



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASPARTAM, SAKARİN, SÜKRALOZ VE ASESÜLFAM-K
TATLANDIRICILARININ GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

ŞAZIYE ECEM ÖRKÜ

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat BAŞ

İSTANBUL-2020



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASPARTAM, SAKARİN, SÜKRALOZ VE ASESÜLFAM-K
TATLANDIRICILARININ GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

ŞAZIYE ECEM ÖRKÜ

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat BAŞ

İSTANBUL-2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

02.04.2020

Şaziye Ecem ÖRKÜ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BEYAN.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Tatlandırıcıların Tanım ve Sınıflandırması.....	6
2.2. LNCS'lerin Kullanımı Hakkındaki Düzenlemeler ve Güvenlik Değerlendirmesi	7
2.2.1. Gıda katkı maddeleri için güvenlik değerlendirme.....	9
2.2.2. Toksikolojik testler.....	9
2.2.3. Gıda katkı maddelerinin risk değerlendirme.....	11
2.2.4. Tatlandırıcıların güvenliğinin yeniden değerlendirilmesi	13
2.3. EFSA, FDA ve JECFA Tarafından Kullanımı Güvenli Kabul Edilen ve Onaylanan Tatlandırıcılar.....	13
2.4. LNCS'ler Hakkındaki Düzenlemeler, Özellikleri ve Metabolizması	14
2.4.1. Asesülfam K.....	15
2.4.2. Aspartam	18
2.4.3. Advantam	24
2.4.4. Alitam.....	26
2.4.5. Neotam	28
2.4.6. Neohesperidin DC.....	30
2.4.7. Sakarin.....	31
2.4.8. Siklamat.....	33
2.4.9. Sükraloz.....	35

2.4.10. Stevya	38
2.4.11. Taumatin	41
2.5. Tatlı Tat Oluşum Mekanizması/Tatlı Tat Duyusu	43
2.5.1. Dilde tatlı tat oluşumu	45
2.5.2. İnce bağırsakta tatlı tat oluşumu	47
2.5.3. Pankreasta eksprese edilen TTR'lerin glukoz metabolizmasındaki rolü .	51
2.5.4. Hipotalamusta eksprese edilen TTR'lerin rolü	52
2.6. LNCS'ler Üzerine Otorite Kuruluşların Görüşleri.....	53
2.6.1. Beslenme ve Diyetetik Akademisi (Academy of Nutrition and Dietetics)	54
2.6.2. Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA)	54
2.6.3. Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association-AHA)	55
2.6.4. Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)	55
2.6.5. İngiliz Diyetetik Birliği (British Dietetic Association-BDA)	56
2.7. LNCS'lerin Tüketimindeki Eğilimler ve Sağlık Üzerine Etkileri.....	56
2.7.1. İştah ve besin alımı – LNCS	58
2.7.2. Kanser – LNCS	58
2.7.3. Kronik böbrek hastalığı – LNCS.....	60
2.7.4. Diş sağlığı/çürükleri – LNCS.....	61
2.7.5. Nörolojik etkiler – LNCS.....	61
2.7.6. Hipertansiyon – LNCS.....	63
2.7.7. Erken Doğum – LNCS	64
2.7.8. Vücut ağırlığı/obezite – LNCS.....	65
2.7.9. Glisemik kontrol/diyabet – LNCS	67
2.7.10. LNCS'lerin vücut ağırlığı ve metabolizmayı etkileyebileceği olası fiziyojik mekanizmalar.....	70
3. GEREÇ VE YÖNTEM	81
3.1. Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri	81
3.2. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	81
3.3. Araştırmanın Genel Planı	82
3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	84
3.4.1. Kişisel özellikler.....	84

