

Derleme

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(1):140-154

doi: 10.26559/mersinsbd.624135

Doğal ve yapay tatlandırıcıların glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine etkisi

Merve Pehlivan¹, Eda Köksal²

¹Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Son zamanlarda düşük enerjili ya da enerjisiz tatlandırıcılar enerji ve glisemik etkilerden uzak oldukları gerekçesi ile şeker ikamesi olarak oldukça sık kullanılmaktadırlar. Bu tatlandırıcı türlerinin saf olarak kullanılması dışında günümüzde gıda ürünlerinin içerisinde sıkça bulunmaları tüketiciler tarafından alımını oldukça artırabilmektedir. Tatlandırıcılar sağlık üzerine etkileri açısından doğal ve yapay tatlandırıcılar olarak ikiye ayrılmaktadır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda yapay tatlandırıcı tüketimi enerji dengesini bozarak abdominal obezite, insülin direnci ve/veya bozulmuş glukoz toleransı dahil olmak üzere birçok metabolik sendrom bileşeni ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine olumsuz etkisi olduğu da bildirilmektedir. Ancak yapay tatlandırıcıların glukoz intoleransını artırdığı, karaciğer enzimlerini ve oksidatif stres parametrelerini olumsuz etkilediğine dair çalışmaların yanında anlamlı sonuç bulunamayan çalışmalarda mevcuttur. Bunun yanında doğal tatlandırıcıların insülin duyarlılığını artırdığı, kan glukozu üzerinde yararlı etkilerinin olduğu, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres parametrelerini azaltıcı bir rol oynadıkları belirli çalışmalarda bildirilmektedir. Fakat doğal tatlandırıcıların bu parametreler üzerinde anlamlı etkisinin olmadığına dair çalışmalarda mevcuttur. Bu nedenle bu derlemede doğal ve yapay tatlandırıcıların glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine olan etkilerine yönelik çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Tatlandırıcılar, glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri, oksidatif stres

Yazının geliş tarihi: 25.09.2019

Yazının kabul tarihi: 18.11.2019

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Merve Pehlivan, Kırklareli Üniversitesi, SYO, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Cumhuriyet Mahallesi Kofcaz Yolu Kayalı Yerleşkesi Merkezi Derslikler 2 No:39/L Merkez/Kırklareli, Türkiye

Tlf: 0530 067 76 00

E-posta: pehlivan.merve@hotmail.com

Effects of natural and artificial sweeteners on glucose intolerance, liver enzymes and oxidative stress

Abstract

Recently, low-energy or non-energy sweeteners have been used frequently as sugar substitutes on the ground that they are free from energy and glycemic effects. Moreover, apart from use of these sweetener types in pure form, the fact that they are included in products today increases the intake of them by consumers considerably. Sweeteners are classified as natural and artificial sweeteners in terms of their health effects. In studies conducted on experimental animals, artificial sweetener consumption is associated with many metabolic syndrome components, including abdominal obesity, insulin resistance and/or impaired glucose tolerance through disrupting energy balance. In addition, adverse effects on liver enzymes and oxidative stress have been reported. However, studies have shown that artificial sweeteners increase glucose intolerance, negatively affect liver enzymes and oxidative stress parameters, as well as studies that have found no significant results. Besides, certain studies have reported that natural sweeteners increase insulin sensitivity, have beneficial effects on blood glucose, and reduce liver enzymes and oxidative stress parameters. However, some studies have shown that natural sweeteners have no significant effect on these parameters. Therefore, it is aimed to review the effects of natural and artificial sweeteners on glucose intolerance, liver enzymes and oxidative stress in this review article.

Keywords: Sweeteners, glucose intolerance, liver enzymes, oxidative stress

Giriş

Düşük enerjili ya da enerjisiz tatlandırıcılar enerjiden veya glisemik etkilerden arındırılmış bir tat sundukları için şekerin sağlıklı alternatifleri olarak düşünülmektedirler¹ ve 19. yüzyılın sonundan bu yana kullanılmaktadırlar.² Günümüzde, altı yapay düşük enerjili ya da enerjisiz tatlandırıcı (sakkarin, aspartam, asesülfam potasyum, sukraloz, neotamin ve advantam) gıdalarda tatlandırıcı olarak kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. İki doğal düşük enerjili ya da enerjisiz tatlandırıcı (steviol glukozitler ve Luo han guo özü) ise genel olarak güvenli olarak kabul edilip, FDA tarafından gıdalarda kullanılmalarına izin verilmiştir.³

Günümüzde bu tatlandırıcıların ürünlerin içerisindeki yaygınlığı ve bunun sonucu olarak da tüketiciler tarafından alımı zamanla artmaktadır.⁴ Yakın zamana kadar, yapay tatlandırıcıların yüksek enerji veya glisemik etki olmaksızın hoş bir tat sunarak sağlıklı beslenmeyi destekleyebileceği savunulmaktaydı. Ancak, hayvan modellerinde yapılan beslenme

