleca JF, Flamm G, Lynch BS, Kennepohl E, et al. Erythritol: an interpretive summary of biochemical, metabolic, toxicological and clinical data. *Food Chem Toxicol* 1998;36(12):1139-74.
- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American D. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012;126(4):509-19.
- Taylor JM, Weinberger MA, Friedman L. Chronic toxicity and carcinogenicity to the urinary bladder of sodium saccharin in the in utero-exposed rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;54(1):57-75.
- Walker AR. The banning of saccharin. *S Afr Med J* 1977;51(16):523-4.
- U.S. Food and Drug Administration. Withdrawal of certain pre-1985 proposed rules. Final action. *Fed Reg* 1991(250):56:67440-7.
- Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirson UP, Dalgard DW, Arnold LL, et al. Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: implications for urinary tract cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):19-25.
- Armstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in England and Wales in relation to cigarette smoking and saccharin consumption. *Br J Prev Soc Med* 1974;28(4):233-40.
- Armstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. *Br J Prev Soc Med* 1975;29(2):73-81.
- U.S. Food and Drug Administration. Aspartame: commissioner's final decision. *Fed Reg* 1981;46(142):38284-308.
- Baydar T, Şahin G. [Aspartame: metabolism and toxicity]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17(3):141-52.
- Leon AS, Hunninghake DB, Bell C, Rassin DK, Tephly TR. Safety of long-term large doses of aspartame. *Arch Intern Med* 1989;149(10):2318-24.
- Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35(2 Pt 2):S1-93.
- Spiers PA, Sabounjian L, Reiner A, Myers DK, Wurtman J, Schomer DL. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am J Clin Nutr* 1998;68(3):531-7.
- Shaywitz BA, Anderson GM, Novotny EJ, Ebersole JS, Sullivan CM, Gillespie SM. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Ann Neurol* 1994;35(1):98-103.
- Schiffman SS, Buckley CE 3rd, Sampson HA, Massey EW, Baraniuk JN, Follett JV, et al. Aspartame and susceptibility to headache. *N Engl J Med* 1987;317(19):1181-5.
- Koehler SM, Glaros A. The effect of aspartame on migraine headache. *Headache* 1988;28(1):10-4.
- Van den Eeden SK, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, van Belle G, Daling JR, McKnight B. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology* 1994;44(10):1787-93.
- Olney JW, Farber NB, Spitznagel E, Robins LN. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55(11):1115-23.
- Hagiwara A, Fukushima S, Kitaori M, Shibata M, Ito N. Effects of three sweeteners on rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. *Gan* 1984;75(9):763-8.
- Ishii H. Incidence of brain tumors in rats fed aspartame. *Toxicol Lett* 1981;7(6):433-7.
- Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(14):1072-4.
- Jeffrey AM, Williams GM. Lack of DNA-damaging activity of five non-nutritive sweeteners in the rat hepatocyte/DNA repair assay. *Food Chem Toxicol* 2000;38(4):335-8.
- U.S. Food and Drug Administration. Food Additives permitted for direct addition to food for human consumption: sucralose. Final rule. *Fed Reg* 1999; 64(155):43908-9.

34. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamooh H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2003;103(12):1607-12.
35. Brusick D, Grotz VL, Slesinski R, Kruger CL, Hayes AW. The absence of genotoxicity of sucralose. *Food Chem Toxicol* 2010;48(11):3067-72.
36. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71(21):1415-29.
37. Scientific Committee on Food. Opinion. Reevaluation of acesulfam K with reference to the previous SCF opinion of 1991. SCF/CS/ADD/EDUL/194 final. Brussels: European Commission Health&ConsumerProtection Directorate-General; 2000.p.1-8.
38. U.S. Food and Drug Administration. Food Additives permitted for direct addition to food for human consumption; Acesulfame Potassium. Final rule. *Fed Reg* 1988;53(145):28379-83.
39. Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K--a non-nutritive sweetener. *Food Chem Toxicol* 1997;35(12):1177-9.
40. Mukhopadhyay M, Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on blends of aspartame and acesulfame-K. *Food Chem Toxicol* 2000;38(1):75-7.
41. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Food Additives Series 52, Geneva: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; 2004.p.2-22.
42. U.S. Food and Drug Administration. Food Additives permitted for direct addition to food for human consumption; Neotame. *Fed Reg* 2002;67(131):45300-10.
43. Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW. Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Crit Rev Toxicol* 1986;16(3):213-306.
44. Oser BL, Carson S, Cox GE, Vogin EE, Sternberg SS. Chronic toxicity study of cyclamate: saccharin (10: 1) in rats. *Toxicology* 1975;4(3):315-30.
