

Araştırma Türü: Derleme

2021;2(1): 76 – 92

Geliş Tarihi: 24.11.2020

Kabul Tarihi: 26.04.2021

## GEBELİKTE STEVIA KULLANIMI

Yağmur DEMİREL ÖZBEK<sup>1</sup> Özlem AKIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Rize, Türkiye.

### Öz

Şekere alternatif olarak kullanılan stevia, çoğu ülkede çeşitli yiyecek ve içeceklerde oldukça popülerdir. Stevia dünyanın birçok yerinde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. *Stevia boudiana* Bertoni, doğal tatlandırıcı özelliğini steviol glikozit kaynağından alan Asteraceae familyasına ait dallı bir bitkidir. Son zamanlarda, stevianın potansiyel kullanımlarını keşfetmeye yönelik ilgi artmıştır ve çeşitli çalışmalar, stevianın biyokimyasal bileşiminin sağlık üzerine yararlarının olduğunu bildirmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda bu bitkinin güvenli olup olmadığı henüz belirlenememiştir. Gebelik sırasında fazla ağırlık kazanımını engellemek amacıyla birçok kadın, kalorisiz tatlandırıcılar içeren yiyecek ve içecekleri tüketmeyi tercih etmektedir. Literatürde gebelikte besin değeri olmayan tatlandırıcıların tüketimi için belirli bir kılavuz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, stevianın klinik etkinliği ve kullanımı hala tartışma konusudur. Bu nedenle, gebelerde stevia kullanımının güvenlik, sağlık yararları ve fizyolojik mekanizmaları hakkında ayrıntılı bilgi sağlamak gerekmektedir. Güncel kanıta dayalı beslenme kılavuzlarından haberdar olmak ve tüketicileri besin değeri olmayan tatlandırıcıların kullanımıyla ilişkili potansiyel riskler konusunda bilgilendirmek sağlık profesyonellerinin görevidir. Sağlık profesyonellerinin stevia

\*Sorumlu Yazar

Yağmur DEMİREL ÖZBEK  
e-posta: dyt.yagmur.demirel@outlook.com  
ORCID: 0000-0003-3877-3183

Özlem AKIN  
ORCID: 0000-0001-7210-8756

kullanımını önermeden önce gebelere besin değeri olmayan tatlandırıcıların kullanımının genel bireysel faydalarını ve risklerini değerlendirmeleri, besin değeri olmayan tatlandırıcıların fetüs için güvenli olup olmadığı ve gebelik sırasında kullanmaya devam edip edemeyecekleri konusunda bilgi sağlamaları gereklidir. Bu derlemede gebelikte kalorisiz tatlandırıcı olarak popüler hale gelen stevia kullanımına ilişkin mevcut kanıtlar gözden geçirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Stevia rebaudiana, steviositler, gebelik, doğal tatlandırıcı, sağlık uzmanları.

## USE OF STEVIA IN PREGNANCY

### Abstract

Stevia, used as an alternative to sugar, is quite popular in a variety of foods and beverages in most countries. It is used as a sweetener in many parts of the world. *Stevia rebaudiana* Bertoni is a branched plant belonging to the Asteraceae family, which derives its natural sweetener from the steviol glycoside source. The interest in exploring the potential uses of stevia has recently increased, and several studies report that the biochemical composition of stevia has benefits for health. The safety of this herb has not yet been proved in various studies on animals and humans. In order to prevent excess weight gain during pregnancy, many women prefer to consume foods and drinks that contain non-calorie sweeteners. In literature, there is no specific guideline for the consumption of non-nutritional sweeteners during pregnancy. However, its clinical efficacy and use is still a matter of debate. Therefore, it is necessary to provide detailed information about the safety, benefits, and physiological mechanisms of stevia use in pregnant women. It is the duty of health professionals to be aware of current evidence-based dietary guidelines, and to inform consumers about the potential risks associated with the use of non-nutritional sweeteners. Before recommending the use of stevia, healthcare professionals should evaluate the general individual benefits and risks of using non-nutritional sweeteners, and provide information on whether non-nutritional sweeteners are safe for the fetus and whether they can continue to use them during pregnancy. In this review, the current evidence on the use of stevia, which has become popular among non-calorie sweeteners in pregnancy, will be reviewed.

**Key Words:** Stevia rebaudiana, steviosides, pregnancy, natural sweetener, health professionals.

## GİRİŞ

Tatlandırıcıların ana işlevi, ürünün tadını ve kalitesini artırmaktır. Tatlandırıcılar, enerji içeriklerine göre kalorili, düşük kalorili ve kalorisiz bileşikler olarak sınıflandırılabilir (Jahangir-Chughtai vd.,2020:165). Kalorili tatlandırıcılar; sükröz, glukoz, fruktoz, maltoz, laktoz ve trehaloz gibi doğal şekerleri içermektedir. Ağırlıklı olarak meyveler, bal, süt, süt ürünleri ve mantarlarda bulunmakta ve kalori değerleri ortalama 4 kcal/g olmaktadır. Tatlandırıcı güçleri, referans şeker olarak kabul edilen sakkaroz göre ölçülmektedir (Grembecka 2015:3). Düşük kalorili ve kalorisiz tatlandırıcılar kalori sağlamaz ya da çok az miktarda kalori sağlarken aynı zamanda yüksek tatlılık tadı ile karakterizedir. Düşük kalorili tatlandırıcılar, bir aldehit grubunun bir hidroksil grubu ile değiştirilmesinden elde edilen düşük sindirilebilir bileşikler olan polioller veya şeker alkollerini içermektedir. En yaygın polioller olan sorbitol, ksilitol, maltitol, mannitol, eritritol, izomalt ve laktitol; doğal olarak meyvelerde, sebzelerde ve mantarlarda bulunmaktadır (Jahangir-Chughtai vd.,2014:165). Besin değeri olmayan tatlandırıcılar çoğunlukla kimyasal sentezle elde edilmektedir (*Stevia rebaudiana* hariç). Bu tatlandırıcılar arasında; sakarin, aspartam, asesülfam-K ve sukraloz sayılabilir (Shwide vd., 2012:105).