çalışmalarından^{5,6} elde edilen son veriler, bu görüşün aksine yapay tatlandırıcıların kullanımının enerji dengesini düzensizleştirerek bir takım sağlık problemlerinin oluşmasına katkıda bulunduğunu öne sürmektedir.² Bu bilgiler doğrultusunda yapay tatlandırılmış içeceklerin düzenli tüketiminin abdominal obezite, insülin direnci ve/veya bozulmuş glukoz toleransı dahil olmak üzere birçok metabolik sendrom risk faktörüyle ilişkilendirilmesi söz konusu olmaktadır.⁷ Yapay tatlandırıcılar içerisinde çeşitli gıda ürünlerinde en yaygın olarak kullanılan tatlandırıcı ise aspartamdır.⁸ Sıklıkla kullanılan aspartamın glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar ile birlikte net sonuç alınamayan çalışmalarda bulunmaktadır.⁵⁻¹³

Doğal tatlandırıcılardan biri olan ve Paraguay'ın tatlı yaprağı olarak bilinen stevia rebaudiana (bertoni)'nın yaprakları yaklaşık %4-15 oranında yoğun tatlı bileşikler (şekerden 150-300 kat daha tatlı) olan steviosit içermektedir.¹⁴ Son zamanlarda sıklıkla kullanılan ve doğal bir

tatlandırıcı olan stevia ile yapılmış olan deneysel çalışmalarda ise; stevia'nın insülin duyarlılığını artırdığı, kan glukozunu düşürdüğü, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres parametrelerini azalttığına dair çalışmalar bulunurken, bu parametrelere etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır.^{9, 14-19}

Bu nedenle günümüzde kullanımı bu kadar sık olan ve metabolik olarak etkileri tam olarak netleştirilemeyen tatlandırıcılar hakkında daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede ise doğal ve yapay tatlandırıcıların glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine olan etkilerine yönelik çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Aspartam, kimyasal yapısı ve özellikleri

Aspartam (L-aspartyl-Lphenylalanine methyl ester) temelde iki aminoasidin (fenilalanin, aspartik asit) birleşimi ile oluşan sindirilebilir bir dipeptidin metil esteridir.^{20,21} Beyazdır, kokusuzdur ve güçlü tatlı bir tada sahiptir.²²

Fenilalanin ve aspartik asidin birleşiminden oluşan aspartam sukroza göre yaklaşık olarak 180 kat daha tatlıdır ve bir gramı dört kkal enerji vermektedir.^{20,21} Aspartamın FDA tarafından 1974'de bazı kuru gıdalarda tatlandırıcı ve lezzet artırıcı olarak kullanılmasına izin verilmiştir. Fakat aspartamı oluşturan temel aminoasitlerin hayvanlar üzerindeki toksik etkilerinden kaynaklanan güvenlik kaygılarına dayanarak bu uygulamaya resmi itirazlar olmuştur ve bunun sonucunda güvenlik sorularını araştırmak için bir Kamu Soruşturma Kurulu kurulmuştur. Bu süreçte aspartam üzerinde seçilen toksikolojik çalışmaların özgünlüğünün kapsamlı bir denetimi yapılırken FDA tarafından aspartam satışı durdurulmuştur.²¹

FDA 1981 yılında belirli koşullar altında, bir masa üstü tatlandırıcı olarak, sakız, kahvaltılık gevrekleri ve belirli gıdalar için kuru bazlarda (içecekler, hazır kahve ve çay, jelatinler, pudingler ve süt ürünleri) aspartam kullanımına tekrar izin vermiştir.

Ayrıca aspartam 1983 yılında karbonatlı içecekler ve karbonatlı içecek şurubu bazlarında, 1996 yılında ise genel amaçlı tatlandırıcı olarak FDA tarafından onaylanmıştır.³

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ise 2002 yılından bu yana, aspartamın güvenliğini düzenli olarak gözden geçirmiştir ve bilimsel panellerde bu tatlandırıcı ile ilgili çalışmalar hakkında çeşitli görüşler yayınlamıştır. EFSA önerilerine göre insanlarda aspartamın kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI) 40 mg/kg/gün olarak bildirilmektedir. Fakat, fenilketanüri (PKU) hastalarında düşük fenilalanin içeren diyet uygulaması zorunlu olduğu için EFSA'nın vermiş olduğu bu ADI değeri fenilketanüri hastalarında geçerli değildir.²³

FAO/ WHO Gıda Katkı Maddeleri Uzmanlar Komitesi (JECFA) tarafından da aspartam için ADI değeri aynı EFSA gibi 40 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.²⁴ Tablo 1'de aspartamın genel özellikleri ile ilgili bilgiler verilmektedir.

