





DERLEME/REVIEW

Fare ve Ratlarda Yapay Tatlandırıcıların Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi

Effect of Artificial Sweeteners on Gut Microbiota in Mice and Rats: A Systematic Review of Randomized Controlled Studies

Emre Duman¹ , Alev Keser¹ , Selen Yılmaz Işıkkhan² 

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Turkey

²Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu, Ankara, Turkey

ABSTRACT

It is a systematically examine of randomized controlled studies in mice and rats examining effects of artificial sweeteners on gut microbiota. Based on the PRISMA declaration, 4 databases were used, namely PubMed, Web of Science, EBSCOHost and Google Scholar, and a systematic search was conducted to identify randomized controlled studies on all rats and mice published between January 1, 2000-December 31, 2020. Studies using advantam, acesulfame-K, aspartame, neotame, saccharine, cyclamate, and sucralose as artificial sweeteners are included. As a result of first screening, a total of 901 studies on mice and rats were obtained. Eleven randomized controlled trials that met the study objective and inclusion criteria were included in systematic review. Two of studies were carried out on rats and nine of them were performed on mice. No study with advantam and cyclamate meeting the inclusion criteria was found in literature. Due to small sample size, meta-analysis could not be performed. Although artificial sweeteners have an effect on intestinal microbiota in mice and rats, no clear evidence for its effect has been demonstrated. It is important to investigate how changes in gut microbiome affect human health, and therefore it is essential to increase number of randomized controlled clinical trials evaluating effect of artificial sweetener consumption on the microbiota.

Keywords: Microbiota, systematic review, artificial sweeteners.

ÖZET

Yapay tatlandırıcıların bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini inceleyen fare ve ratlarda yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sistemik olarak incelenmesidir. PRISMA bildirgesi rehber alınarak PubMed, Web of Science, EBSCOHost ve Google Akademik olmak üzere 4 veri tabanı kullanılmış, 1 Ocak 2000-31 Aralık 2020 tarihleri arasında yayınlanan tüm rat ve fareler ile ilgili randomize kontrollü çalışmaları belirlemek için sistemik bir tarama yapılmıştır. Yapay tatlandırıcı olarak advantam, asesülfam-K, aspartam, neotam, sakkarin, siklamat ve sükraloz kullanılan çalışmalar dahil edilmiştir. İlk tarama sonucunda fare ve ratlar üzerinde yapılan toplam 901 çalışma elde edilmiştir. Çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun 11 randomize kontrollü çalışma sistemik derlemeye dahil edilmiştir. Çalışmalardan iki tanesi ratlar üzerinde, dokuz tanesi ise fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan advantam ve siklamat ile yapılmış çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Örneklem sayısının az olması nedeniyle meta-analiz yapılamamıştır. Fare ve ratlarda yapay tatlandırıcıların bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi olmakla birlikte etkisine yönelik net bir kanıt ortaya konulamamıştır. Bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin insan sağlığını nasıl etkilediğinin araştırılması önemlidir ve bu nedenle yapay tatlandırıcı tüketiminin mikrobiyota üzerindeki etkisini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların sayısının artması önemli bir gerekliliktir.

Anahtar kelimeler: Mikrobiyota, sistemik derleme, yapay tatlandırıcılar.

Giriş

İnsan vücudunda bulunan trilyonlarca simbiyotik mikroorganizmanın çoğu gastrointestinal kanalda bulunmaktadır. Gastrointestinal kanalda bulunan bu mikroorganizma topluluğuna bağırsak mikrobiyotası adı verilmektedir. İnsan bağırsağı mikrobiyotası doğumdan itibaren üç yaşına kadar gelişmektedir ve bireyin yaşamı boyunca gelişmeye ve uyum sağlamaya devam etmektedir¹. Bir bireyin bağırsağında yaklaşık 160 bakteri türü bulunmaktadır². Bakterilerin yaklaşık %90'ını kapsayan baskın filumlar *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'tir; diğer yaygın filumlar arasında *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* bulunmaktadır³.



Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığı üzerinde önemli bir role sahiptir. Birçok fizyolojik olayın düzenlenmesinde görev almaktadır. Sindirim sistemi, enerji metabolizması, bağışıklık ve büyüme üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır⁴. Buna karşın bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan disbiyozis sağlık üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Özellikle çevresel faktörlerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların; obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolorektal kanser dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir⁵. Çevresel faktörler içerisinde özellikle hem uzun hem de kısa vadeli diyet değişikliklerinin, bağırsak mikrobiyotasının genel bileşimini ve işlevselliğini etkileyen en önemli faktörler olduğu belirtilmektedir⁶.

Bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi olduğu düşünülen faktörlerden biri olan yapay tatlandırıcıların tüketim miktarı gün geçtikçe artmaktadır. Yapay tatlandırıcılar, yaygın kullanım alanına sahip katkı maddeleridir ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımları onaylanmaktadır⁷. Yapay tatlandırıcıların insan sağlığı üzerindeki etkileri tartışmalıdır ve özellikle bağırsak mikrobiyotası üzerindeki rolü netlik kazanmamıştır⁸. Diyet ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkide yapay tatlandırıcılar ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki önemlidir. Bu nedenle bu araştırma, fare ve ratlarda yapay tatlandırıcıların bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisinin literatüre dayalı olarak belirlenmesi amacıyla randomize kontrollü çalışmaların sistematik olarak derlenmesi şeklinde yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarının sunumunu geliştirmede yazarlara rehberlik etmek için kullanılan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) bildirgesi rehber alınarak yürütülmüştür⁹.

Araştırma stratejisi

Çalışmaya başlamadan önce deneyimli istatistik uzmanı ile birlikte bir araştırma stratejisi planlanmıştır. 1 Ocak 2000-Aralık 2020 tarihleri arasında yayınlanan tüm ilgili randomize kontrollü çalışmaları belirlemek için PubMed, Web of Science, EBSCOHost ve Google Akademik olmak üzere 4 veri tabanı kullanılarak sistematik bir tarama yapılmıştır. Uygun bulunan makalelerin kaynakçaları da tekrar taranmıştır. PubMed için araştırma stratejisi Şekil 1'de gösterilmiş olup diğer veri tabanlarında da benzer strateji kullanılmıştır.

Dahil etme ve dışlama kriterleri

Literatür taramasında elde edilen çalışmadan hangilerinin çalışma kapsamında kullanılacağını saptayabilmek amacıyla dahil edilme ve dışlama kriterleri PICOS yaklaşımına (P: Population, I: Interventions, C: Comparisons, O: Outcomes, S: Study designs) göre tanımlanmıştır. Araştırma sistematik taraması bu kapsamda yürütülmüş olup Tablo 1'de açıklanmıştır.