Besin değeri olmayan tatlandırıcılar; besinlerde, gebe ve emziren kadınlar da dahil olmak üzere toplumda sıklıkla tüketilmektedir. Bu tatlandırıcılar: aspartam, asesülfam-K, sakarin, sukraloz, neotam ve steviadır (Araujo vd., 2014:198). Bunlar arasında, aspartam ve asesülfam-K besinlerde en yaygın kullanılanlardır. Hem çocuklar hem de doğurganlık çağındaki kadınlar bu tatlandırıcıları en sık kullanan gruplar arasında sayılmaktadır. Tatlandırıcı alımını hesaplamak oldukça zordur. Bu durumun nedeni olarak birkaç besinde farklı tatlandırıcıların kullanımını gösterilebilmektedir (Maslova vd., 2013:2). Besin değeri olmayan tatlandırıcılar ile ilgili bilgiler Tablo 1 de yer almaktadır.

**Tablo 1.** Besin değeri olmayan tatlandırıcıların Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından onaylanan bilgileri (Liauchonak vd., 2019:644; Purohit ve Mishra 2018:198)

Tatlandırıcılar	Kabul edilebilir günlük miktar (mg/kg)	Tatlandırıcı gücü	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA )
Asesülfam-K	15	200	E950
Aspartam	40	200	E951
Sakkarin	5	300-500	E954
Sukraloz	5	600	E955
Steviol glikozit	4	200-300	E960

Gebelikte tatlandırıcılar ağırlık artışını azaltmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Besin değeri olmayan tatlandırıcıların tüketiminin erken doğum riskine neden olabileceği düşünülmektedir (Englund-Ögge vd., 2012:555). Bu duruma ek olarak fetüs için kısa vadede olumsuz sağlık koşulları ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Ancak uzun vadede fetüs güvenliği ile ilgili olarak rat çalışmaları mevcuttur (Araujo vd., 2014:198). Ratlarda yapılan bir çalışmada fetüsler, fetal yaşamın 12. gününden itibaren aspartama maruz bırakılmıştır ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde lenfoma, lösemiler ve meme tümörlerinin insidansında artış gözlenmiştir (Soffritti vd., 2007:1294). Ek olarak Collison ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, doğum öncesinden başlayarak yaşamın beşinci ayının sonuna kadar ratlar aspartam (günlük 55 mg/kg) verilmiştir. Çalışmanın sonucunda yetişkin ratlarda vücut ağırlığı ve viseral yağ depolanmasının arttığı, insülin duyarlılığının azaldığı belirlenmiştir (Collison vd., 2012:2).

Tatlandırıcıların olumsuz etkinliğinde öne sürülen mekanizmalar; (a) tatlandırıcıların bağırsaktaki glukozun emilimini arttırdığı, (b) bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği, (c) oksidatif stresi indüklediği, (d) beyin nörotransmitterlerinde değişikliğe neden olduğu sayılabilmektedir (Araujo vd., 2014:198). Fetal gastrointestinal sistem neredeyse sterildir. Özellikle fetüsün *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* tarafından kolonizasyonu, doğumda annenin vajinal ve dışkı mikrobiyotasına maruz kalmasıyla başlar ve anne sütü kesilinceye kadar devam eder (Mischke ve Plösch vd., 2013:1066). Tatlandırıcılara erken maruziyet durumunda, bebeğin bağırsak mikrobiyotasının etkileneceği ve böylece yetişkinlikte metabolik hastalıkların gelişimine programlanabileceği düşünülmektedir (Thompson ve Al-Hasan vd., 2012:3). Yapılan bir çalışmada sakarin, sukraloz ve stevia tüketiminin mikrobiyota bileşimini değiştirdiği saptanmıştır. Özellikle sakarin, glukoz intoleransını şiddetlendirebilecek etkiye sahip disbiyozu uyarmaktadır (Ruiz-Ojeda vd., 2019:32).

Aspartamın günlük kabul edilebilir alım miktarından daha yüksek alınması durumunda, glutatyon seviyelerinin artmasının yanı sıra, ratların beyindeki oksidatif stres düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca, oksidatif stres metabolik, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların fetal programlanmasında önemli bir rol oynar (Abdel-Salam vd., 2012:247). Aspartamın beyin nörotransmitterlerinin düzeylerini azaltarak bilişsel işlev bozukluğunu indükleyebileceği öne sürülmüştür. Aspartam metabolizması sırasında üretilen fenilalanin, diğer büyük nötr amino asitlerle (örneğin triptofan) rekabet edebilmektedir. Aspartam, fetus ve yenidoğanın kan-beyin bariyerinden geçerek beyindeki triptofan seviyelerini düşürmektedir ve sonuç olarak dopamin, serotonin ve norepinefrin sentezini engellemektedir (Collison vd.,

2012:2). Ancak bu hipotez hala tartışma konusu olmaktadır. Çünkü bazı araştırmacılar, insanlarda aspartamın yüksek alımının nötr amino asitlerin plazma seviyelerini değiştiremediğini iddia etmektedir (Magnuson vd., 2007:630).

Tatlandırıcıların iştah ve enerji metabolizması üzerine etkili olduğu, yapılan çalışmalar arasında yer almaktadır. Yeni doğanlarda emzirme yoluyla tatlandırıcı maruziyetinin artması durumunda, yemek sonrası nörohormonal tepkilere (ödül, tokluk ve benzeri) karşı hormon salgılanmasının aktivasyonu azalmaktadır ve sonuç olarak yeni doğanlarda besin alımı artmakta, doyma hissi gelişmemektedir. Bu artış yavrunun vücut ağırlığının artmasına neden olmaktadır (Becker vd., 2020:79).