Aspartamın sağlık üzerine etkileri

Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda aspartamın sağlık üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Şu an literatürde aspartamın glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar ile birlikte net sonuç alınamayan çalışmalarda bulunmaktadır.⁵⁻¹³

Aspartamın deney hayvanları üzerinde olumsuz etkilerinin ele alındığı çalışmalarda; 250, 500 ve 1000 mg/kg/gün aspartam tüketiminin karaciğer enzimleri olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini anlamlı bir derecede yükselttiği bulunmuştur.^{5,6,9} Ayrıca yapılmış olan başka çalışmalarda ise; 40, 75, 500 mg/kg/gün aspartam tüketimi oksidatif stres parametrelerini arttırmıştır ve karaciğer antioksidan kapasitesine zarar vermiştir.^{8,10,11} Aspartamın sağlık üzerine olumsuz etkisini destekleyecek başka bir çalışmada ise; 5-7 mg/kg/gün aspartam tüketiminin glukoz intoleransına neden

olduğu ve insülin duyarlılığını bozduğu saptanmıştır.⁷

Yukarıda sonuçları verilen çalışmalardan farklı olarak aspartamın sağlık üzerine etkilerinin net olarak görülmediği ya da olumsuz etkilerinin bulunmadığını gösteren çalışmalarda; 240 mg/kg/gün aspartam tüketiminin alanin

aminotransferaz (ALT) değerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı, günlük %4 aspartam çözeltisi tüketimi ile birlikte açlık kan glukozunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı bulunmuştur.^{12,25} Ayrıca 40 mg/kg/gün aspartam tüketiminin interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeylerini anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir.¹³

Tablo 1: Aspartamın genel özellikleri

Tatlandırıcı	Aspartam
²² Kimyasal Ad	N-(L- α -Aspartyl)-L-fenilalanine, 1-metil ester
²² Kimyasal Formülü	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅
²² Molekül Ağırlığı	294.31 g/mol
²² Cas Numarası	[22839-47-0]
²² Erime Noktası	246-247 °C
¹⁹ Düzenleyici Durum	Genellikle gıdalarda tatlandırıcı ve lezzet arttırıcı olarak onaylanmıştır
³ Sukroz İle Karşılaştırıldığında Tatlılık Yoğunluğu	200 x
³² Glisemik İndeks	0
³² Enerji (kkal/g)	4
²³ Kabul Edilebilir Günlük Alım Düzeyi (ADI) (mg/kg)	40

Tablo 2’de yukarıda kısaca bahsedilen deneysel çalışmaların özet şeklindeki açıklamaları yer almaktadır. Bahsedilen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, çalışmalarda kullanılan hayvanların cinsiyetinin- türünün, çalışmaların yapıma sürelerinin, örneklem sayılarının ve verilen tatlandırıcı miktarlarının farklı olmasından dolayı aspartamın glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine etkisi hakkında net bir sonuç ortaya konamamaktadır.

Stevia, kimyasal yapısı ve özellikleri

Anavatanı Güney Amerika (Paraguay, Brezilya) olan stevia Güney Amerikalı doğa bilimci Antonio Bertoni tarafından 1887 yılında keşfedilmiştir. Çoğu dünya ülkesinde kullanılmakla birlikte özellikle Japonya ve Kore’de otuz yılı aşkın bir süredir gıda katkı maddesi ve tatlandırıcı olarak bireyler tarafından tüketilmektedir.²⁶ Beyaz veya açık sarı rengindedir ve hafif bir karakteristik kokuya sahiptir.²⁷

Kurutulmuş stevia yaprakları sükrozdan 10-15 kat daha tatlı, hatta iyi kaliteli kurutulmuş bir stevia yaprağı sükrozdan 30 kat daha tatlıdır. İşlenen ve toz haline getirilen stevia özütü ise sükrozdan 250-300 kat daha tatlı algılanmaktadır.^{26, 28}

JECFA, stevia bitkisinden elde edilen tatlılık özelliklerine sahip steviol türevleri ailesi için "steviol glikozitler" terimini kabul etmiştir. Saflaştırılmış steviol glikozitleri (toplam steviol glikozitlerinin \geq %95), stevia rebaudiana bertonii'den türetilen besleyici olmayan tatlandırıcının ortak veya olağan adıdır. Stevianın içeriğine baktığımızda toplam steviol glikozitlerini (temelde rebaudioside A ve stevioside) içerirken, geri kalan kısımda az miktarda rebaudioside B, rebaudioside C, rebaudioside D, rebaudioside F, dulcoside A, rubusoside ve steviolbioside içermektedir.²⁹ JECFA tarafından, steviol glikozitleri için ADI düzeyi ise dört mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.²⁷ Günümüzde kakao, çikolatalı ürünler, sakız, aromalı içecekler, reçel, jöleler ve marmelatlarda stevia tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır.³⁰ Tablo 3'te stevianın genel özellikleri verilmiştir.