Tablo 1. PICOS yaklaşımına göre dahil etme ve hariç tutma kriterleri

PICOS	Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Katılımcılar	Sadece gebe olmayan fare ve ratlar üzerinde yapılan, maternal müdahale içermeyen çalışmalar dahil edilmiştir.	Fare ve ratlar dışında yapılan hayvan çalışmaları ile insan çalışmaları, gebe fare ve rat çalışmaları ile maternal müdahale içeren çalışmalar dışlanmıştır.
Müdahaleler	Advantam, asesülfam-K, aspartam, neotam, sakkarin, siklamat ve sükraloz gibi tatlandırıcıların müdahale olarak verildiği çalışmalar dahil edilmiştir.	Ksilitol, laktitol, maltitol, sorbitol gibi şeker alkollerini ile Rebaudioz A gibi doğal yollarla üretilen steviol glikozitlerinin müdahale olarak verildiği çalışmalar dışlanmıştır.
Karşılaştırma Grupları	Kontrol grubu bulunan çalışmalar dahil edilmiştir.	Kontrol grubu bulunmayan çalışmalar dışlanmıştır.
Sonuçlar	Bakteriyel aktiviteyi değerlendiren, bağırsak mikrobiyotasıyla ilgili değişimleri bildiren çalışmalar dahil edilmiştir.	Bakteriyel aktiviteyi değerlendirmeyen, bağırsak mikrobiyotasıyla ilgili değişimleri bildirmeyen çalışmalar dışlanmıştır.
Çalışma Desenleri	Konuya uygun randomize kontrollü çalışmalar seçilmiştir. Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmalar 2000-2020 yılları arasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar olup tam metnine ulaşılabilen ve dili İngilizce olan çalışmalar dahil edilmiştir.	Randomize kontrollü olmayan, 2000-2020 yılları arasında yapılmayan, tam metnine ulaşılamayan ve dili İngilizce olmayan çalışmalar dışlanmıştır.

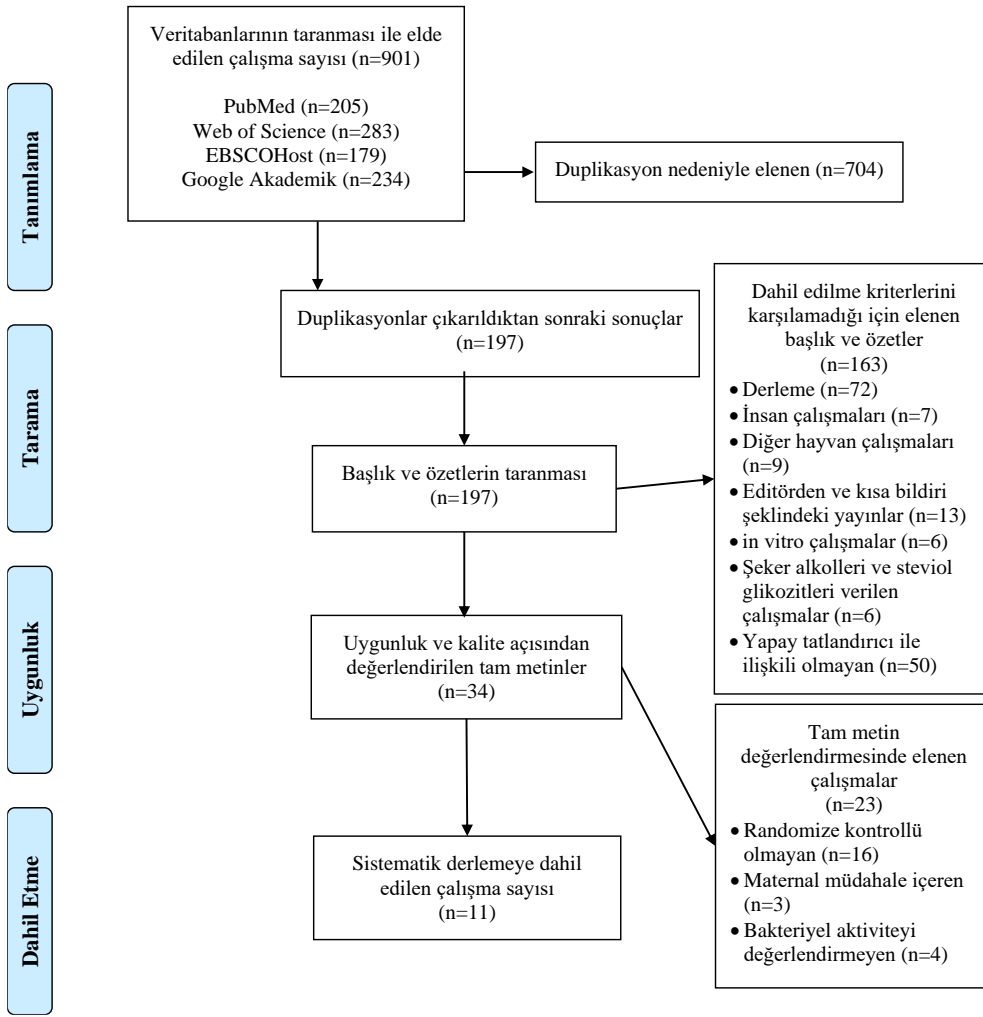
PICOS (P: Population, I: Interventions, C: Comparisons, O: Outcomes, S: Study designs)