İnsanlarda tatlandırıcının metabolik etkilerini değerlendiren iyi tasarlanmış klinik çalışmalar hala eksikliğini korumaktadır. Özellikle gebe ve emziren kadınlar tarafından uzun süreli tatlandırıcı alımının etkilerinin daha detaylı ve eksiksiz bir şekilde araştırılması önerilmektedir. Tatlandırıcıların bebeklerin gastrointestinal, serebral ve kardiyometabolik yanıtlarını incelemek için tasarlanmış büyük, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Araujo vd., 2014:198). Stevia, son yapılan çalışmalarda gebelikte şeker alımını azaltmak için sıklıkla kullanılan bir tatlandırıcı haline gelmiştir. Bu nedenle yapılan bu derlemede gebelikte stevia kullanımını hakkında literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

## **Stevia**

*Stevia rebaudiana* Bertoni, Asteraceae familyasının 950 cinsinden biridir. Yüzyıllar önce, Paraguay yerlileri bu küçük, otsu, çok yıllık çalılıarın yapraklarını acı içeceklerini tatlandırmak için kullanılmış ve bitki, Tayland dahil olmak üzere güneydoğu Asya'ya kadar dağılmıştır (Gupta vd., 2013:3344). Tüketim için ham özüt olarak yılda 750 tondan fazla stevia yaprağı kullanılmaktadır. Tatlandırıcı bileşik, Doktor Ovidio Rebaudi tarafından stevia yapraklarından izole edilmiş ve "steviosit" olarak adlandırılmıştır (Ahmad vd., 2020:2). Tatlı ot, tatlı yaprak, bal yaprağı ve şeker yaprağı olarak da bilinmektedir (Madan vd., 2010:269).

Stevia; Güney Amerika'nın vahşi doğasında, otlaktan, çalılık ormanlara ve dağlık araziye kadar değişen yarı kurak habitatlarda yetişmekte, 65 cm ile 180 cm arasında büyümektedir. Kısa günlük bir bitki olup, Güney yarımkürede Ocak'tan Mart'a kadar çiçek açmaktadır (Lemus-Mondaca vd., 2012:1121). Stevianın en iyi büyüme ortamı, toprak pH'sının 4-6, sıcaklığın ise 20-24 °C olduğu ortamdır (Kobus-moryson ve Gramza-michałowska, 2015). Dünyanın birçok yerinde tatlandırıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Orta Amerika, Kore, Paraguay, Brezilya, Tayland ve Çin'de ticari olarak yetiştirilmektedir (Madan vd., 2010:269).

Stevia, 1964 ve 1968'de ticari olarak sırasıyla Paraguay ve Japonya'da yetiştirilerek sakız, ekmek ve turşu üreticileri tarafından yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Japonya'da, 1970 yılında sakkarinin yasaklanmasından sonra sakkarin yerine stevia kullanılmıştır (Huang vd., 2018:3163).

Steviosit, sükrozdan 250-300 kat daha yüksek tatlandırma potansiyeline sahiptir, ancak sükroza göre kalori değeri düşüktür. Stevia, pH olarak stabil, ısıya dayanıklı ve fermente edilemez bir bitkidir (Abdullateef ve Osman, 2012). Stevia, tatlı tadından sorumlu steviol glikozitler ve ayrıca terpenler, tanenler, steroller, vitaminler, karotenler, flavonoidler ve diğer mikro elementlerden oluşan bir kompleks içermektedir (Carrera-Lanestosa, 2017:934). Önerilen maksimum günlük alım miktarı 4 mg/kg'dır ve daha yüksek dozlarda güvenli olmadığı kabul edilmektedir (AB yönetmeliği 1129/2011) (EFSA, 2015). Bu miktar, günde yaklaşık dokuz tablete karşılık gelir. Stevianın şekerden 200 ile 300 kat daha tatlı olduğu düşünüldüğünde, bir bireyin 24 saatlik bir süre boyunca maksimum 4 mg/kg dozunu alması son derece düşük bir ihtimaldir (Soejima vd., 2017:955).

### **Steviannın tedavi edici etkisi**

Stevia, besleyici olmayan özellikleri nedeniyle diyabetik hastalara tavsiye edilmiş ve besin takviyesi olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Steviannın kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir (EFSA, 2020). Steviannın yaprakları diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, böbrek hastalığı, obezite, irritabl bağırsak sendromu ve diş çürükleri gibi çeşitli hastalıklara karşı bir tedavi olarak önerilmektedir (Gupta vd., 2013:3344).

Stevia metabolizması bağırsak mikrobiyotasına bağlılık göstermektedir. Memeli enzimleri stevia glikozitlerini parçalayamazken, mikrobiyal enzimler stevia glikozitlerini indirgeyebilmektedir (Nikiforov vd., 2013:263). Steviol glikozitlerin fermantasyonundan elde edilen enerji (genellikle 2 kcal/g olarak değerlendirilir) düşüktür. Steviol glikozitlerin, memelilerin gastrointestinal kanalında yaşayan simbiyotik bir *Lactobacillus* türü olan *Lactobacillus reuteri* suşlarının büyümesini sağladığı saptanmıştır (Denina vd., 2014:279). Bununla birlikte, stevia köklerinde bulunan inülin ve fruktanlar, deneysel *in vitro* bir çalışmada bifidobakterilerin ve laktobasillerin çoğalmasını desteklemiştir (Lopes vd., 2016). Steviannın ayrıca enterohemorajik *Escherichia coli* üzerinde de etkili olduğu bulunmuştur (Moriconi vd., 2020:444).