Stevianın sağlık üzerine etkileri

Son zamanlarda sıklıkla kullanılan ve doğal bir tatlandırıcı olan stevia ile yapılmış olan deneysel çalışmalarda; stevianın insülin duyarlılığını artırdığı, kan glukozunu düşürdüğü, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres parametrelerini azaltığına dair çalışmalar bulunurken, bu parametrelere etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır.^{9, 14-19, 33}

Stevianın sağlık üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalarda; 25, 250, 500, 1000 mg/kg/gün stevia tüketiminin karaciğer enzimlerinden alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü bulunmuştur.^{17,33} Ayrıca yapılan başka çalışmalarda; 25, 250, 300, 500 ve 1000 mg/kg/gün stevia tüketiminin kan glukozunu anlamlı derecede düşürdüğü saptanmıştır.^{14,17,19} Bu çalışmalara ek olarak ise yapılan başka çalışmalarda; %4 stevia içeren diyet ve 250,

500 mg/kg/gün steviosit tüketiminin proinflatuar sitokin olan TNF- α , interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü ve karaciğer hasarını önlediği saptanmıştır.^{18,33}

Stevianın sağlık üzerine etkisinin bulunamadığı çalışmalarda ise; 250 mg stevia kapsülü ve 500, 1000 mg/kg/gün stevia rebaudiosit A tüketiminin karaciğer enzimlerinden alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini anlamlı bir derecede değiştirmediği^{15,16}, 250 mg/kg/gün stevia kapsülünün kan glukozu ve insülin seviyesini etkilemediği bulunmuştur.¹⁵

Tablo 4'te yukarıda kısaca bahsedilen deneysel çalışmaların özet şeklindeki açıklamaları yer almaktadır. Bahsedilen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, çalışmalarda kullanılan hayvanların cinsiyetinin- türünün, çalışmaların yapıma sürelerinin, örneklem sayılarının ve verilen tatlandırıcı miktarlarının farklı olmasından dolayı stevianın glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine etkisi hakkında net bir sonuç ortaya konamamaktadır.

Sonuç ve Öneriler

Günümüzde düşük enerjili ya da enerji vermeyen tatlandırıcılar şekerlerin yerini büyük ölçüde tutmaya başlamıştır ve sıkça kullanılmaktadırlar. Gıda sektöründe bu tatlandırıcıların bu kadar sık bir biçimde kullanılmaya başlanması akıllara sağlık üzerine etkilerini getirmiştir ve deneysel çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmaların sayıca artmaya başlamasına rağmen çalışmalar hala çok yetersizdir ve net sonuçlar ortaya konamamaktadır. Deneysel hayvanları üzerinde yapılmış olan çalışmalara genel olarak bakıldığında, yapay tatlandırıcı olarak kullanılan aspartamin glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine olumsuz etkisinin olduğu çalışmalar ile birlikte etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Doğal bir tatlandırıcı olan stevianın ise insülin

duyarlılığını artırdığı, glukoz intoleransını iyileştirdiği, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres parametrelerini azalttığına dair çalışmalar var olmakla birlikte bu parametrelere etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır.

Sonuç olarak deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda; çalışma için kullanılan hayvanın türü- cinsiyeti, çalışmanın süresi, verilen tatlandırıcı türü- miktarı ve çalışma sonunda değerlendirilecek parametreler farklılık gösterdiği için net bir sonuca varılamamaktadır. Bu nedenle günümüzde bu kadar sık kullanılan yapay ve doğal tatlandırıcıların sağlık üzerine etkilerini değerlendirmek için daha fazla uzun süreli ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazar katkıları: Derleme hazırlanırken; veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve derlemenin yazılması aşamalarında yazarlar ortak çalışmış ve eşit derecede emek vermiştir.

Çıkar çatışması: Derleme hazırlanırken; veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve derlemenin yazılması aşamalarında yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışma sırasında, yapılan derleme konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, derlemenin değerlendirme sürecinde, derleme ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır

Tablo 2: Aspartamın glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar

Çalışmalar	Aspartam alım miktarı	Verilen Aspartam türü	Aspartam verilme süresi	Denek	Sonuç
⁵ M. Abhibsh ve ark; 2011	1. grup: 500 mg/kg aspartam 2. grup: 1000 mg/kg aspartam 3. grup: kontrol grubu (sadece su) Aspartam su içinde çözündürülerek veriliyor.	Aspartam	180 gün	18 adet adult male wistar rat (150-175 gr) 6 rat x 3 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır.	Sonuç olarak 1. ve 2. grubun deney sonunda ALT, AST, GGT ve ALP seviyeleri yükselmiştir. 2. grubun ALT, AST, GGT ve ALP seviyeleri 1. gruba göre 1.5 kat daha fazla artış göstermiştir.
¹⁰ Mourad ve ark; 2011	1.grup: kontrol (distile su) 2.grup:40 mg/kg aspartam(2 hafta alıyor) 3.grup: 40 mg/kg aspartam(4 hafta alıyor) 4.grup: 40 mg/kg aspartam(6 hafta alıyor) Aspartam distile su içinde çözündürülerek veriliyor.	Aspartam	42 gün	Adult male wistar rat (120-180 gr)	Sonuç olarak 40 mg/kg/gün verilen aspartamın 2., 4. ve 6. haftalarda oksidatif stres parametrelerini arttırdığı gözlenmiştir.
⁸ Ashok ve ark; 2014	1.grup: kontrol 2. grup: methotrexate (MTX) tedavisi almış kontrol grubu 3. grup: MTX tedavisi almış 75 mg/kg aspartam alan grup	Aspartam	90 gün	Wistar strain male albino rats (200-220 gr) 6 rat x 3 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır.	Sonuç olarak 75 mg/kg/gün aspartamın karaciğer antioksidan kapasitesine zarar vereceği gözlenmiştir.
⁷ Palmnäs ve ark; 2014	Hayvanlar ilk başta 2 hafta boyunca devam edecek iki diyet grubuna ayrılıyorlar. Grup 1: %12 yağlı yiyecek alan Grup 2: %60 yağlı yiyecek alan (yüksek yağlı grup) Bu iki hafta sonunda bu gruplarda ikiye ayrılarak toplam 4 grup oluşturuluyor.	Aspartam	56 gün	44 adet erkek sprague dawley rat Her grupta 10-12 rat olacak şekilde sınıflama yapılmıştır.	Aspartamın glukoz intoleransına neden olduğu ve insülin duyarlılığını bozduğu gözlenmiştir.