Numara	Arama Terimleri	Numara	Arama Terimleri
#1	Sweetening Agents [MeSH]	#33	Gut Microbiotas [Text Word]
#2	Agent, Sweetening [Text Word]	#34	Microbiota, Gut [Text Word]
#3	Agents, Sweetening [Text Word]	#35	Gastrointestinal Flora [Text Word]
#4	Sweetening Agent [Text Word]	#36	Flora, Gastrointestinal [Text Word]
#5	Sweeteners [Text Word]	#37	Gut Flora [Text Word]
#6	Sweetener [Text Word]	#38	Flora, Gut [Text Word]
#7	Sugar Substitutes [Text Word]	#39	Gastrointestinal Microbiota [Text Word]
#8	Substitute, Sugar [Text Word]	#40	Gastrointestinal Microbiotas [Text Word]
#9	Substitutes, Sugar [Text Word]	#41	Microbiota, Gastrointestinal [Text Word]
#10	Sugar Substitute [Text Word]	#42	Gastrointestinal Microbial Community [Text Word]
#11	Artificial Sweeteners [Text Word]	#43	Gastrointestinal Microbial Communities [Text Word]
#12	Artificial Sweetener [Text Word]	#44	Microbial Community, Gastrointestinal [Text Word]
#13	Sweetener, Artificial [Text Word]	#45	Gastrointestinal Microflora [Text Word]
#14	Sweeteners, Artificial [Text Word]	#46	Microflora, Gastrointestinal [Text Word]
#15	Acesulfame [Text Word]	#47	Gastric Microbiome [Text Word]
#16	ace-K [Text Word]	#48	Gastric Microbiomes [Text Word]
#17	Aspartame [Text Word]	#49	Microbiome, Gastric [Text Word]
#18	Saccharin [Text Word]	#50	Intestinal Microbiome [Text Word]
#19	Neotame [Text Word]	#51	Intestinal Microbiomes [Text Word]
#20	Sucralose [Text Word]	#52	Microbiome, Intestinal [Text Word]
#21	Cyclamate [Text Word]	#53	Intestinal Microbiota [Text Word]
#22	Advantame [Text Word]	#54	Intestinal Microbiotas [Text Word]
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	#55	Microbiota, Intestinal [Text Word]
#24	Gastrointestinal Microbiome [MeSH]	#56	Intestinal Microflora [Text Word]
#25	Gastrointestinal Microbiomes [Text Word]	#57	Microflora, Intestinal [Text Word]
#26	Microbiome, Gastrointestinal [Text Word]	#58	Intestinal Flora [Text Word]
#27	Gut Microbiome [Text Word]	#59	Flora, Intestinal [Text Word]
#28	Gut Microbiomes [Text Word]	#60	Enteric Bacteria [Text Word]
#29	Microbiome, Gut [Text Word]	#61	Bacteria, Enteric [Text Word]
#30	Gut Microflora [Text Word]	#62	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61
#31	Microflora, Gut [Text Word]	#63	#23 AND #62
#32	Gut Microbiota [Text Word]		

Şekil 1. PubMed araştırma stratejisi

Çalışmaların seçimi

İlk aşamada, veri tabanlarında MeSH terimleri ile başlıklar, özetler, anahtar kelimeler taranmıştır. Farklı veri tabanlarında ulaşılan makaleler Microsoft Excel programına aktarılmış ve tekrar eden çalışmalar silinmiştir. Geriye kalan çalışmalarda olası çalışmalara ulaşmak için makalelerin başlıkları ve özetleri dahil edilme kriterlerine göre incelenmiştir. Başlığı ve özetleri dahil etme kriterlerini karşılamayan çalışmalar bu basamakta elenmiştir. Başlık ve özetlerin incelenmesi sonucu uygun görülen makalelerin tam metinleri de dahil etme kriterleri ve kalite açısından değerlendirilerek kodlama tablosuna aktarılmıştır (Tablo 2). Bu süreç sayısal veriler ile birlikte PRISMA akış şeması doğrultusunda Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Çalışmaların seçilmesi ve dışlanmasına ilişkin PRISMA akış şeması

Kanıt kalitesinin değerlendirilmesi

Nicel araştırmaların metodolojik geçerliliğini değerlendirmek için derlemeye dahil etmeden önce Joanna Briggs Enstitüsü Meta Analiz İstatistiksel Değerlendirme ve İnceleme Aracı'ndan (JBI-MAStARI) sistematik derlemeler için hazırlanmış olan kritik değerlendirme aracı (JBI Critical Appraisal Checklist) iki bağımsız araştırmacı tarafından kullanılmıştır¹⁰. Kritik değerlendirme aracı 11 sorudan ve dört cevap seçeneğinden (evet, hayır, belirsiz, uygulanabilir değil) oluşmaktadır. Bu sistematik derlemede her bir çalışma için sorular değerlendirilmiş, evet ise "1" puan diğer cevap seçenekleri için "0" puan verilmiştir. Araştırmacılar arasında ortaya çıkan herhangi bir anlaşmazlık iş birliği ile çözülmüştür.

Kodlama yöntemi

Sistematiğe dahil ettiğimiz çalışmaların kodlama tablosu; çalışmanın yapıldığı ülkeyi, örneklem grubu ve örneklem büyüklüğünü, verilen tatlandırıcının dozunu, çalışma süresini, mikrobiyotada kullanılan yöntemleri ve mikrobiyotada görülen değişimleri içermektedir (Tablo 2). Kodlama iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş ve kodlayıcılar arasında konsensus sağlanmıştır.

Bulgular ve Tartışma

Tarama sonuçları

Anahtar kelimeler yardımıyla PubMed, Web of Science, EBSCOHost ve Google Akademik üzerinde yapılan taramada toplam 901 çalışma elde edilmiştir. Bu 901 çalışmadan 704 tanesi dublikasyon nedeniyle elenmiştir. Dublikasyonların elenmesinden sonra araştırmacılar tarafından yapılan başlık ve özet değerlendirmesinde; derleme (n=72), insan çalışmaları (n=7), diğer hayvan çalışmaları (n=9), editörden ve kısa bildiri şeklindeki yayınlar (n=13), in vitro çalışmalar (n=6), şeker alkoller ve steviol glikozitleri verilen çalışmalar (n=6), yapay tatlandırıcı ile ilişkili olmayan (n=50) toplam 163 çalışma elenmiştir. Başlık ve özetlerin elenmesinden sonra kalan 34 çalışmanın tam metinleri uygunluk ve kalite açısından incelenmiştir. Randomize kontrollü olmayan (n=16), maternal müdahale içeren (n=3), bakteriyel aktiviteyi değerlendirmeyen (n=4) toplam 23 çalışma dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için elenmiştir. Sonuç olarak çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun 11 randomize kontrollü çalışma sistematik derlemeye dahil edilmiştir.