3.4.2. Antropometrik ölçümler	84
3.4.3. Beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim kaydı	85
3.4.4. Fiziksel aktivite düzeyleri	86
3.4.5. Biyokimyasal ölçümler	87
3.4.6. Verilerin değerlendirilmesi	88
4. BULGULAR	90
4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri	90
4.2. Bireylerin Genel Alışkanlıkları	92
4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	93
4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri	95
4.5. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları	97
4.6. Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri	99
4.7. Bireylerin Demografik Özelliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	101
4.8. Bireylerin Genel Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	104
4.9. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Gruplar Arası Karşılaştırması	106
4.10. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	108
4.11. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	117
4.12. Bireylerin Başlangıç OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c ve GLP-1 Düzeylerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	125
4.13. Bireylerin Son OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c ve GLP-1 Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	131
4.14. Bireylerin Başlangıç ve Son Glukoz Düzeylerindeki Değişimin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	138
4.15. Bireylerin Başlangıç ve Son İnsülin Düzeylerindeki Değişimin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	142
4.16. Bireylerin Başlangıç ve Son HbA1c, HOMA-IR ve GLP-1 Düzeylerindeki Değişimin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	145
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	149
5.1. Bireylerin Demografik Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması	150

5.2. Bireylerin Genel Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	153
5.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulguların Tartışılması.....	156
5.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması	159
5.5. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulguların Tartışılması.....	165
5.6. Bireylerin Başlangıç OGTT, İnsülin, HbA1c, HOMA-IR ve GLP-1 Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması	169
5.7. Bireylerin Son OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c ve GLP-1 Ölçümleri ve Başlangıca göre Karşılaştırmalı Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	172
5.8. Sonuç ve Öneriler.....	180
5.8.1. Sonuçlar.....	180
5.8.2. Öneriler	186
6. KAYNAKLAR.....	188
EKLER.....	205
Ek 1: Aydınlatılmış Onam Formu	
Ek 2: Etik Kurul Onayı	
Ek 3: Anket Formu	
Ek 4: 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı	
Ek 5: Biyokimyasal Bulgulara İlişkin Referans Değerler	
Ek 6: Özgeçmiş	

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADI	Günlük Alınmasına İzin Verilen Miktar (Acceptable Daily Intake)
ADME	Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Atım
AHA	Amerikan Kalp Birliği
ANS	Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Öğesi Kaynakları Paneli (Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food)
ARC	Arkuat Nukleus
BDA	İngiliz Diyetetik Birliği
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CAC	Kodeks Alimentarius Komisyonu (Codex Alimentarius Commission)
CPIR	Sefalik Faz İnsülin Yanıtı
DKP	Diketopiperazin
DOPA	Dihidroksifenilalanin
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GIP	Glukoz-Bağımlı İnsülinotropik Peptid
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT2	Glukoz Taşıyıcı 2
GPCR	G Protein Eşli Reseptörler
GRAS	Genellikle Güvenli Kabul Edilen (Generally Recognised As Safe)
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirme İnsülin Direnci
IOM	Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine)
IPAQ	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
IP₃	İnostol Trifosfat
JECFA	Gıda Katkıları WHO ve FAO Ortak Uzmanlar Komitesi (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
KBB	Kan Beyin Bariyeri
LNAAs	Büyük Nötral Amino Asitler
LNCS	Düşük Kalorili/Kalori İçermeyen Tatlandırıcılar
NAAT	Nötral Amino Asit Taşıyıcısı
NHANES	ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NOAEL	İstenmeyen Etkinin Görülmediği Doz (No Observed Adverse Affect Level)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
POMC	Proopiomelanokortin
PYY	Peptid YY

SCF	Avrupa Birliği Gıda Bilimsel Komitesi (EU Scientific Committee on Food)
SGLT1	Sodyum Glukoz Taşıyıcı 1
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TBW	Toplam Vücut Su Miktarı
TRPM5	Geçici Reseptör Potansiyel Kanalı M Üyesi 5 (Transient Receptor Potential Cation Channel Member 5)
TTR	Tatlı Tat Reseptörleri
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
T1R2	Tat 1 Reseptör Üyesi 2
T1R3	Tat 1 Reseptör Üyesi 3
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: TTR'lerin Bölümleri	46
Şekil 4.1: Sigara ve Alkol Kullanımına İlişkin Dağılımlar	93
Şekil 4.2: Günlük Tüketilen Öğün Sayılarının Dağılımları	95
Şekil 4.3: Öğün Atlama Durumu Ve Atlanılan Öğüne İlişkin Dağılımlar	95
Şekil 4.4: Vücut Ağırlığı Ölçümlerinin Dağılımları	110
Şekil 4.5: Vücut Ağırlığı Ölçümlerindeki Değişimlerin Dağılımları	110
Şekil 4.6: Enerji Alımlarının Dağılımları	118
Şekil 4.7: Başlangıç Glukoz Ölçümlerinin Dağılımları	126
Şekil 4.8: Başlangıç İnsülin Ölçümlerinin Dağılımları	128
Şekil 4.9: Son Glukoz Ölçümlerinin Dağılımları	133
Şekil 4.10: Son İnsülin Ölçümlerinin Dağılımları	135