	Grup 1: %12 yağlı yiyecek ve su alan grup Grup 2: %60 yağlı yiyecek ve su alan grup Grup 3: %12 yağlı yiyecek ve 5-7 mg/kg/gün aspartam alan grup Grup 4: %60 yağlı yiyecek ve 5-7 mg/kg/gün aspartam alan grup				
⁶ Alkafafy ve ark; 2015	1.grup: 250 mg/kg aspartam 2.grup: 1000 mg/kg aspartam 3.grup: 25 mg/kg sakkarin 4.grup: 100 mg/kg sakkarin	-Aspartam -Sakkarin Suda çözülmüş tatlandırıcılar oral yolla verilmiştir.	56 gün	25 adet 7 haftalık wistar albino rat (100 gr)	Sonuç olarak aspartam ve sakkarin alan grubun ALT ve AST değerleri yükselmiştir.
¹¹ Othman ve Jumah; 2019	1.grup: kontrol grubu (n:5) 2. grup: 500 mg/kg aspartam alan grup Aspartam su içinde çözündürülerek veriliyor.	Aspartam	7 gün	20 adet yetişkin dişi albino fare (3-4 aylık, 50-60 gr)	Sonuç olarak aspartam alan grupta karaciğer dokusunda yıkım, hücrelerin yapısında değişim ve hücrel nekroz gözlenmiştir.
⁹ AbdElwahab ve ark; 2017	1.grup: kontrol grubu sabit diyet 2.grup: sağlıklı 200 mg/kg stevia alan grup 3.grup: sağlıklı 250 mg/kg aspartam alan grup 4.grup: 18 saatlik açlık ardından alloxan monohidrate (75 mg/kg) intraperitoneal injeksiyonla 5 gün artarda verilmiş grup 5.grup: 200 mg/kg stevia alan diyabetik grup 6.grup: 250 mg/kg aspartam alan diyabetik grup	-Stevia -Aspartam	42 gün	60 adet yetişkin erkek albino rat (2-3 aylık, 160-200 gr) Ratlar alloxan almadan 18 saat önce aç bırakılmışlardır. Sadece su içirilmişlerdir. 10 rat x 6 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır.	Stevia alan sağlıklı gruptaki ratlarda ALT, AST, ALP değerlerinde kontrol grubuna göre önemli bir fark gözlenmemiştir. Fakat aspartam alan sağlıklı ratlarda kontrol grubuna göre ALT, AST, ALP değerlerinde sırasıyla anlamlı derecede bir artış gözlenmiştir. Diyabetik ratlarda stevia alımı ALT, AST, ALP değerlerini önemli derecede düşürmüştür. Fakat diyabetik ratlarda aspartam ALT, AST, ALP değerlerine etki etmemiştir. Diyabetik ratlarda serum kan glukozu stevia alan grupta %38, aspartam alan

					grupta ise %50 oranında anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca diyabetik ratlarda besin tüketimi aspartam ve stevia alan grupta anlamlı derecede düşmüştür.
¹² Janssens ve ark; 2016	1.grup: su 2.grup: %13 glukoz içeren çözelti 3.grup: %13 fruktoz içeren çözelti 4.grup: %4 aspartam içeren çözelti	-Glukoz -Fruktoz -Aspartam	49 gün	60 adet yetişkin erkek wistar rat (3-4 aylık, 350±2 gr)	Açlık kan glukozunda gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Plazma ALT seviyeleri fruktoz alan grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.
¹³ Choudhary ve Devi; 2015	1.grup: tuzlu su alan kontrol grubu 2.grup: folattan fakir diyet alan grup 3.grup: 40 mg/kg aspartam alan grup 4.grup: folattan fakir diyet ile birlikte 40 mg/kg aspartam alan grup 5.grup: kırmızı kan hücresi aşılana grup 6.grup: kırmızı kan hücresi aşılana ve folattan fakir diyet alan grup 7.grup: kırmızı kan hücresi aşılana ve 40 mg/kg aspartam alan grup 8.grup: kırmızı kan hücresi aşılana, folattan fakir diyet alan ve 40 mg/kg aspartam alan grup	Aspartam	90 gün	48 adet wistar albino rat (200-220 gr)	Sonuç olarak folattan fakir diyetle birlikte aspartam alan ratlarda, folattan fakir beslenen ratlara göre IL-2, TNF-alfa düzeylerinde anlamlı derecede bir azalma gözlenmiştir.