Bu sistematik derlemede, 11 makalenin sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur. Dahil edilen çalışmaların bir tanesi hariç (2008) diğerleri 2010 yılı ve sonrasında yayınlanmıştır. Yedi çalışma Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılmış olup diğer çalışmalar Japonya, Çin, Kanada ve İsrail’de yapılmıştır. Çalışmalardan iki tanesi ratlar üzerinde, dokuz tanesi ise fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda verilen dozlar, çalışma süreleri ve mikrobiyota analizinde kullanılan yöntemler farklılık göstermektedir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan avantaj ve sıklamat ile yapılmış çalışmaya literatürde rastlanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların kodlama tablosu

Tatlandırıcı Türü/ Yazar/Yıl	Ülke	Örneklem Grubu / Örneklem Büyüklüğü	Verilen Doz	Çalışma Süresi	Analiz Yöntemi	Mikrobiyotada Görülen Değişim
Asesülfam-K						
Bian ve ark. ¹¹ Uebanso ve ark. ¹²	ABD Japonya	CD-1 Fareleri • Müdahale grubu (n=10) 5 erkek 5 dişi • Kontrol grubu (n=10) 5 erkek 5 dişi C57Bl/6j Fareleri • Müdahale grubu (n=9) • Kontrol grubu (n=8)	37.5 mg/kg/gün 15 mg/kg/gün	4 hafta 8 hafta	16S rRNA ve Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (GC-MS) PCR Denature Gradyan Jel Elektroforezi (DGGE)	Yüksek düzeyde asesülfam-K verilmesi sonucu erkek farelerde fekal <i>Bacteroides</i> , <i>Anaerostipes</i> ve <i>Sutterella</i> nispi bolluğu artmıştır. Ancak dişi farelerde <i>Lactobacillus</i> ve <i>Clostridium</i> azalmıştır. Gruplar arasında fekal mikrobiyota üzerinde değişiklik gözlenmemiştir.
Aspartam						
Palmnäs ve ark. ¹³ Suez ve ark. ¹⁴	Kanada İsrail	Sprague Dawley Ratları • Normal ratlar Müdahale grubu (n=10-12) Kontrol grubu (n=10-12) • Obez ratlar • Müdahale grubu (n=10-12) • Kontrol grubu (n=10-12) C57Bl/6 Fareleri Müdahale grubu (n=20) Kontrol grubu (n=20)	Normal ratlara 7 mg/kg/gün; Obez ratlara 5 mg/kg/gün %4 Aspartam	8 hafta 11 hafta	qRT-PCR analizi 16S rRNA	Normal ratlarda <i>C. Leptum</i> , obez ratlarda ise toplam bakteri, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>C. leptum</i> ve <i>Roseburia</i> nispi bolluğu artmıştır. Gruplar arasında fekal mikrobiyota üzerinde değişiklik gözlenmemiştir.
Neotam						
Chi ve ark. ¹⁵	ABD	CD-1 Fareleri • Müdahale grubu (n=5) • Kontrol grubu (n=5)	0.75 mg/kg/gün	4 hafta	16S rRNA	Fekal <i>Bacteroides</i> cinsi başta olmak üzere <i>Bacteroidetes</i> nispi bolluğunda artış, <i>Lachnospiraceae</i> ve <i>Ruminococcaceae</i> familyaları başta olmak üzere <i>Firmicutes</i> nispi bolluğunda azalma gözlenmiştir.

Sakkarin						
Suez ve ark. ¹⁴	İsrail	C57Bl/6 Fareleri	%5 Sakkarin	11 hafta	16S rRNA	Fekal <i>Bacteroides</i> ve <i>Clostridiales</i> nispi bolluğu artmış, <i>L. reuteri</i> nispi bolluğu ise azalmış.
Suez ve ark. ¹⁴	İsrail ABD ABD	<ul style="list-style-type: none"> Müdahale grubu (n=20) Kontrol grubu (n=20) Swiss-Webster Fareleri <ul style="list-style-type: none"> Müdahale grubu (n=16) Kontrol grubu (n=16) 	5 mg/kg/gün ~27-65 mg/kg/gün 5 mg/kg/gün	5 hafta 6 ay 10 hafta	16S rRNA 16S rRNA 16S rRNA qRT-PCR analizi	Gruplar arasında fekal mikrobiyota minör düzeyde farklılık gözlenmiştir.
Bian ve ark. ¹⁶		C57Bl/6j Fareleri				Fekal <i>Corynebacterium</i> , <i>Roseburia</i> ve <i>Turicibacter</i> nispi bolluğunda artış, <i>Ruminococcus</i> , <i>Adlercreutzia</i> ve <i>Dorea</i> nispi bolluğunda ise azalma gözlenmiştir.
Becker ve ark. ¹⁷		C57Bl/6j Fareleri				<i>Firmicutes</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Protobacteria</i> ve <i>Actinobacteria</i> nispi bolluğunda önemli düzeyde artış, <i>Bacteroidetes</i> ve <i>Tenericutes</i> nispi bolluğunda ise azalma gözlenmiştir.
Sükraloz						
Abou-Donia ve ark. ¹⁸	ABD	Sprague Dawley Ratları	1. Grup: 1.1 mg/kg/gün 2. Grup: 3.3 mg/kg/gün 3. Grup: 5.5 mg/kg/gün 4. Grup: 11 mg/kg/gün	12 hafta	Bakteriyolojik kültür ile mikrobiyota analizi	Bütün müdahale gruplarında toplam anaerob, bifidobacteria, lactobacilli ve <i>Bacteroides</i> sayılarında azalma gözlenmiştir. Yüksek dozda sükraloz verilen 3 grupta <i>Clostridia</i> ve toplam aerobik bakteri nispi bolluğunda azalma gözlenmiştir.
Suez ve ark. ¹⁴	İsrail	C57Bl/6 Fareleri	%5 Sükraloz	11 hafta	16S rRNA	Gruplar arasında fekal mikrobiyota üzerinde değişiklik gözlenmemiştir.
Bian ve ark. ¹⁹	ABD	C57Bl/6j Fareleri	İçme suyuna 0.1 mg/mL	6 ay	16S rRNA	Fekal <i>Turicibacter</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Clostridiaceae</i> ve <i>Christensenellaceae</i> nispi bolluğunda artış, <i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Dehalobacterium</i> ve <i>Erysipelotrichaceae</i> nispi bolluğunda ise azalma gözlenmiştir.
Uebanso ve ark. ¹²	Japonya	C57Bl/6j Fareleri	1. Grup: 1.5 mg/kg/gün 2. Grup: 15 mg/kg/gün	8 hafta	PCR Denature Gradyan Jel Elektroforezi (DGGE)	Doza bağlı olarak fekal <i>Clostridium</i> IVXa'nın nispi bolluğunda azalma gözlenmiştir.
Rodriguez-Palacios ve ark. ²⁰	ABD	1. SAMP1/YitFc Fareleri (Crohn's hastalığı benzeri ileitis hastalığı olan) (n=6) Kontrol grubu (n=6) 2. SAMP1/YitFc Fareleri (Crohn's hastalığı benzeri ileitis hastalığı olan) (n=6) AKR/J (ileitis hastalığı olmayan) Fareleri (n=6)	SAMP farelerinin içme sularının içerisinde düşük oranda (1.08 mg/mL) Splenda SAMP ve AKR farelerinin içme sularının içerisinde yüksek oranda (3.5 mg/mL) Splenda	6 hafta	16S rRNA qRT-PCR analizi Floresan In-Situ Hibridizasyon (FISH)	Düşük oranda (1.08 mg/mL) Splenda verilen grupta <i>E. coli</i> nispi bolluğunda artış, yüksek oranda (3.5 mg/mL) verilen grupta ise <i>Proteobacteria</i> (<i>Alphaproteobacteria</i> , <i>Betaproteobacteria</i> , <i>Epsilonproteobacteria</i> , <i>Deltaproteobacteria</i> ve <i>Gammaproteobacteria</i>) nispi bolluğunda artış gözlenmiştir. Fekal lactobacilli ve clostridia nispi