45. Ahmed FE, Thomas DB. Assessment of the carcinogenicity of the nonnutritive sweetener cyclamate. *Crit Rev Toxicol* 1992;22(2):81-118.
46. Takayama S, Renwick AG, Johansson SL, Thorgeirsson UP, Tsutsumi M, Dalgard DW, et al. Long-term toxicity and carcinogenicity study of cyclamate in nonhuman primates. *Toxicol Sci* 2000;53(1):33-9.
47. Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol* 2004;15(10):1460-5.
48. Cartwright RA, Adib R, Glashan R, Gray BK. The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire. A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis* 1981;2(4):343-7.
49. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, et al. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology* 1994;5(2):218-25.
50. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2009;89(1):1-14.
51. De la Hunty A, Gibson S, Ashwell M. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *Nutr Bull* 2006;31(2):115-28.
52. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117(3):673-80.
53. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76(4):721-9.
54. de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1321-7.
55. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety Evaluation of Certain Food Additives: Steviol Glycosides. WHO Food Additives Series 54, Geneva: JECFA; 2006.p.1-666.
56. Maki KC, Curry LL, Carakostas MC, Tarka SM, Reeves MS, Farmer MV, et al. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food Chem Toxicol* 2008;46(Suppl 7):S40-6.
57. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. 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* 2008;51(1):37-41.
58. Hsieh MH, Chan P, Sue YM, Liu JC, Liang TH, Huang TY, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2003;25(11):2797-808.
59. Lailerd N, Saengsirisuwan V, Sloniger JA, Toskulkao C, Henriksen EJ. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism* 2004;53(1):101-7.
60. Jeppesen PB, Gregersen S, Rolfsen SE, Jepsen M, Colombo M, Agger A, et al. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *Metabolism* 2003;52(3):372-8.
61. Dyrskog SE, Jeppesen PB, Colombo M, Abudula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Metabolism* 2005;54(9):1181-8.
62. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res* 2005;37(10):610-6.
63. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana. *J Diabetes Complications* 2013;27(2):103-13.
64. Ozbayer C, Kurt H, Kalender S, Ozden H, Gunes HV, Basaran A, et al. Effects of Stevia rebaudiana (Bertoni) extract and N-nitro-L-arginine on renal function and ultrastructure of kidney cells in experimental type 2 Diabetics. *J Med Food* 2011;14(10):1215-22.
65. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004;53(1):73-6.
66. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010;55(1):37-43.
67. Dyrskog SE, Jeppesen PB, Chen J, Christensen LP, Hermansen K. The diterpene glycoside, rebaudioside A, does not improve glycemic control or affect blood pressure after eight weeks treatment in the Goto-Kakizaki rat. *Rev Diabet Stud* 2005;2(2):84-91.
68. Chatsudhipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther* 2009;121(1):41-54.
69. Shukla S, Mehta A, Mehta P, Bajpai VK. Antioxidant ability and total phenolic content of aqueous leaf extract of Stevia rebaudiana Bert. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64(7-8):807-11.
70. Özbayer C, Değirmenci İ, Kurt H, Özden H, Çivi K, Başaran A, et al. [Antioxidant and free radical-scavenging properties of Stevia rebaudiana (Bertoni) extracts and L-NNA in streptozotocine-nicotinamide induced diabetic rat liver]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(1):51-60.
71. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2010;61(1):1-10.
72. Ulbricht C, Isaac R, Milkin T, Poole EA, Rusie E, Grimes Serrano JM, et al. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010;8(2):113-27.
73. Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, Liu JC, Hsieh MH, Cheng JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(3):215-20.
74. Saenphet K, Aritajat S, Saenphet S, Manosroi J, Manosroi A. Safety evaluation of aqueous extracts from Aegle marmelos and Stevia rebaudiana on reproduction of female rats. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(Suppl 3):203-5.
75. Matsui M, Matsui K, Kawasaki Y, Oda Y, Noguchi T, Kitagawa Y, et al. Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. *Mutagenesis* 1996;11(6):573-9.
76. Suttajit M, Vinitketkaumnuen U, Meevatee U, Bud-dhasukh D. Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from Stevia rebaudiana Bertoni. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 3):53-6.
77. Hooshmand S, Holloway B, Nemoosek T, Cole S, Petrisko Y, Hong MY, et al. Effects of agave nectar versus sucrose on weight gain, adiposity, blood glucose, insulin, and lipid responses in mice. *J Med Food* 2014;17(9):1017-21.
78. Labropoulos A, Anestis S. Syrups. In: Varzakas T, ed. Sweeteners; Nutritional Aspects, Applications and Production Technology. 1st ed. New York: CRC Press; 2012. p.147-75.