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: EFSA, FDA ve JECFA Tarafından Kullanımı Onaylanan Tatlandırıcılar ve ADI Değerleri	14
Tablo 4.1: Demografik Özelliklerin Dağılımları	91
Tablo 4.2: Sigara ve Alkol Kullanımına İlişkin Dağılımlar	92
Tablo 4.3: Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Dağılımlar.....	94
Tablo 4.4: Antropometrik Ölçümlerin Dağılımları	97
Tablo 4.5: Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Dağılımlar	99
Tablo 4.6: OGTT, HbA1c, GLP-1 Düzeylerinin Dağılımları	101
Tablo 4.7: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi	104
Tablo 4.8: Gruplara Göre Sigara ve Alkol Kullanımına İlişkin Değerlendirmeler .	106
Tablo 4.9: Gruplara Göre Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirmesi	108
Tablo 4.10: Gruplara Göre Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirmesi	115
Tablo 4.11: Gruplara Göre Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirmesi	123
Tablo 4.12: Gruplara Göre Başlangıç OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c, GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirmesi	130
Tablo 4.13: Gruplara Göre Son OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c, GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirmesi	137
Tablo 4.14: Gruplara Göre Glukoz Düzeylerinin Değerlendirmesi	141
Tablo 4.15: Gruplara Göre İnsülin Düzeylerinin Değerlendirmesi	145
Tablo 4.16: Gruplara Göre HbA1c, HOMA-IR ve GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirmesi	148

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığım süresince bana yol gösteren ve tezim ile ilgili gerekli araştırmaları yapabilmem için uygun koşulların sağlanmasında destek veren değerli hocam Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Murat BAŞ'a,

Çalışmanın yürütülmesinde gerekli maddi fonun sağlanması amacıyla yazılan TÜBİTAK 1002 projesinde bilimsel bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan ve manevi desteğini esirgemeyen Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Güldal SÜYEN'e,

Veri toplama sürecimde uygun fiziksel koşulların sağlanmasında destek veren Acıbadem Hastanesi Endokrinoloji hekimi Dr. Öğr. Üyesi Özlem MERİÇLİLER'e,

Bu çalışmanın planlanmasından yürütülmesine tüm aşamalarında beni dinleyen ve destekleyen başta Gözde ARITICI ÇOLAK ve Duygu SAĞLAM olmak üzere Acıbadem Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümündeki çalışma arkadaşlarıma ve hocalarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi her konuda desteklerini esirgemeyen, varlıklarıyla her zaman bana güç veren canım aileme ve özellikle bu sürecin her aşamasında yanımda olan ve beni yüreklendiren eşim Abdullah ÖRKÜ'ye,

En önemlisi de zamanını ve emeğini katarak büyük bir özveri ile çalışmanın hayata geçmesini sağlayan katılımcılara teşekkürü bir borç bilirim..