						bolluğunda azalma gözlenmiştir.
Li ve ark. ²¹	Çin	C57Bl/6 Fareleri • Müdahale grubu (n=8) • Kontrol grubu (n=8)	İçme suyuna 1.5 mg/ml oranında sükraloz eklenerek	6 hafta	16S rRNA qRT-PCR analizi	Sadece sükraloz içeren grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında <i>Firmicutes</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> ve <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> nispi bolluğunda önemli düzeyde artış; <i>Solobacterium moorei</i> ve <i>Bifidobacteria</i> nispi bolluğunda ise önemli düzeyde düşüş gözlenmiştir.

Asesülfam Potasyum (Asesülfam-K)

Fare ve ratlar üzerinde asesülfam-K (ace-K)'nin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini araştıran iki çalışmaya ulaşılmıştır^{11,12}. Bian ve ark.'nın¹¹ yaptığı çalışmada, 37.5 mg/kg/gün dozunda asesülfam-K dört hafta boyunca gavaj yoluyla beş erkek beş dişiden oluşan CD-1 farelerine verilmiştir. Beş erkek beş dişiden oluşan kontrol grubuna ise yalnızca su verilmiştir. Ancak, yem tüketiminin izlenmesine ilişkin herhangi bir veri sağlanmadığı için, hangi grubun daha fazla yemek tükettiğinin saptanmadığı ifade edilmiştir. Çalışma sonucunda asesülfam-K verilen erkek farelerde kontrol grubuna kıyasla *Bacteroides*, *Anaerostipes* ve *Sutterella*'nın nispi bolluğu önemli düzeyde artarken dişi farelerde kontrol grubuna kıyasla *Lactobacillus* ve *Clostridium*, nispi bolluğu azalmış ve *Mucispirillum* bolluğu artmıştır. Bağırsak mikrobiyomundaki bu bulgulara rağmen yüksek dozda asesülfam-K kullanılması (günlük kabul edilebilir alım miktarı [ADI] olan 15 mg/kg'ın 2.5 katı), yem tüketim miktarının izlenmemesi ve küçük numune boyutları bu çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

Bacteroides türü ve *Firmicutes*'in ana üyelerinden biri olan *Anaerostipes* cinsi mikroorganizmalar kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretmektedir. Yüksek miktarda *Bacteroides* ve *Anaerostipes* düzeyi genellikle obezite ile ilişkilidir. Diğer yandan, *Lactobacillus* ve *Clostridium* besinlerin sindiriminde ve polisakaritlerin fermantasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ace-K verilen erkek farelerde vücut ağırlığı artışı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir (10.28 g'a karşı 5.44 g, p<0.01). Ancak, Ace-K tüketimi dişi farelerin vücut ağırlığı kazanımını önemli ölçüde etkilememiştir¹¹.

Uebanso ve ark.'nın¹² yaptığı çalışmada, C57Bl/6J farelerine 8 hafta boyunca içme sularının içerisinde 15 mg/kg/gün oranında asesülfam-K konularak içmeleri sağlanmıştır (n=9). Kontrol fareleri (n=8) ise yalnızca distile su tüketmiştir. Araştırmacılar çalışma boyunca asesülfam-K grubu için ortalama 12.9 mg/kg/gün tüketim olduğunu belirtmişlerdir. Dışkı örnekleri ile yapılan 16S rRNA analizi sonucunda gruplar arasında toplam bakteri, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Bacteroides*, *Clostridium IV* ve *Clostridium IVXa*'nın nispi bolluğu benzer olarak saptanmış, gruplar arasında farklılık gözlenmediği belirtilmiştir. Araştırmacılar asesülfam-K'nin insanlar için önerilen ADI miktarına (15 mg/kg/gün) eşdeğer dozlara maruz bırakılan farelerde bağırsak mikrobiyotasının önemli ölçüde değişmediği sonucuna ulaşmışlardır.

Aspartam

Fare ve ratlar üzerinde aspartamın bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini değerlendiren iki çalışmaya ulaşılmıştır^{13,14}. Palmnäs ve ark.¹³, erkek Sprague-Dawley ratlarının (n=10-12) aspartam tüketiminin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu üzerindeki etkisini 8 hafta boyunca değerlendirmiştir. Aspartam obez ratlara 5 mg/kg/gün, obez olmayanlara ise 7 mg/kg/gün oranında içme suyuna eklenerek verilmiştir. Aspartam ile beslenen normal ağırlıktaki ratlarda gözlenen tek önemli değişiklik, normal ağırlıklı kontrol grubuna kıyasla *Clostridium leptum* seviyelerinde görülen artış olmuştur. Aspartamla beslenen obez ratların bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde obez kontrol grubuna kıyasla toplam bakteri, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *C. leptum* ve *Roseburia spp.* düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir. Ancak araştırmacılar, dışkı örneklerinin aspartam verilmeden önce analiz edilmemesi nedeniyle bu farklılıkların tatlandırıcının uygulanmasından mı kaynaklandığının, yoksa obez ve normal ağırlıktaki ratların bağırsak mikrobiyotaları arasındaki doğal farklılıklardan mı kaynaklandığının açık olmadığını belirtmişlerdir. Tedavi grupları

arasındaki 8 haftalık müdahale süresi boyunca mikrobiyotaki değişikliklerin ölçülmemesi ve gruplar arasındaki yiyecek ve su tüketim miktarları arasındaki büyük farklılık bu çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

Clostridium leptum mikrobiyotadaki baskın bakteri gruplarından birisidir. *Clostridial cluster IV* olarak da adlandırılan bu grup, sindirilmeyen diyet karbonhidratını fermente etmek için bağırsak mikrobiyotasındaki diğer bakterilerle sinerji oluşturur, kısa zincirli yağ asitlerini üretimini (özellikle bütirat) sağlar. Bütirat, kolon epitel hücreleri için ana enerji kaynağıdır ve bağırsak epitel fonksiyonunu etkilemektedir²².