Stevia yaprağı ekstraktı geleneksel olarak diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Stevia tüketimi, plazma glukoz seviyelerinin baskılanmasına ve normal yetişkin insanlarda glukoz toleransının

önemli ölçüde artmasına neden olmaktadır (Thomas ve Glade, 2010:102). Steviol glikozitler, pankreas adacıklarına etki ederek insülin salgılanması üzerinde artırıcı bir etkiye sahiptir. Genel olarak Stevia, hem hayvanlarda hem de insanlarda hücre zarları üzerindeki insülin etkisini düzenleme, insülin üretimini artırma, glukagon salgılanmasını ve kan şekeri seviyelerini stabilize etme ayrıca sindirilen karbonhidratların glukoz toleransını geliştirme ve yemek sonrası kan glukoz seviyelerini düşürme yeteneğine sahiptir (Gupta vd., 2013:3345).

Stevianın bağırsak sistemindeki insülin reseptörleri için bir ligand görevi görebileceği, böylece ince bağırsağı kaplayan enteroendokrin hücrelerden glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salınımını artırarak insülin sekresyonunu uyarabileceği öne sürülmüştür (va der Wielen vd., 2016). Glisemik kontrol üzerindeki bu tür etkiler, stevianın obezite ve ilişkili metabolik sendromun yönetimine yardımcı olabileceğini ve steviayı sakkarine kıyasla potansiyel olarak daha güvenli bir tatlandırıcı olarak konumlandığını düşündürmektedir (Philippaert vd., 2017:3).

Yüksek tansiyon durumunda kan basıncının artmasıyla birlikte arter duvarlarının kalınlaşması ve böylece arter çapının küçülmesi söz konusu olmaktadır. Bu durum, kalpte kalp krizi veya felç riskini arttırmaktadır (Gupta vd., 2013:3345). Stevia, kan basıncı seviyelerini normalleştirmek ve kalp atışını düzenlemek için kullanılabilir. İnsanlarda, stevia yaprağının sıcak su ile özütünün çıkarılması durumunda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının düştüğü saptanmıştır. Stevia özleri ve izole edilmiş glikozitler üzerine yapılan çalışmalar, stevianın kan basıncını düşürmek için arter duvarlarını genişleterek hipotansif etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Gardana vd., 2010). Stevia üzerinde yapılan bir çalışma, stevianın, glomerüler filtrasyon hızını artırırken sistemik kan basıncında önemli bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir (Madan vd., 2010:269).

Stevia, vücudu zararlı hastalıklara karşı korumaya yardımcı olan fenolik bileşikler bakımından zengindir (Thomas ve Glade, 2010:103). Stevia da bulunan fenolik bileşiklerin tümörün başlamasını ve yayılmasını engelleyen, nihayetinde vücudu belirli hastalıklara karşı koruyan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Chranioti vd., 2016:1152). Stevia, DNA metabolik enzimlerine ve insan kanser hücresi büyümesine karşı inhibe edici aktivitelere sahiptir. Steviositenin normal apoptotik durumun düzenlenmesini etkilediği düşünülmektedir. Steviositenin idrar kesesi tümörlü hücrelere uygulandığında anti-tümör ve anti-kanserojenlik etkisi olduğu kaydedilmiştir (Olendzki vd., 2014:2)

Bağırsak düz kaslarının kasılması, bağırsak mikrovillusinin aşırı hareketliliğine ve ishale neden olmaktadır. Ratlarda yapılan bir çalışmada stevia verilen ratların bağırsak kasılmasının önlendiği gözlemlenmiştir. Bu durum stevianın İrritabl Bağırsak Sendromunun azalmasını sağlayabileceğini düşündürmüştür (Olendzki vd., 2014:2).

Stevia, besin değeri olmayan bir tatlandırıcı olarak sofraya şekerine alternatifidir. Stevia antibakteriyel etki göstererek, diş çürümesi ve diş eti hastalığı nedenini ortadan kaldırarak ağız sağlığına fayda sağlamaktadır. Stevianın, diş çürüğü ile mücadelede faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Thomas ve Glade, 2010:103). Stevianın fırıncılık, şekerleme, meşrubat ve içecek endüstrisinde ve ev ürünlerinde şeker yerine kullanımı çeşitli araştırmacılar tarafından önerilmektedir (Gardner vd., 2012). Steviol glikozitlerin kullanımı; şeker kamışı, pancar şekeri, bal gibi kalori bakımından zengin şekere bağımlılığı en aza indirmek için gıda katkı maddesi olarak teşvik edilmektedir (Romo-romo vd., 2017).

### **Stevia ve Toksikite**

Stevia, Güney Amerika yerlileri tarafından yüzyıllardır yiyecek ve içeceklerde tatlandırıcı bir bileşen olarak kullanılmıştır ve tüketiciler için herhangi bir bitki toksisitesi rapor edilmemiştir (Becker vd., 2020:79). Stevia yaprakları, Tayland'da şeker hastalarında şeker tüketimini azaltmak için diğer bitki ürünleriyle karıştırılarak bitki çayı olarak kullanılmıştır. Bu hastalarda 5 yıl devam eden tüketimden sonra hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Bu nedenle Tayland'da, stevia yapraklarının veya bunların ham özünün, Kamu Sağlığı Bakanlığı tarafından ticari olarak bitkisel çay şeklinde kullanılmasına yasal olarak izin verilmiştir. İnsanlarda uzun vadeli genotoksikite ve sağlık riskleri ise tam olarak değerlendirilmemiştir. (Suttajit vd., 1993). Stevianın tedavi edici olarak kullanılması durumunda önerilen düzeyin üzerinde alındığında kan, karaciğer, beyin ve dalak hücrelerinde farklı seviyelerde lezyonlar oluşturduğu tespit edilmiştir; en büyük etki ise karaciğerdedir. Stevia ve steviositeden elde edilen ürünlerin güvenliğine dair daha fazla kanıt ve bunların genotoksikitesi hakkında sağlık riski değerlendirmesine ihtiyaç vardır (Madan vd., 2010). Toksikolojik çalışmalar, Stevianın karsinomlara, mutageneze, teratogeneze, belirli alerjik tepkilere karşı savunmacı bir rol oynadığını, vücutta hiçbir genetik kusura neden olmadığını ve tatlılığın ötesinde antihipertansif, diüretik, anti-viral, anti-diyare, antikaryojenik, anti-mikrobiyal ve immünomodülatör olduğunu göstermiştir (Yildiz-Ozturk vd., 2015).