Tablo 3: Stevianın genel özellikleri

Tatlandırıcı	Stevia
³¹ Kimyasal Ad	Steviosit:13-[(2-O-β-D-glucopyranosyl-β-D glucopyranosyl)oxy] kaur-16-en-18-oic acid, β-D-glucopyranosyl ester Rebaudiosit A: 13-[(2-O-β-D-glucopyranosyl-3-O-β-Dglucopyranosyl-β-D glucopyranosyl)oxy]kaur-16-en-18-oic acid, βD-glucopyranosyl ester
³¹ Kimyasal Formülü	Steviosit: C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈ Rebaudiosit A: C ₄₄ H ₇₀ O ₂₃
³¹ Molekül Ağırlığı	Steviosit: 804.88 Rebaudiosit A: 967.03
³¹ Cas Numarası	Steviosit: 57817-89-7 Rebaudiosit A: 58543-16-1
Düzenleyici Durum	Genellikle gıdalarda tatlandırıcı ve enerji düşürücü olarak onaylanmıştır
³¹ Sukroz İle Karşılaştırıldığında Tatlılık Yoğunluğu	200-300x
³² Glisemik İndeks	0
³² Enerji (kkal/g)	0
³¹ Kabul Edilebilir Günlük Alım Düzeyi (ADI) (mg/kg)	4

Tablo 4: Stevianın glukoz intoleransı, karaciğer enzimleri ve oksidatif stres üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar

Çalışmalar	Stavia alım miktarı	Verilen Stevia türü	Stavia verilme süresi	Denek	Sonuç
¹⁵ Geuns ve ark; 2006	250 mg kapsül	Steviosit Tablet	3 gün (günde 3 kez)	10 sağlıklı yetişkin insan (21-29 yaş arası)	Steviosit alımının kan glukoz, insülin, ALT, ALP ve GPT değerlerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir.
¹⁶ Nikiforov ve Eapen; 2008	1.grup: kontrol grubu(bazal diyet) 2.grup:500 mg/kg Rebaudioside A alan grup 3.grup: 1000 mg/kg Rebaudioside A alan grup 4.grup: 2000 mg/kg Rebaudioside A alan grup	Stavia Rebaudiosit A	90 gün	80 adet sprague dawley rat	Rebaudiosit A alımının kan glukoz, insülin, ALT, AST ve ALP değerlerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir.
¹⁸ Shivanna ve ark; 2013	Grup 1-2: kontrol grubu Grup 3-4: %4 stevia içeren diyet (96 gr kuru diyet 4 gr stevia yaprak tozu) Grup 5-6: Eşdeğer miktarda polifenol ekstresi Grup 7-8: 4 gr stevia yaprağı tozundan elde edilen eşdeğer miktarda lif	Stavia Rebaudiana A Yaprakları	35 gün	80 adet streptozosin (STZ) kaynaklı diyabetik wistar rat (3 aylık, 180-200 gr) 10 rat x 8 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır. Ratlar sınırsız su ile ad libitum beslenmişlerdir.	Sonuç olarak stevia rebaudiana A yaprakları STZ'li diyabetik ratlarda hipoglisemik etkinin yanı sıra karaciğer ve böbrek hasarını anlamlı derecede azaltmıştır.
¹⁴ Singh ve ark; 2013	1.grup: kontrol grubu 2.grup: alloxan ile diyabetik yapılan kontrol rat grubu	Stavia Rebaudiana A Yapraklarının	21 gün	28 adet sağlıklı swiss albino fare (4-5 aylık, 20-30 gr)	Alloxan ile diyabetik yapılan farelerde stevia rebaudiana A yapraklarının verilmesinden