Suez ve ark.¹⁴ yaptıkları çalışmada, tatlandırıcı maruziyetinin önce glikoz metabolizması üzerindeki etkisini araştırmış ve ardından bazı çalışmaları bağırsak mikrobiyotasının analizini içerecek şekilde genişletmiştir. Ticari adı Sweet'n Low Gold (%4 aspartam) olan aspartam, 11 hafta boyunca C57Bl/6 erkek farelerin (n=20) içme suyuna eklenmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubu ile müdahale grubu arasında bağırsak mikrobiyotası açısından farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Neotam

Neotamin fare ve ratların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini inceleyen Chi ve ark.'nın¹⁵ yaptığı çalışmada, erkek CD-1 farelerine (her bir grup için n=5) 4 hafta boyunca 0.75 mg/kg/gün dozunda gavaj yoluyla neotam, kontrol grubuna ise yalnızca su verilmiştir. Dışkı örnekleri, 16S rRNA gen sıralaması ve fonksiyonel gen zenginleştirme analizi için 4 haftalık süreçten önce ve sonra toplanmıştır. Çalışma süresince iki grubun vücut ağırlığı ortalamaları arasında anlamlı düzeyde farklılık görülmemiştir ve araştırmacılar iki grup arasında yeme davranışı ve diğer davranışlar arasında farklılık görülmediğini ifade etmişlerdir. Çalışma sonucunda dışkı örneklerindeki *Bacteroides* cinsi başta olmak üzere *Bacteroidetes*'lerin nispi bolluğu, neotam verilen grupta önemli düzeyde arttığı sonucuna ulaşılmıştır. *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* familyaları başta olmak üzere *Firmicutes*'in nispi bolluğu ise neotam verilen grupta önemli düzeyde azalmıştır. Bağırsak mikrobiyomundaki bu değişikliklere rağmen araştırmacılar, insanlar üzerinde önerilen ADI miktarının 2.5 katı neotam dozunun kullanılmasının ve örneklem büyüklüğünün küçük olmasının bu çalışmanın sınırlılıkları olduğunu belirtmişlerdir.

Bacteroides, glikan sindiriminde ve polisakkarit fermentasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca *Firmicutes* düzeylerindeki azalmanın alfa çeşitliliğinin azalmasına neden olduğu belirtilmiştir. *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae*, enerji homeostazında kritik rollere sahiptir ve kısa zincirli yağ asidi üretiminde görev almaktadır. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* (F/B) oranının obezite ile ilişkisi bulunduğu ifade edilmektedir²³⁻²⁵. Ancak bununla ilgili oldukça çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Örneğin, bazı çalışmalarda obez deneklerin mikrobiyomunda F/B oranı yüksekken, bazı çalışmalarda bu durum tam tersidir²⁶⁻²⁸. Bu nedenle Chi ve ark.'nın¹⁵ yaptığı bu çalışmada F/B oranının düşmesi, hala tartışmalı bir konudur.

Sakkarin

Fare ve ratlar üzerinde sakkarinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini değerlendiren üç çalışmaya ulaşılmıştır^{14,16,17}. Ancak Suez ve ark.'nın¹⁴ yaptığı çalışma, iki farklı örneklemeden oluşması, farklı doz ve farklı çalışma sürelerinden dolayı 2 farklı sonuç içerdiği için iki ayrı şekilde ele alınmıştır. Suez ve ark.'nın¹⁴ yaptığı çalışmada, ticari adı Sucrazit (%5 sakkarin, %95 glikoz) olan sakkarin, erkek C57Bl/6 farelerinin (her bir grup için n=20) içme suyuna 11 hafta süreyle eklenmiştir. Çalışmanın sonunda farelerden 16S rRNA analizi için dışkı örnekleri toplanmıştır. Yapılan dışkı analizleri sonucunda, *Bacteroides* cinsinin ve *Clostridiales* bakterilerinin nispi bolluğunda artış ve *Lactobacillus reuteri*'de düşüş görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu bulguların sonuçlarını çeşitli nedenlerden dolayı yorumlamak oldukça zordur. Özellikle müdahale grubundaki farelere saf sakkarin değil, ticari bir sakkarin formülasyonu suya eklenerek verilmiştir. Kontrol grubu sadece su tüketmiş olup müdahale grubu sakkarinin yanı sıra 11 hafta boyunca %95 oranında glikoz almıştır. Hem müdahale grubunun tükettiği glikoz içeriğinden dolayı hem de farelerin tükettiği yem ve su miktarlarının hesaplanmamasından dolayı mikrobiyotada görülen bu farklılıkta sakkarinin etkisini değerlendirmek oldukça güçtür.

Suez ve ark.'nın¹⁴ yaptıkları aynı çalışmada, 5 hafta süreyle içme sularına 0.1 mg/mL (yaklaşık 5 mg/kg/gün) saf sakkarin eklenen Swiss-Webster fareleri (n=20) ile sadece su tüketen kontrol grubu arasında mikrobiyota açısından minör düzeyde farklılık olduğu belirtilmiştir. *Bacteroides* cinsi ve *Lactobacillus reuteri* türlerinde nispi

bollukta minör düzeyde artış, *Clostridiales* ve *Ruminococcaceae* ailesinde ise minör düzeyde düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu örneklemede öncekinin aksine, iki grup arasında hem sıvı hem de yem tüketiminin eşdeğer olduğu ifade edilmiştir.

Bian ve ark.'nın¹⁶ yaptığı çalışmada, altı ay boyunca C57BL/6J erkek farelerinin içme suyuna 0.3 mg/mL dozunda sakkarin (n=10) eklenmiştir. Kontrol grubuna (n=10) ise sadece su verilmiştir. Farelerin su tüketimi takip edilmiştir. Çalışmanın başında ve sonunda farelerin ortalama vücut ağırlığına (23-33 g) ve bir farenin ortalama günlük su tüketimine (3-5 mL) bağlı olarak, sakkarin tüketiminin 27-65 mg/kg/gün arasında olduğu belirtilmiştir. Dışkı örnekleri başlangıçta, 3. ve 6. ayın sonunda 16S rRNA analizi için toplanmıştır. Altı ayın sonunda fekal *Corynebacterium*, *Roseburia* ve *Turicibacter* nispi bolluğunda artış, *Ruminococcus*, *Adlercreutzia* ve *Dorea* nispi bolluğunda ise azalma gözlenmiştir. Yüksek dozda sakkarin verilmesi ve yem tüketim verilerinin eksikliği bu çalışmanın sınırlılıklarıdır.