## **Gebelik ve Stevia**

Besin değeri olmayan tatlandırıcılar günlük yaşamın önemli bir parçası haline gelmekte, günümüzde diyet ve tıbbi ürünlerde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Gebeler, emziren kadınlar, çocuklar, diyabet, migren ve epilepsi hastaları, besin değeri olmayan tatlandırıcılar içeren ürünlerin yan etkilerine duyarlı popülasyonu temsil etmekte ve bu ürünleri son derece dikkatli kullanmaları gerekmektedir (Sharma vd., 2016:238).

Çoğu gebelikte önerilenden daha fazla kilo alımı vardır, bu durum anne ve çocuğu için çeşitli riskler taşımaktadır (Cavagnari, 2015:1). Gestasyonel kilo alma önerilerinin aşılması halinde, gestasyonel diyabet, arteriyel hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen doğum, erken doğum, nöral tüp defektleri, makrozomi ve yenidoğan yoğun ünitelerine yatış riskinde artışlar beraberinde gelmektedir (Valsamakıs vd., 2015:346). Bu nedenle kilo alma stratejisini azaltma amaçlı şekerle tatlandırılmış yiyecek ve içeceklerin kalorisiz tatlandırıcılar ile değiştirilmesi gebelik ve doğum sonrası dönem için bir seçenek oluşturmaktadır (Cavagnari, 2015:1). Bu ürünlerin gebelik sırasında kullanımı artarken, gebe kadınların yaklaşık %30'u besin değeri olmayan tatlandırıcılar tükettiğini belirtmektedir (Palatnik vd., 2020:212).

Besin değeri olmayan tatlandırıcıların emilimi ince bağırsakta gerçekleşir ve plasenta yoluyla fetüse, anne sütü yoluyla ise bebeğe aktarılabilir. Bazı besin değeri olmayan tatlandırıcıların emilimi tamamen bozulmuş olsa da (aspartam), çoğu (sukraloz, asesülfam K, sakkarin) vücutta metabolize edilmeden dolaşmakta ve kanda, idrarda ve dışkıda bulunmaktadır (Palatnik vd., 2020:212). Yetişkinler arasında besin değeri olmayan tatlandırıcıların tüketimi kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (Sylvetsky vd., 2017:444). Fuentealba Arévalo ve arkadaşlarının (2019:893) çalışmasında gebelerin %98'i besin değeri olmayan tatlandırıcılar tükettiği, en çok tüketilen tatlandırıcının sukraloz (%95.6), ardından asesülfam k (% 80.6), stevia (%78.3), aspartam (%75.1), sakkarin (%14.8) ve siklamat (%10) olduğu saptanmıştır. Bireylerin neredeyse tamamının (% 82.5) stevianın günlük kabul edilebilir tüketim miktarına ulaştığı saptanmıştır. Skreden ve arkadaşları (2015:1190) gebelik öncesi döneme göre gebelikte besin değeri olmayan tatlandırıcılar tüketiminde bir artış olduğunu belirtmiştir. Danimarkalı gebe kadınlarla yapılan iki büyük kohort çalışmasında ise gebelikte besin değeri olmayan tatlandırıcılar içeren içeceklerin tüketilmesinden sonra erken doğum ve çocukluk çağı astımı riskinde küçük bir artış gözlenmiştir (Maslova vd., 2013:5; Englund-Ögge vd., 2012:557) Benzer şekilde Halldorson ve arkadaşlarının (2010:630) 334 gebe kadında yapılan bir Danimarka çalışmasında, yapay olarak tatlandırılmış içecek alımının, erken doğum riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Besin değeri olmayan tatlandırıcılara maruz kalma ile ilgili

gözlemsel çalışmalar daha yaygın hale gelse de, veriler hala sınırlı ve yorumlanması karmaşık düzeydedir (Palatnik vd., 2020:212).

Stevia, yapay tatlandırıcılara doğal bir alternatif olarak giderek daha popüler hale gelen kalorisiz bir tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Literatürdeki hayvan ve insan çalışmaları, stevianın antihipertansif özelliklere sahip olduğunu gösterirken (Hsieh vd., 2003:2800), tip 2 diyabetli hastalarda yemek sonrası kan şekerini düşürdüğü belirtilmektedir (Gregersen vd., 2004:74). Bu nedenle, gebelik sırasında tarama testleri veya diyabet teşhisi yapmadan önce steviadan kaçınılması gerektiği önerilmektedir (Geuns vd., 2007:165). Yapılan hayvan çalışmalarında, stevianın rat embriyolarında toksisiteyi arttırmadığı doğurganlığı veya gebeliği etkilemediği belirtilirken (Saenphet vd., 2006:203), diğer yandan stevianın insan gebeliklerinde kullanımının sonuçlarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Literatürde gebeler için besin değeri olmayan tatlandırıcı tüketimi için belirli bir kılavuz bulunmamaktadır. Ayrıca, besin değeri olmayan tatlandırıcı tüketiminin gebelik ve doğum sonrası etkileri ve bebeklerde uzun vadeli sonuçları üzerine sınırlı sayıda klinik çalışma mevcuttur (Palatnik vd., 2020:213). Yu ve arkadaşları (2020:2247) yüksek lifli diyetlerdeki stevia özütlerinin, gebe domuzların dışkı mikroorganizmaları üzerindeki etkilerini araştırmıştır ve yüksek lifli diyetler, gebe domuzlarda bağırsak florasının bağırsak dengesini iyileştirebildiği, faydalı bakterileri artırabildiğini saptamıştır. Ayrıca stevia özünün optimal takviye seviyesinin %30 olduğunu belirtmiştir. Bir hayvan modeli kullanılarak yapılan çalışmada sukralozun yenidoğanların idrarında bulunabileceği ortaya çıkmıştır bu da muhtemelen kordon kanı yoluyla intrauterin geçişi düşündürmektedir (Stichelen vd., 2019:1360). Fakat bugüne kadar, steviositlerin plasenta bariyerini geçip geçmediği konusunda ve anne sütü yoluyla atılmasına ilişkin veri bulunmamaktadır (Palatnik vd., 2020:213).