Bu tez, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Başkanlığı tarafından 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında 218S378 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Bu çalışma ile düşük kalorili/kalori içermeyen tatlandırıcıların glukoz toleransı ve inkretin salınımı üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, 2 Nisan ve 9 Mayıs 2019 tarihleri arasında 19-30 yaş arası yetişkin, sağlıklı, beden kütle indeksi (BKİ) normal aralıkta olan (18.5-24.9 kg/m²), normoglisemik ve gönüllü 42 kadın birey ile tamamlanmıştır. Araştırmaya katılan bireyler rastgele 4 eşit gruba (sakarın, sükraloz, aspartam+asesülfam-K, kontrol) bölünerek katılımcılardan 4 hafta süresince her gün bir kez su ve tatlandırıcı karışımını içmeleri istenmiştir. Araştırmaya katılan tüm bireyler tarafından demografik özelliklerinin, genel alışkanlıklarının, beslenme alışkanlıklarının ve fiziksel aktivite düzeylerinin sorgulandığı bir anket formu doldurulmuş ve belirli aralıklarla 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır. Ayrıca araştırmanın başında ve sonunda antropometrik ölçüm ve biyokimyasal analizleri gerçekleştirilmiştir. Bireylere 3 saatlik insülin eşlikli OGTT uygulanmış ve alınan açlık kanlarında HbA1c ve GLP-1 analizi yapılmış ve HOMA-IR hesaplaması yapılmıştır. Çalışma başlangıç ve sonunda yapılan antropometrik ölçümler yönünden grup içi ve gruplar arası fark saptanmamıştır (p>0,05). Bireylerin çalışma süresince besin tüketimlerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlemlenmiştir (p>0,05). Başlangıca göre son ölçümler karşılaştırıldığında bireylerin açlık, birinci, ikinci ve üçüncü saat glukoz ve insülin ölçümlerindeki değişim anlamlı değildir (p>0,05). HbA1c ölçümlerindeki değişimler ve HOMA-IR hesaplamaları bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). GLP-1 düzeyleri değerlendirildiğinde çalışma sonundaki ölçümler bakımından gruplar arası fark bulunmamıştır (p>0,05); ancak sükraloz ve aspartam+asesülfam-K grubundaki GLP-1 ölçümlerindeki düşüşün anlamlı bulunması dikkat çekicidir (p<0,05). Sonuç olarak, 4 haftalık düzenli kullanım ile düşük kalorili/kalori içermeyen tatlandırıcıların glukoz toleransını etkilemediği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Hemoglobin A1c protein, İnkretinler, İnsulin, Oral glukoz toleransı, Tatlandırıcılar

SUMMARY

Determination of the Effects of Aspartame, Saccharin, Sucralose, and Acesulfam-K on Glucose Tolerance. In this study it is aimed to determine the effects of low/no-calorie sweeteners on glucose tolerance and incretin release. The study was conducted between 2nd April and 9th May 2019 on 42 healthy, 19-30 year old, normoglycemic, female volunteers with normal weight and BMI (18.5-24.9 kg/m²). Volunteers were randomly divided into 4 groups (saccharin, sucralose, aspartame+acesulfame-K, control) and asked to drink the water and sweetener mixture once a day for 4 weeks. A questionnaire including demographic characteristics, general habits, nutritional habits and physical activity levels was filled out by all individuals participating in the study, and a 24-hour food recall was obtained from individuals three times at regular intervals. In addition, anthropometric measurements and biochemical analyzes were performed at the beginning and end of the study. 3-hour insulin accompanied OGTT was applied to individuals, and HbA1c and GLP-1 analysis were performed in fasting blood samples and HOMA-IR was calculated from fasting blood glucose and insulin values. Anthropometric measurements made at the beginning and end of the study were not statistically different between groups. Food recalls taken during study period results were similar between groups. At the end of the study the changes in individuals' fasting, first, second and third hour plasma glucose and insulin levels were not significant. There was no statistically significant difference between the groups in terms of changes in HbA1c measurements and HOMA-IR values. There was no statistically significant difference between groups when the GLP-1 levels were evaluated at the end of the study. However, it is noteworthy that the decrease in GLP-1 levels in sucralose and aspartame+acesulfame-K group is significant ($p < 0.05$). In conclusion, it has been determined that low/no-calorie sweeteners do not affect glucose tolerance with regular use during the study period of 4 weeks.

Keywords: Hemoglobin A1c protein, Incretins, Insulin, Oral glucose tolerance, Sweetener

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tatlandırıcılar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Besin değeri yönünden değerlendirildiğinde besin değeri olanlar ve olmayanlar olarak 2 grupta toplanabilirler. Besin değeri olan tatlandırıcılar karbonhidrat içerir ve enerji sağlarlar. Besin değeri olmayan tatlandırıcılar ise genellikle enerji vermemeleri ve kan glukoz düzeylerini etkilememelerine rağmen tatlı tat verirler (1).