Sakkarin tüketimi sonucunda miktarında değişiklik görülen *Corynebacterium* cinsi, bazı fırsatçı patojenik türler içermektedir. Örneğin; *Corynebacterium parvum*, fare karaciğerinde aşırı nitrik oksit üretimi yoluyla kronik inflamasyona neden olabilir, hepatik nekroza ve hatta ölüme yol açabilir. *Ruminococcus*, *Adlercreutzia* ve *Dorea* nispi bolluğunun azalması ise bazı çalışmalarda inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir^{29,30}. Bu sonuçlar birlikte ele alındığında, bu bakteriyel değişikliklerin fare karaciğerinde inflamatuvar genlerin artmış ekspresyonuna kısmen katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir.

Becker ve ark.'nın¹⁷ yaptığı çalışmada, C57Bl/6J farelerine (n=10) 10 hafta boyunca yüksek yağlı yem ve içme sularına 5 mg/kg/gün oranında sakkarin içeren içme suyu verilmiştir. Birinci kontrol grubuna düşük yağlı yem ve sadece su (n=10), ikinci kontrol grubuna ise yüksek yağlı yem ve sadece su (n=10) verilmiştir. Araştırmacılar başlangıçta ve her gün farelerin vücut ağırlığını, yem tüketimini ve su alımını kontrol etmişlerdir ve sakkarin verilen grupla diğer gruplar arasında enerji alımı, yem ve su tüketimi açısından istatistiksel olarak farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Sakkarin verilen müdahale grubu ile kontrol grupları arasında bağırsak mikrobiyotası açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak sakkarin verilen gruptaki farelerin çalışma sonundaki mikrobiyota analizleri ile çalışmaya başlamadan önceki mikrobiyotaları karşılaştırıldığında *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Protobacteria* ve *Actinobacteria* nispi bolluğunda önemli düzeyde artış, *Bacteroidetes* ve *Tenericutes* nispi bolluğunda ise azalma olduğu belirtilmiştir. Çalışmada normal bir yemle beslenen kontrol grubunun olmaması ve sakkarinin yüksek yağlı bir diyetle verilmesi, mikrobiyotada görülen bu değişimin sadece sakkarine bağlı olup olmadığını kanıtlamak açısından yetersizdir.

Sükraloz

Literatür taraması sonucunda fare ve ratlar üzerinde sükralozun bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini araştıran altı çalışmaya ulaşılmıştır^{12,14,18-21}. Abou-Donia ve ark.'nın¹⁸ yaptığı çalışmada, erkek Sprague-Dawley ratlarına (her grup için n=10) 12 hafta boyunca Splenda (%1.10 sükraloz, %1.08 glikoz, %4.23 nem ve %93.59 maltodekstrin) içeren su verilmiştir. Her bir grupta suya eklenen Splenda oranı sırasıyla 0, 100, 300, 500 ve 1000 mg/kg/gündür (sırasıyla 0, 1.1, 3.3, 5.5 ve 11 mg/kg/gün sükraloza eşdeğerdir). Dışkı örnekleri haftalık olarak toplanmıştır. 12 hafta sonunda toplam anaerob, bifidobakteri, laktobasil ve *Bacteroides* sayılarının kontrol grubuna kıyasla sükraloz verilen tüm gruplarda önemli düzeyde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Yüksek dozda sükraloz verilen 3 grupta *Clostridia* ve toplam aerobik bakteri nispi bolluğunda azalma gözlenmiştir. Araştırmacılar müdahale ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı bakımından önemli farklılıklar olduğunu belirtmesine rağmen, yem veya su alımına yönelik hiçbir veri sunmamıştır. Bu nedenle, bağırsağın mikrobiyal bileşiminde belirtilen bu değişikliklerin Splenda alımı ile ilişkili olma düzeyi oldukça şüphelidir.

Suez ve ark.'nın¹⁴ yaptığı çalışmada, içme sularına 11 hafta boyunca ticari bir sükraloz formülasyonu (Sukralit, %5 sükraloz) eklenen C57Bl/6 farelerinde sükralozun kontrol grubuna kıyasla bağırsak mikrobiyomunu etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

Bian ve ark.'nın¹⁹ yaptığı çalışmada, 6 ay boyunca erkek C57BL/6J farelerinin (n=10) içme suyuna 0.1 mg/mL sükraloz eklenmiştir. Kontrol grubuna (n=10) ise sadece su verilmiştir. Farelerin su tüketimi ve vücut ağırlığı takip edilmiştir. Dışkı örnekleri başlangıçta, 3. ve 6. ayda 16S rRNA analizi için alınmıştır. Altı

ayın sonunda fekal *Turicibacter*, *Roseburia*, *Akkermansia*, *Clostridiaceae* ve *Christensenellaceae* nispi bolluğunda artış, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Debalobacterium* ve *Erysipelotrichaceae* nispi bolluğunda ise azalma gözlenmiştir. Farelerin yem tüketimi takip edilmemesi bu çalışmanın sınırlılığıdır.