Yapay tatlandırıcıların, şekere alternatif olarak giderek daha popüler hale gelmesi, artan obezite, diyabet ve metabolik sendrom insidansı, artan tüketici bilinci ile birleştiğinde, düşük kalorili yapay tatlandırıcıların kullanımına doğru istikrarlı bir paradigma değişikliğine yol açmaktadır (Sharma vd., 2016:238). Gebelik kilo vermek için uygun bir dönem olmadığı için hipokalorik diyetlerin yapılması tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, gebelikte yeterli kilo alımını sağlamak için birçok kadın, kalorisiz tatlandırıcılar içeren yiyecek ve içecekleri tüketmeyi tercih etmektedir (Cavagnari, 2015:1). Gebelik sırasında besin değeri olmayan tatlandırıcı kullanımına ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, toksisite riskinde, olumsuz gebelik sonuçlarında veya neonatal sorunlarda artışa işaret etmemektedir (Nettleton vd., 2020:1810). Ölçülü tüketilmeleri ve gebe kadınların belirtilen düzeyde kullanmaları

önerilmektedir (Pope vd., 2014:1004). Dileep Kumar ve Oommen'un yaptıkları çalışmada (2014:58) sulu stevia ekstresi ve steviositin dişi üreme toksisitesi değerlendirilmiş, sulu stevia ekstresi ve steviositin oral alımının, İsviçre albino faresinde dişi üreme sistemi üzerinde toksik etkisine neden olmadığı saptanmıştır.

Nettleton ve arkadaşları (2020:1811) gebelik ve emzirme döneminde annenin düşük doz aspartam veya stevia tüketiminin gebe ve emziren annelerde glukoz toleransını ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirip değiştirmediğini incelemiş ve stevia tüketiminin hayvanların doğurganlığını azalttığı, ancak gebe kalan tüm hayvanların başarılı bir doğum yaptığı, gebelikte ve emzirme döneminde maternal aspartam ve stevia tüketiminin gebelikte annelerde insülin duyarlılığını etkilediğini, erkek ve dişi yavrularda ise süttten kesimde adipoziteyi artırdığını ve aspartamın erkek yavrularda insülin ve glukoz toleransını bozduğunu saptamıştır.

Çeşitli yiyecek ve içeceklerde kullanılan şeker alternatifleri, çoğu ülkede oldukça popülerdir. Güncel kanıta dayalı beslenme kılavuzlarından haberdar olmak ve tüketicileri besin değeri olmayan tatlandırıcıların kullanımıyla ilişkili potansiyel riskler konusunda bilgilendirmek sağlık profesyonellerinin görevidir (Sharma vd., 2016:237). Herhangi bir yeni ürünü kullanırken, çok küçük miktarlar tüketildiğinde bile ortaya çıkabilecek alerji veya intolerans ile ilgili semptomları izlemek önem taşıdığından optimum sağlık için hem şekerin hem de besin değeri olmayan tatlandırıcıların yalnızca minimum miktarlarının tüketilmesi önerilir. Sağlık profesyonellerinin stevia kullanımlarını önermeden önce gebelere besin değeri olmayan tatlandırıcı kullanımının genel bireysel faydalarını ve risklerini değerlendirmeleri, besin değeri olmayan tatlandırıcıların fetüs için güvenli olup olmadığını ve gebelik sırasında kullanmaya devam edip edemeyecekleri konusunda bilgi sağlamaları gerekir. Besin değeri olmayan tatlandırıcıların *kullanımını düzenleyen yasal çerçeve ile ilgili olarak, özellikle riskli grupta yer alan gebe kadınlarda, çeşitli ülkelerin sağlık bakanlıklarının yönergelerini gözden geçirilmelidir*. Stevia çalışmaların çoğunun, yalnızca hayvanlarda gösterilen etkileri mevcut olması ve gebelikte alternatif tatlandırıcıların tüketiminin gebelik sonuçlarını ve uzun vadeli bebek sağlığını nasıl etkilediği hala belirsizdir. Gebelikte stevia tüketiminin gebelik sonuçlarını ve bebek sağlığını nasıl etkileyebileceği konusunda daha fazla gözlemsel ve müdahale araştırmalarına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## **KAYNAKLAR**

Abdel-Salam, O. M., Salem, N. A., & Hussein, J. S. (2012). Effect of aspartame on oxidative stress and monoamine neurotransmitter levels in lipopolysaccharide-treated

mice. *Neurotoxicity research*, 21(3), 245-255.

Abdullateef, R. A., & Osman, M. (2012). Studies on effects of pruning on vegetative traits in *Stevia rebaudiana* Bertoni (Compositae). *International Journal of Biology*, 4(1), 146–153.

Ahmad, J., Khan, I., Blundell, R., Azzopardi, J., & Mahomoodally, M. F. (2020). *Stevia rebaudiana* Bertoni.: An updated review of its health benefits, industrial applications and safety. *Trends in Food Science & Technology*.