	3.grup: Standart ilaç tedavisi alan grup(glibenclamide) 4.grup: 300 mg/kg stevia rebaudiana alan grup	Metanolik Ekstresi		7 fare x 4 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır. Grup 3 ve 4'de alloxan ile diyabetik yapılmıştır.	itibaren 21. günün sonunda kan glukozu anlamlı bir derecede düşmüştür.
¹⁹ Akbarzade ve ark; 2015	1.grup: diabetik kontrol grubu 2.grup: diabetik olmayan kontrol grubu 3.grup: 250 mg/kg/gün stevia alan diyabetik grup 4.grup: 500 mg/kg/gün stevia alan diyabetik grup 5.grup: 750 mg/kg/gün stevia alan diyabetik grup	Stevia Rebaudiana A Yaprakları	30 gün	40 adet erkek wistar rat (180-250 g) 8 rat x 5 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır.	250 mg/kg/gün ve 500 mg/kg/gün stevia rebaudiana A yaprakları alan grupta diyabetik kontrol grubuna göre açlık kan glukozu ve insülin direncinde anlamlı derecede düşme gözlenmiştir.
¹⁷ Elnaga ve ark; 2015	1.grup: distile su alan negatif kontrol grubu 2.grup: 500 mg/kg suda çözdürülmüş sukroz alan pozitif kontrol grubu 3.grup:25 mg/kg stevia alan grup 4.grup: 250 mg/kg stevia alan grup 5.grup: 500 mg/kg stevia alan grup 6.grup: 1000 mg/kg stevia alan grup	Stevia	84 gün	60 adet yetişkin dişi wistar strain rat (203±6 gr)	Stevia alımı arttıkça besin alımı azalmıştır. 25 mg/kg stevia alan grupta besin tüketimi en fazla iken, 1000 mg/kg stevia alan grupta besin tüketimi en azdır. Stevia alan gruplarda anlamlı derecede ağırlık kaybı yaşanmıştır. Plazma glukoz konsantrasyonu tüm stevia alan gruplarda azalmıştır. Stevia gruplarında ALT,AST değerleri anlamlı derecede düşmüştür.
⁹ AbdElwahab ve ark; 2017	1.grup: kontrol grubu sabit diyet 2.grup: sağlıklı 200 mg/kg stevia alan grup	-Stevia -Aspartam	42 gün	60 adet yetişkin erkek albino rat (2-3 aylık, 160-200 gr)	Stevia alan sağlıklı gruptaki ratlarda ALT, AST, ALP değerlerinde kontrol grubuna göre önemli bir fark gözlenmemiştir. Fakat aspartam alan sağlıklı ratlarda kontrol grubuna göre ALT, AST, ALP değerlerinde

	<p>3.grup: sağlıklı 250 mg/kg aspartam alan grup</p> <p>4.grup: 18 saatlik açlık ardından alloxan monohidrate (75 mg/kg) intraperitonel injeksiyonla 5 gün artarda verilmiş grup</p> <p>5.grup: 200 mg/kg stevia alan diyabetik grup</p> <p>6.grup: 250 mg/kg aspartam alan diyabetik grup</p>		<p>Ratlar alloxan almadan 18 saat önce aç bırakılmışlardır. Sadece su içirilmişlerdir.</p> <p>10 rat x 6 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır.</p>	<p>sırasıyla anlamlı derecede bir artış gözlenmiştir. Diyabetik ratlarda stevia alımı ALT, AST, ALP değerlerini önemli derecede düşürmüştür. Fakat diyabetik ratlarda aspartam ALT, AST, ALP değerlerine etki etmemiştir.</p> <p>Diyabetik ratlarda serum kan glukozu stevia alan grupta %38, aspartam alan grupta ise %50 oranında anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca diyabetik ratlarda besin tüketimi aspartam ve stevia alan grupta anlamlı derecede düşmüştür.</p>
<p>³³Latha ve ark; 2017</p>	<p>Grup 1: normal grup</p> <p>Grup 2: 5 mg/kg lipopolisakkarit (LPS)</p> <p>Grup 3: 250 mg/kg steviosit</p> <p>Grup 4: 5 mg/kg LPS+500 mg/kg steviosit</p>	<p>Stevia Rebaudiana A Yaprakları</p>	<p>32 adet 6-8 haftalık erkek wistar rat (250-300 gr)</p> <p>LPS: KC hasarını geliştirmek için verilmiştir.</p> <p>8 rat x 4 grup şeklinde ratlar ayrılmıştır.</p>	<p>Stevia rebaudiana A yaprakları akut karaciğer hasarı olan ratlara verildiğinde TNF alfa, IL 1B, IL6 seviyeleri anlamlı derecede düşmüştür.</p> <p>Ayrıca ALT ve AST seviyeleride stevia rebaudiana A alan grupta düşmüştür.</p>