Uebanso ve ark.'nın¹² yaptığı çalışmada, erkek C57Bl/6J farelerinin içme suyuna 8 hafta boyunca düşük doz (1.5 mg/kg/gün) (n=8) veya yüksek doz (15 mg/kg/gün) (n=8) sükraloz eklenmiştir. Kontrol fareleri distile su tüketmiştir ve araştırmacılar farelerin vücut ağırlığını ve sıvı alımını ölçmüşlerdir. Düşük doz sükraloz alan grup için ortalama 1.4 mg/kg/gün ve yüksek doz sükraloz alan grup için ortalama 14.2 mg/kg/gün sükraloz tüketildiği belirtilmiştir. Bununla birlikte farelerin sıvı ve enerji alımlarının kontrol ve sükraloz grupları arasında benzer olduğu ifade edilmiştir. Dışkı örnekleri, 16S rRNA analizi için çalışmanın sonunda alınmıştır. Sonuç olarak toplam bakteri, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Bacteroides* ve *Clostridium IV*'ün nispi bollukları arasında benzerlik olduğu, farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ancak dışkı *Clostridium IVXa* miktarının, doza bağımlı bir şekilde sükraloz gruplarında önemli düzeyde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Bağırsak mikrobiyomunda sükraloza bağlı başka değişikliklerin olup olmadığını görmek için temel bileşen analizi ve hiyerarşik kümeleme analizi yapılmış, ancak gruplar arasında farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Rodriguez-Palacios ve ark.'nın²⁰ yapay tatlandırıcılar ve Crohn hastalığı üzerine yaptığı bir çalışmada, Crohn hastalığı benzeri ileitis hastalığı olan SAMP1/YitFc (SAMP) farelerinin içme suyuna 6 hafta boyunca 1.08 mg/mL (n=6) oranında Splenda® (sükraloz: maltodekstrin, 1:99) verilmiştir. Kontrol grubu farelerine (n=6) sadece su verilmiştir. Çalışma sonunda farelerin vücut ağırlığı ölçülmüş ve dışkı örnekleri toplanmıştır. Mikrobiyolojik kültür sonuçlarına göre Splenda'ya maruz kalan farelerin dışkılarında yüksek düzeyde *E. coli* olduğu saptanmış ve müdahale ile kontrol grupları arasında laktobasil, toplam bakteri ve anaerobik klostridyal türleri arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. İkinci çalışmada, SAMP farelerinin (n=6) ve ileitis hastalığı içermeyen AKR/J (AKR) farelerinin (n=6) içme sularına 6 hafta boyunca 3.5 mg/mL oranında Splenda eklenmiştir. Dışkı örnekleri çalışmanın sonunda toplanmış ve 16S rRNA ile analiz edilmiştir. Hem SAMP hem de AKR farelerinde Splenda verilmesi sonucunda başlangıca kıyasla *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Deltaproteobacteria* ve *Gammaaproteobacteria* gibi *Proteobacteria* filumu sınıflarının nispi bolluğunun önemli düzeyde arttığı belirtilmiştir. Ancak laktobasiller ve klostridya gibi diğer filumların seviyelerinin düştüğü ifade edilmiştir. Bu çalışmada yem ve su tüketiminin takip edildiğine ilişkin ya da vücut ağırlığı bazında günlük sükraloz alımına ilişkin herhangi bir ayrıntı verilmemiştir. Ayrıca ikinci çalışmada farelerde bildirilen mikrobiyotadaki değişikliklerin sükralozdan kaynaklanıp kaynaklanmadığı net değildir, çünkü sükralozun etkisini görebilmek için bu çalışmaya kontrol grubu eklenmemiştir. Bu duruma ek olarak, yem tüketiminin gruplar arasında eşdeğer olup olmadığının kontrol edilmemiş olması da bu çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

Li ve ark.'nın²¹ yaptığı bir çalışmada, C57Bl/6 farelerinin içme suyuna 6 hafta boyunca 1.5 mg/mL (n=8) oranında Splenda verilmiştir. Kontrol grubu farelerine (n=8) sadece su verilmiştir. Dışkı örnekleri çalışmanın sonunda toplanmış ve 16S rRNA ile analiz edilmiştir. Sükraloz verilen grup, kontrol grubunun bağırsak mikroyotası analizleri karşılaştırıldığında *Firmicutes*, *Clostridium symbiosum* ve *Peptostreptococcus anaerobius* nispi bolluğunda önemli düzeyde artış; *Solobacterium moorei* ve *Bifidobacteria* nispi bolluğunda ise önemli düzeyde düşüş gözlenmiştir. Bu çalışmada mikrobiyotadaki değişikliklerin sükralozdan kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir. Çünkü hayvanların yem ve su tüketiminin takip edildiğine ilişkin ya da vücut ağırlığı bazında günlük sükraloz alımına ilişkin herhangi bir ayrıntı verilmemiştir.

Sonuç

Bağırsak mikrobiyotası birçok diyet faktöründen etkilenebilmekte, hatta günden güne değişebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin insan sağlığını nasıl etkilediği tam olarak anlaşılammıştır ve bununla ilgili bilimsel çalışmalar artan ilgi ile devam etmektedir. Fare ve ratlarda yapılan yapay tatlandırıcı çalışmaları, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine yönelik net bir kanıt ortaya koymamaktadır. Bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin insan sağlığını nasıl etkilediğinin araştırılması önemlidir ve bu nedenle yapay tatlandırıcı tüketiminin mikrobiyota üzerindeki etkisini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların sayısının artması önemli bir gerekliliktir.

Kaynaklar

1. Koenig, JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R et al. Succession of microbial conortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4578-85.
2. Rajilic-Stojanovic M, De Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38:996-1047.
3. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8.
4. Bokulich NA, Blaser MJ. A bitter aftertaste: unintended effects of artificial sweeteners on the gut microbiome. *Cell Metab*. 2014;20:701-3.
5. Kinross JM, Roon ACV, Holmes E, Darzi A, Nicholson JK. The human gut microbiome: implications for future health care. *Curr Gastroenterology Rep*. 2008;10:396-403.
6. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-63.
7. Spencer M, Gupta A, Dam LV, Shannon C, Meneses S, Chey WD. Artificial Sweeteners: A Systematic Review and Primer for Gastroenterologists. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:168-80.
8. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition*. 2013;29:1293-9.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6: e1000097.
10. Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses. Joanna Briggs Institute Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (JBI-MASARI). Available from: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_Systematic_Reviews_and_Research_Syntheses.pdf. Accessed: 21 December 21 2020.
11. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One*. 2017;12:e0178426.
12. Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T et al. Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice. *Nutrients*. 2017;9:560.
13. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One*. 2014;9(10):e109841.
14. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514:181-6.
15. Chi L, Bian X, Gao B, Tu P, Lai Y, Ru H et al. Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules*. 2018;23:367.
16. Bian X, Tu P, Chi L, Gao B, Ru H, Lu K. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food Chem Toxicol*. 2017;107:530-9.
17. Becker SL, Chiang E, Plantinga A, Carey HV, Suen G, Swoap SJ. Effect of stevia on the gut microbiota and glucose tolerance in a murine model of diet-induced obesity. *FEMS Microbiol Ecol*. 2020;96:fiaa079.
18. 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;71:1415-29.
19. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front Physiol*. 2017;8:487.
20. Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP et al. The artificial sweetener splenda promotes gut proteobacteria, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1005-20.
21. Li X, Liu Y, Wang Y, Li X, Liu X, Guo M et al. Sucralose promotes colitis-associated colorectal cancer risk in a murine model along with changes in microbiota. *Front Oncol*. 2020;10:710.
22. Kabeerdoss J, Sankaran V, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Clostridium leptum group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:1-8.
23. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022.
24. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017;17:120.
25. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017;19:95-105.
26. Duncan SH, Lobley G, Holtrop G, Ince J, Johnstone A, Louis P et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes*. 2008;32:1720-4.
27. Zhang H, Dibaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:2365-70.
28. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:58-65.
29. Fernández J, Redondo-Blanco S, Gutiérrez-Del-Río I, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. *J Funct Foods*. 2016;25:511-22.

30. Ng SC, Lam EF, Lam TT, Chan Y, Law W, Tse PC et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:1624-31.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Emre Duman
Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ankara, Turkey
e-mail: eduman58@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 21.12.2021**Kabul tarihi/ Accepted:** 04.04.2022