Araújo, J. R., Martel, F., & Keating, E. (2014). Exposure to non-nutritive sweeteners during pregnancy and lactation: Impact in programming of metabolic diseases in the progeny later in life. *Reproductive Toxicology*, 49, 196-201.

Becker, S. L., Chiang, E., Plantinga, A., Carey, H. V., Suen, G., & Swoap, S. J. (2020). Effect of stevia on the gut microbiota and glucose tolerance in a murine model of diet-induced obesity. *FEMS microbiology ecology*, 96(6), fiaa079.

Carrera-Lanestosa, A., Moguel-Ordóñez, Y., & Segura-Campos, M. (2017). *Stevia rebaudiana* Bertoni: a natural alternative for treating diseases associated with metabolic syndrome. *Journal of medicinal food*, 20(10), 933-943.

Cavagnari, B. M. (2020). Edulcorantes no calóricos en embarazo y lactancia. *Revista Española de Salud Pública*, 93, e201908052.

Chranioti, C., Chanioti, S., & Tzia, C. (2016). Comparison of spray, freeze and oven drying as a means of reducing bitter aftertaste of steviol glycosides (derived from *Stevia rebaudiana* Bertoni plant)–Evaluation of the final products. *Food Chemistry*, 190, 1151-1158.

Collison, K. S., Makhoul, N. J., Zaidi, M. Z., Al-Rabiah, R., Inglis, A., Andres, B. L., ... & Al-Mohanna, F. A. (2012). Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 1-13.

Deniņa, I., Semjonovs, P., Fomina, A., Treimane, R., & Linde, R. (2014). The influence of stevia glycosides on the growth of *L. actobacillus reuteri* strains. *Letters in applied microbiology*, 58(3), 278-284.

EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes, M., Aquilina, G., Engel, K. H., Fowler, P., Frutos Fernandez, M. J., ... & Castle, L. (2020). Safety of a proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive: to expand the list of steviol glycosides to all those identified in the leaves of *Stevia Rebaudiana* Bertoni. EFSA

Journal, 18(4), e06106.

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food. (2015). Scientific opinion on the safety of the proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive. *EFSA Journal*, 13(12), 4316.

Englund-Ögge, L., Brantsæter, A. L., Haugen, M., Sengpiel, V., Khatibi, A., Myhre, R., ... & Jacobsson, B. (2012). Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 96(3), 552-559.

Fuentealba Arevalo, F., Espinoza Espinoza, J., Salazar Ibacache, C., & Duran Agüero, S. (2019). Consumption of non-caloric sweeteners among pregnant Chileans: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Nutrition*, 36(4), 890-897.

Gardana, C., Scaglianti, M., & Simonetti, P. (2010). Evaluation of steviol and its glycosides in *Stevia rebaudiana* leaves and commercial sweetener by ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, 1217(9), 1463-1470.

Gardner, C., Wylie-Rosett, J., Gidding, S. S., Steffen, L. M., Johnson, R. K., Reader, D., & Lichtenstein, A. H. (2012). Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 126(4), 509-519.

Geuns, J. M., Buyse, J., Vankeirsbilck, A., & Temme, E. H. (2007). Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Experimental biology and medicine*, 232(1), 164-173.

Gregersen, S., Jeppesen, P. B., Holst, J. J., & Hermansen, K. (2004). Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, 53(1), 73-76.

Grembecka, M. (2015). Sugar alcohols—their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology*, 241(1), 1-14.

Gupta, E., Purwar, S., Sundaram, S., & Rai, G. K. (2013). Nutritional and therapeutic values of *Stevia rebaudiana*: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(46), 3343-3353.

Halldorsson, T. I., Strøm, M., Petersen, S. B., & Olsen, S. F. (2010). Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *The American journal of clinical nutrition*, 92(3), 626-633.

Hsieh, M. H., Chan, P., Sue, Y. M., Liu, J. C., Liang, T. H., Huang, T. Y., ... & Chen, Y. J. (2003). Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics*, 25(11), 2797-2808.

Huang, X. Y., Tian, M., Pei, D., Liu, J. F., & Di, D. L. (2018). Development of overlapping repeated separation of steviol glycosides with counter current chromatography and a comparison with a conventional repeated separation method. *Journal of separation science*, 41(15), 3163-3169.

Jahangir Chughtai, M. F., Pasha, I., Zahoor, T., Khaliq, A., Ahsan, S., Wu, Z., ... & Tanweer, S. (2020). Nutritional and therapeutic perspectives of *Stevia rebaudiana* as emerging sweetener; a way forward for sweetener industry. *CYTA-Journal of Food*, 18(1), 164-177.

Kobus-Moryson, M., & Gramza-Michałowska, A. (2015). Directions on the use of stevia leaves (*Stevia rebaudiana*) as an additive in food products. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 14(1), 5-13.

Kumar, R. D., & Oommen, O. V. (2008). *Stevia Rebaudiana* Bertoni does not produce female reproductive toxic effect: Study in Swiss albino mouse. *J. Endocrinol Reprod*, 12, 57-60.

Lemus-Mondaca, R., Vega-Gálvez, A., Zura-Bravo, L., & Ah-Hen, K. (2012). *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food chemistry*, 132(3), 1121-1132.

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), 644.

Lopes, S. M. S., Francisco, M. G., Higashi, B., de Almeida, R. T. R., Krausová, G., Pilau, E. J., ... & de Oliveira, A. J. B. (2016). Chemical characterization and prebiotic activity of fructo-oligosaccharides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) roots and in vitro adventitious root cultures. *Carbohydrate polymers*, 152, 718-725.

Madan, S., Ahmad, S., Singh, G. N., Kohli, K., Kumar, Y., Singh, R., & Garg, M. (2010). *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni-a review, 1(September), 267–286.

Magnuson, B. A., Burdock, G., Doull, J., Kroes, R. M., Marsh, G. M., Pariza, M. W., ... & 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.