Düşük kalorili/kalori içermeyen tatlandırıcıların (LNCS) kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority-EFSA), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü (Food and Agriculture Organization-FAO/World Health Organization-WHO) gibi otorite kuruluşlar tarafından onaylanmıştır ve kullanımları güvenli kabul edilmektedir. Bu kuruluşlar tarafından izin verilen tatlandırıcıların standardize toksisite testleri yapılmış ve günlük alınmasına izin verilen miktar (Acceptable Daily Intake-ADI) belirlenmiştir. Günümüzde birçok yiyecek ve içeceğin içerisinde kullanılmaktadırlar (2-4). Ayrıca Beslenme ve Diyetetik Akademisi, Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA), Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association-AHA), Ulusal Kanseri Enstitüsü, İngiliz Diyetetik Birliği (British Dietetic Association-BDA) gibi farklı birçok otorite kuruluşların rehberlerinde de kalori içermeyen tatlandırıcıların kullanımına yönelik öneriler bulunmaktadır (1, 5-8).

Enerji alımını azaltmak yoluyla ağırlık kaybı/kontrolünü hedefleyen ya da glisemik kontrolü sağlamayı isteyen bireyler tarafından tatlandırıcı kullanımları

giderek artmaktadır (9). Kısa süreli kontrollü çalışmalarda şeker yerine kullanıldığında enerji alımını azalttığı ve ağırlık kaybı/kontrolüne ve glisemik kontrolü sağlamaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (10-13); ancak bazı epidemiyolojik çalışmalarda özellikle düşük kalorili/kalori içermeyen tatlandırıcı (LNCS) içeren içeceklerin tüketimindeki artışla ağırlık artışı, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), metabolik sendrom gibi risklerin artışı ilişkilendirilmektedir (14-18). LNCS'lerin önemli bir kısmının vücut tarafından metabolize edilmemesi bu tatlandırıcıların metabolik olarak 'etkisiz' olduğunu düşündürse de son yıllarda tatlı tat reseptörlerinin sadece ağızda değil beyin, pankreas ve bağırsakta da bulunduğu keşfedilmesi ve bu dokularda da bu reseptörlere bağlanabildiklerinin gösterilmesi üzerine LNCS'lerin kan glukoz kontrolünü etkileyebileceğine yönelik soru işaretleri oluşmasına yol açmıştır (19). Ayrıca, tat reseptörleri ile gösterilen etkileşimlerinin yanı sıra sefalik fazı etkileyebilme, tat tercihlerinde değişiklik yaratabilme ve bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilme olasılıkları da glukoz toleransının bozulmasına neden olabilecek olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır (20-22). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarlılık göstermemekte ve bu çalışmalar içerisinde de insanlar üzerinde yapılan çalışmaların azlığı da dikkat çekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; hem tek başına hem de karışım halindeki düşük kalorili/kalori içermeyen (piyasada birçok ürün içerisinde birkaç tatlandırıcı aynı anda kullanılmaktadır) düzenli tatlandırıcı kullanımının glukoz toleransı ve inkretin salınımı üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir. Ayrıca bu çalışma ile tatlandırıcı kullanımına yönelik önerilerin güncellenmesine ışık tutacak verilerin elde edilmesi, literatüre katkı sağlanması ve ileri çalışmaların yapılmasına temel oluşturması hedeflenmiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda verilen tatlandırıcı dozlarının genellikle günlük tüketim ile örtüşmediği, güvenli dozun üst limitlerinde verildiği ve/veya uygulama süresinin kısa olduğu göze çarpmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde de bu çalışmada kullanılan dozların günlük hayatta tüketilen

miktarlar ile benzerlik taşınması ve 4 haftalık düzenli bir uygulama süresine sahip olması nedeni ile elde edilen sonuçların önemli olacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tatlandırıcıların Tanım ve Sınıflandırması

Tatlı tat veren maddeler tatlandırıcı olarak adlandırılırlar. Tatlandırıcılar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Besin değeri yönünden değerlendirildiğinde besin değeri olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta toplanabilirler. Besin değeri olan tatlandırıcılar karbonhidrat içerir ve enerji sağlarlar. Daha ileri bir sınıflama yapılacak olursa; monosakkaritler veya disakkaritler 4 kkal/g ve şeker alkollerini ortalama 2 kkal/g sağlarlar. Besin değeri olmayan tatlandırıcılar ise enerji vermemeleri ve kan glukoz düzeylerini etkilememelerine rağmen tatlı tat verirler (1).