Kaynaklar

1. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & Behavior* 2015;152:450-455.
2. Pepino MY, & Bourne C. Nonnutritive sweeteners, energy balance and glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2011;14(4):391.
3. High-Intensity sweeteners. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states> (Erişim Tarihi:16.07.2019, 13:05)
4. Spencer M, Gupta A, Van Dam L, Shannon C, Menees S, & Chey WD. Artificial sweeteners: A systematic review and primer for gastroenterologists. *Journal of eurogastroenterology and motility* 2016;22(2):168.
5. Abhilash M, Paul MS, Varghese MV, & Nair RH. Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food Chem Toxicol* 2011;49(6):1203-1207.
6. Alkafafy MES, Ibrahim ZS, Ahmed MM, & El-Shazly SA. Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: Biochemical, molecular, and histological approach. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2015;28(2):247-255.
7. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, Hittle DS, & Shearer J. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PloS one* 2014;9(10):1-10.
8. Ashok I, Wankhar D, Sheeladevi R, & Wankhar W. Long-term effect of aspartame on the liver antioxidant status and histopathology in Wistar albino rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition* 2014;4(2):299-305.
9. AbdElwahab AH, Yousuf AF, Ramadan BK, & Elimam H. Comparative Effects of Stevia rebaudiana and Aspartame on hepatorenal function of diabetic rats: Biochemical and Histological Approaches. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol 2017;7(08):034-042.
10. Mourad M. Effect of aspartame on some oxidative stress parameters in liver and kidney of rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011;5(6):678-862.
11. Otman S, & Bin-Jumah M. Histopathological Effect of Aspartame on Liver and Kidney of Mice. *International Journal of Pharmacology* 2019;15(3):336-342.
12. Janssens S, Ciapaite J, Wolters J, van Riel N, Nicolay K, & Prompers J. An in vivo magnetic resonance spectroscopy study of the effects of caloric and non-caloric sweeteners on liver lipid metabolism in rats. *Nutrients* 2017;9(5):476.
13. Choudhary A, & Devi RS. Longer period of oral administration of aspartame on cytokine response in Wistar albino rats. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* 2015;62(3):114-122.
14. Singh S, Garg V, & Yadav D. Antihyperglycemic and antioxidative ability of Stevia rebaudiana (Bertoni) leaves in diabetes induced mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013;5(2):297-302.
15. Geuns JM, Buyse J, Vankeirsbilck A, & Temme EH. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Experimental biology and medicine* 2007;232(1):164-173.
16. Nikiforov AI, & Eapen AK. A 90-day oral (dietary) toxicity study of rebaudioside A in Sprague-Dawley rats. *International journal of toxicology* 2008;27(1):65-80.
17. Elnaga NA, Massoud MI, Yousef MI, & Mohamed HH. Effect of stevia sweetener consumption as non-caloric sweetening on body weight gain and biochemical's parameters in overweight female rats. *Annals of Agricultural Sciences* 2016;61(1):155-163.
18. Shivanna N, Naika M, Khanum F, & Kaul VK. Antioxidant, antidiabetic and renal protective properties of Stevia

- rebaudiana. *J Diabetes Complications* 2013;27(2):103-113.
19. Akbarzadeh S, Eskandari F, Tangestani H, Bagherinejad ST, Bargahi A, Bazzi, P, Daneshi A, Sahrapoor A, O'Connor WJ, & Rahbar AR. The effect of Stevia rebaudiana on serum omentin and visfatin level in STZ-induced diabetic rats. *Journal of dietary supplements* 2015;12(1):11- 22.
 20. Aspartame supplementary information. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/media/89189/download> (Erişim Tarihi:17.07.2019, 16:19)
 21. Aspartame supplementary information. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/media/89219/download> (Erişim Tarihi:17.07.2019, 16:19)
 22. Aspartame. Erişim Adresi: http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/additive-046-m1.pdf (Erişim Tarihi:16.07.2019, 16:07)
 23. Aspartame. Erişim Adresi: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/aspartame> (Erişim Tarihi: 16.07.2019, 11:09)
 24. Aspartame. Erişim Adresi: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=62> (Erişim Tarihi:16.07.2019, 15:56)
 25. Lebda MA, Tohamy HG, & El-Sayed YS. Long-term soft drink and aspartame intake induces hepatic damage via dysregulation of adipocytokines and alteration of the lipid profile and antioxidant status. *Nutrition research* 2017;41: 47-55.
 26. Çınar A., Stevia ile ilgili genel bilgiler. 1st Balkan Conference of Stevia. 14-16 Şubat 2014 Volos /Yunanistan.
 27. Steviol Glycosides from Stevia rebaudiana Bertoni. Erişim Adresi: <http://www.fao.org/3/BU297en/bu297en.pdf> (Erişim Tarihi: 17.07.2019, 12:25)
 28. Savita S, Sheela K, Sunanda S, Shankar A, & Ramakrishna P. Steviarebaudiana- A functional component for food industry. *Journal of Human Ecology* 2004;15:261-264.
 29. Purified Steviol Glycosides Primarily Composed of Rebaudioside A and Stevioside. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/media/113099/download> (Erişim Tarihi:16.07.2019, 16:55)
 30. Shannon M, Rehfeld A, Frizzell C, Livingstone C, McGonagle C, Skakkebae, NE, Wielogórska E, & Connolly L. In vitro bioassay investigations of the endocrine disrupting potential of steviol glycosides and their metabolite steviol, components of the natural sweetener Stevia. *Mol Cell Endocrinol* 2016;427:65-72.
 31. Steviol Glycosides. Erişim Adresi: http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/monograph10/additive-442-m10.pdf (Erişim Tarihi:17.07.2019, 12:39)
 32. Edwards CH, Rossi M, Corpe CP, Butterworth PJ, & Ellis PR. The role of sugars and sweeteners in food, diet and health: Alternatives for the future. *Trends in food science & technology* 2016;56:158-166.
 33. Latha S, Chaudhary S, & Ray R. SHydroalcoholic extract of Stevia rebaudiana bertonleaves and stevioside ameliorates lipopolysaccharide induced acute liver injury in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017;95:1040-1050.