Maslova, E., Strøm, M., Olsen, S. F., & Halldorsson, T. I. (2013). Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PloS one*, 8(2), e57261.

Mischke, M., & Plösch, T. (2013). More than just a gut instinct—the potential interplay between a baby's nutrition, its gut microbiome, and the epigenome. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(12), R1065-R1069.

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, 444.

Nettleton, J. E., Cho, N. A., Klancic, T., Nicolucci, A. C., Shearer, J., Borgland, S. L., ... & Reimer, R. A. (2020). Maternal low-dose aspartame and stevia consumption with an obesogenic diet alters metabolism, gut microbiota and mesolimbic reward system in rat dams and their offspring. *Gut*, 69(10), 1807-1817.

Nikiforov, A. I., Rihner, M. O., Eapen, A. K., & Thomas, J. A. (2013). Metabolism and toxicity studies supporting the safety of rebaudioside D. *International journal of toxicology*, 32(4), 261-273.

Olendzki, B. C., Silverstein, T. D., Pursuitte, G. M., Ma, Y., Baldwin, K. R., & Cave, D. (2014). An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutrition journal*, 13(1), 1-7.

Palatnik, A., Moosreiner, A., & Olivier-Van Stichelen, S. (2020). Consumption of non-nutritive sweeteners during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(2), 211-218.

Philippaert, K., Pironet, A., Mesuere, M., Sones, W., Vermeiren, L., Kerselaers, S., ... & Vennekens, R. (2017). Steviol glycosides enhance pancreatic beta-cell function and taste sensation by potentiation of TRPM5 channel activity. *Nature communications*, 8(1), 1-16.

Pope, E., Koren, G., & Bozzo, P. (2014). Sugar substitutes during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 60(11), 1003-1005.

Purohit, V., & Mishra, S. (2018). The truth about artificial sweeteners—are they good for diabetics?. pp 197-199.

Romo-Romo, A., Aguilar-Salinas, C. A., Gómez-Díaz, R. A., Brito-Córdova, G. X., Gómez-Velasco, D. V., López-Rocha, M. J., & Almeda-Valdés, P. (2017). Non-nutritive sweeteners: evidence on their association with metabolic diseases and potential effects on glucose metabolism and appetite. *Revista de investigacion clinica*, 69(3), 129-138.

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(suppl\_1), S31-S48.

Saenphet, K., Aritajat, S., Saenphet, S., Manosroi, J., & Manosroi, A. (2006). Safety evaluation of aqueous extracts from *Aegle marmelos* and *Stevia rebaudiana* on reproduction of female rats. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 37, 203-205.

Sharma, A., Amarnath, S., Thulasimani, M., & Ramaswamy, S. (2016). Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe?. *Indian journal of pharmacology*, 48(3), 237–240.

Shwide-Slavin, C., Swift, C., & Ross, T. (2012). Nonnutritive sweeteners: where are we today?. *Diabetes Spectrum*, 25(2), 104-110.

Skreden, M., Bere, E., Sagedal, L. R., Vistad, I., & Øverby, N. C. (2015). Changes in beverage consumption from pre-pregnancy to early pregnancy in the Norwegian Fit for Delivery study. *Public health nutrition*, 18(7), 1187-1196.

Soejima, A., Tanabe, A. S., Takayama, I., Kawahara, T., Watanabe, K., Nakazawa, M., ... & Yahara, T. (2017). Phylogeny and biogeography of the genus *Stevia* (Asteraceae: Eupatorieae): an example of diversification in the Asteraceae in the new world. *Journal of plant research*, 130(6), 953-972.

Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D. D., & Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environmental health perspectives*, 115(9), 1293-1297.

Stichelen, O. V., Rother, K. I., & Hanover, J. A. (2019). Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome. *Frontiers in microbiology*, 10, 1360.

Suttajit, M., Vinitketkaumnun, U., Meevatee, U., & Buddhasukh, D. (1993). Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Environmental health perspectives*, 101(suppl 3), 53-56.



Sylvetsky, A. C., Jin, Y., Clark, E. J., Welsh, J. A., Rother, K. I., & Talegawkar, S. A. (2017). Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(3), 441-448.

Takahashi, K., Sun, Y., Yanagiuchi, I., Hosokawa, T., Saito, T., Komori, M., ... & Kurasaki, M. (2012). Stevioside enhances apoptosis induced by serum deprivation in PC12 cells. *Toxicology mechanisms and methods*, 22(4), 243-249.

Thomas, J. E., & Glade, M. J. (2010). Stevia: Its not just about calories. *The Open Obesity Journal*, 2(1), 101-9.

Thompson, L. P., & Al-Hasan, Y. (2012). Impact of oxidative stress in fetal programming. *Journal of pregnancy*, 8,1-8.

Valsamakis, G., Kyriazi, E. L., Mouslech, Z., Siristatidis, C., & Mastorakos, G. (2015). Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. *Hormones*, 14(3), 345-357.

van der Wielen, N., Ten Klooster, J. P., Muckenschnabl, S., Pieters, R., Hendriks, H. F., Witkamp, R. F., & Meijerink, J. (2016). The noncaloric sweetener rebaudioside a stimulates glucagon-like peptide 1 release and increases enteroendocrine cell numbers in 2-dimensional mouse organoids derived from different locations of the intestine. *The Journal of nutrition*, 146(12), 2429-2435.

Yildiz-Ozturk, E., Nalbantsoy, A., Tag, O., & Yesil-Celiktas, O. (2015). A comparative study on extraction processes of *Stevia rebaudiana* leaves with emphasis on antioxidant, cytotoxic and nitric oxide inhibition activities. *Industrial Crops and Products*, 77, 961-971.

Yu, M., Gao, T., Liu, Z., & Diao, X. (2020). Effects of Dietary Supplementation with High Fiber (Stevia Residue) on the Fecal Flora of Pregnant Sows. *Animals*, 10(12), 2247.