Sükroza kıyasla tatlılık derecelerine göre sınıflandırıldığında ise; yoğun tatlandırıcılar ve hacimli tatlandırıcılar olarak iki grupta değerlendirilirler. Yoğun tatlandırıcılar, yoğun tatlılıkları nedeniyle küçük miktarda kullanılarak istenen etkiyi sağlarlar. Bu grup, büyük bir kısmının kimyasal yolla elde edildiğini vurgulamak amacıyla 'yapay' tatlandırıcılar olarak da adlandırılabilir. Yoğun tatlandırıcılar genellikle içeceklerde kullanılmaktadır ve az miktarlarda kullanılmaları nedeniyle gıdanın enerji değerine önemli bir katkı sağlamamaktadırlar (23). Literatüre bakıldığında bu grupta yer alan tatlandırıcılar için hemfikir olunan bir başlık bulunmamaktadır; farklı kaynaklarda düşük kalorili tatlandırıcılar (low calorie sweeteners-lcs), kalori içermeyen tatlandırıcılar (no calorie sweeteners-ncs), düşük kalorili/kalori içermeyen tatlandırıcılar (low/no calorie sweeteners-lncs), besleyici değeri olmayan tatlandırıcılar (non-nutritive sweeteners-nns), yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar (high intensity sweeteners-his) başlıkları kullanılmaktadır

(131). Bu tez içerisinde bu gruptaki tatlandırıcıları ifade etmek için, düşük kalorili/kalori içermeyen tatlandırıcılar (LNCS) başlığı kullanılacaktır.

Hacimli tatlandırıcılar sükroza kıyasla daha düşük tatlılık derecesine sahiptirler. Bu grup tatlandırıcılar dolgu maddesi (kıvamı sağlayan veya geliştiren bileşikler) olmaları nedeniyle ‘hacimli’ olarak adlandırılmaktadırlar. Alkolsüz içecekler haricinde çeşitli besinlerde (tatlı, dondurma, reçel, marmelat, kahvaltılık gevrek, sos, vb.) dolgu maddesi ve/veya tatlandırıcı olarak kullanımlarına izin verilmektedir. Şeker alkollerini veya polyoller olarak da adlandırılmaktadırlar. Yoğun tatlandırıcıların aksine, gıdanın enerji içeriğinde önemli bir azalma sağlamamaktadırlar (23).

2.2. LNCS’lerin Kullanımı Hakkındaki Düzenlemeler ve Güvenlik Değerlendirmesi

LNCS’lerin kullanımına izin verilmeden önce, gıda katkı maddelerinin toksikolojik testleri için belirlenmiş olan ilkelere uygun olarak kapsamlı bir risk değerlendirmesinden geçmeleri ve kullanımlarının güvenli olduğunun belirlenmesi gerekmektedir (23). Güvenlikleri *in vitro* ve hayvanlarda ve insanlarda (genellikle sınırlı) yapılan bir dizi *in vivo* çalışmaların değerlendirilmesiyle belirlenir. Bu çalışmalar, önceden belirlenmiş geniş kapsamda çıktılara (DNA’ya olası herhangi bir hasarı içeren) değinmek zorundadır ve veriler kabul edilmeden önce uluslararası kabul görmüş kriterlere uygun olarak değerlendirilmelidir. Elde edilen veriler ise ulusal ve uluslararası çeşitli otorite kuruluşlar tarafından gözden geçirilmektedir (24).

Uluslararası düzeyde yapılan değerlendirme ve düzenlemeler Gıda Katkıları WHO ve FAO ortak uzmanlar komitesi (Joint FAO/WHO Expert Committee on

Food Additives-JECFA) ve Kodeks Alimentarius Komisyonu (Codex Alimentarius Commission-CAC) tarafından gerçekleştirilmektedir (25). Gıda katkı maddelerinin güvenlik değerlendirilmesinin uluslararası kabul görmüş ilkelere uygun olarak yapılması gerekmektedir. Bu doğrultuda JECFA tarafından ilk olarak 1987 yılında güvenlik değerlendirmesine ilişkin rehber yayınlanmıştır; 2009 yılında da bu rehber güncellenmiştir. Bu rehber gıda katkı maddesi olarak kullanılması amaçlanan bir kimyasalın güvenlik değerlendirmesi için gerekli olan veriler hakkında bilgi vermektedir (26).

Avrupa düzeyinde, gıda katkı maddelerinin güvenliğinin belirlenmesindeki bilimsel garantör 1974 yılından 2003 yılına kadar Avrupa Birliği Gıda Bilimsel Komitesi (EU Scientific Committee on Food-SCF) olmuştur. Bu görev EFSA'ya 2003 yılından itibaren devrolmuştur (23). EFSA'nın bilimsel risk değerlendirmesini oluşturulan komite ve paneller gerçekleştirmektedir. LNCS'ler, Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Ögesi Kaynakları Panel'i (Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food-ANS) tarafından değerlendirilmektedir (25). Güvenlik değerlendirmesi için ilk rehber 1980 yılında SCF tarafından oluşturulmuş; 2001 yılında ise bazı geliştirmeler ile yeni bir rehber yayınlanmıştır (23). EFSA, gıda katkı maddelerinin değerlendirmesine ilişkin son rehberini ise ANS tarafından 2012 yılında yayınlamıştır (27).

Amerika Bileşik Devletleri'nde ise LNCS'lerin güvenlik değerlendirmesi 1958 yılından bu yana FDA tarafından yapılmaktadır (1). LNCS'nin bir tatlandırıcı olarak kullanımı, genellikle güvenli kabul edilen (Generally Recognised As Safe-GRAS) sınıfında yer almadığı sürece gıda katkı maddesi olarak düzenlenir. Bir gıda katkı maddesinin kullanımı için piyasaya sunulmadan önce FDA tarafından değerlendirme ve onayının yapılması gerekir. Bir maddenin gıda katkı maddesi olarak onaylanmış olması veya kullanımının GRAS olarak belirlenmesine

bakılmaksızın, uzmanlar; kullanım amaçları doğrultusunda herhangi bir zarar vermeyecek makul bir güvenlik standardına uyduğunu belirlemelidir. Bu güvenlik standardı FDA'nın düzenlemelerinde tanımlanmıştır (2).

2.2.1. Gıda katkı maddeleri için güvenlik değerlendirmesi

Herhangi bir maddenin gıda katkı maddesi olarak düzenleyici amaçlar açısından güvenlik değerlendirmesi için kapsamlı bir veri tabanına gereksinim bulunmaktadır.

Bu veri tabanının içermesi gerekenler:

- Deney hayvanları ve insanlardaki emilim, dağılım ve metabolizma çalışmalarının sonuçları,
- *in vitro* ve *in vivo* toksikolojik testler,
- İdari veriler,
- Özdeşlik, saflık, stabilite ve olası yıkım ürünlerine ilişkin teknik veri,
- Üretim süreci,
- Teknolojik ihtiyaçlar,
- Tüketici değeri,
- Önerilen kullanımları,
- Farklı gıda kategorilerinde kullanım düzeyi,
- Önerilen kullanımdan kaynaklanan tahmini maruziyettir (23).

2.2.2. Toksikolojik testler

Toksikolojik testlerin amacı, önerilen şekilde ve miktarlarda kullanıldığında maddenin, ortalama tüketici veya besin tüketim şekli, fizyolojik veya sağlık durumu

nedeniyle hassas olan bireylerin (örn. çocuk yaş, gebelik veya diyabet) sağlığı için kayda değer bir risk oluşturup oluşturmayacağını belirlemektir (23).

Toksikolojik çalışmalarda aşağıdaki ana alanları değerlendirecek şekilde kademeli bir yaklaşım planlanmaktadır. Bu kademeler;

- Toksikokinetik,
- Genotoksisite,
- Subkronik, kronik toksisite ve karsinojeniteyi içeren toksisite,
- Üreme ve gelişimsel toksisitedir.

Bu alanlardaki toksikolojik çalışmalar *in vitro* ve deney hayvanları kullanılarak *in vivo* ortamda gerçekleştirilir. Deneysel alışmalar (örn. toksikokinetik veriler, diğer toksisite ve nörotoksisite çalışmalarından elde edilen veriler, vb.) ve insan verileri (mevcut ise; epidemiyolojik çalışmalar ve vaka raporları) de değerlendirmeye dahil edilmelidir (27).

2.2.2.1. Toksikolojik çalışmaların dizayn ve uygulanmasında göz önünde bulundurulması gereken konular

Gıda katkı maddeleri konusunda yapılan toksikolojik çalışmaların dizaynında, uygulanmasında ve yorumlanmasında aşağıdaki boyutlar göz önünde bulundurulmalıdır:

- Hayvan ve insan çalışmaları için etik onay ve refah standartları, insan ve bilimsel amaçla kullanılan hayvanların korunmasına yönelik standart ve düzenlemelerle uyumlu olmalıdır.
- Deneysel amaçlarla kullanılan hayvanların refahı ve korunmasına yönelik kanunlar doğrultusunda gereksiz hayvan kullanımından kaçınılmalıdır.
- Gıda katkı maddelerine ilişkin hayvanlarda yapılan toksikokinetik ve toksisite çalışmaları uluslararası kabul edilen test rehberlerine uygun olarak yapılmalıdır. Test metodları Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü'nün Kimyasalların Testine İlişkin yönergeleri ya da Avrupa Parlamentosu'nun Konsey Düzenlemeleri ve Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Konseyi (Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals-REACH)'nin test yöntemleri önerilmektedir.
- Klinik olmayan çalışmalar İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practices-GLP) ilkelerine uygun olarak yürütülmelidir.
- Maddeler normal şartlarda oral yolla verilmelidir. Uygulama şeklinin seçimi insanların hangi formda daha çok tükettikleri ve bunun emilim hızı ve sonrasında sistemik mevcudiyetine etkisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (27).

2.2.3. Gıda katkı maddelerinin risk değerlendirmesi

Gıda katkı maddelerinin risk değerlendirmesi dört basamaktan oluşur:

1) Tehlike tanımlama: Sorgulanan madde ile ilişkili sağlık üzerine istenmeyen etkilerini tanımlar. Bu amaç için insan maruziyetlerine ilişkin deneyimler, hayvan veya *in vitro* deneysel çalışmalardan bilimsel veriye gereksinim vardır.

2) Tehlike karakterizasyonu: Önemli istenmeyen etkilerin tanımlandığı kritik veri setinin seçimini sağlar. Bu veri seti madde için doz-yanıt ilişkisinin oluşturulmasında kullanılır. Veri, maddenin genotoksik olmadığını gösterirse en hassas türde test edilen en hassas çalışmadan “İstenmeyen etkinin görülmediği doz (No observed adverse affect level-NOAEL) belirlenir. ADI; NOAEL’in, insanlar ve deney hayvanları arası tür farklılıkları ve insanlar arası varyasyonları hesaba katan güvenlik faktörüne bölünmesiyle oluşturulur.

3) Maruziyet değerlendirme: Farklı gıda maddelerinde kullanılması amaçlanan bir maddenin seviyelerine ve ilgili gıda maddelerinin söz konusu ülke veya bölgedeki alımının ölçümlerine dayanır. Amaç, toplumda, özel gruplarda ve bireylerde (maksimum/minimum, günlük/zamanla) maddeye maruziyeti (gıda ürünlerinin alımı yoluyla) belirlemektir. Besin tüketimine ilişkin bilgiler; besin tedarik verilerinden, hane halkı anketlerinden, bireysel diyet anketlerinden, toplam diyet çalışmalarından ve/veya biyobelirteçlerden elde edilebilir.

4) Risk karakterizasyonu: Maruziyet değerlendirme ve tehlike karakterizasyonundan elde edilen bilgileri karar verme veya risk yönetiminde kullanılmaya uygun tavsiyelere entegre eder. Sonuçlar, beklenen/mevcut maruz kalmanın, yerleşik ADI'ye göre güvenli olduğu veya maruz kalmada azalmaların ADI'ye uygun olması gerektiği şeklinde olabilir (23, 28).

2.2.4. Tatlandırıcıların güvenliğinin yeniden değerlendirilmesi

Günümüzde, izin verilen gıda katkı maddelerinin güvenliğinin periyodik olarak gözden geçirilmesi için bir hüküm bulunmamaktadır. Ancak, tatlandırıcıların (ve diğer gıda katkı maddelerinin) güvenlik değerlendirmesi; değerlendirme yapıldığı zamanda mevcut olan bilgi ve verilere dayanmaktadır. Literatürde yeni toksisite verileri mevcut hale geldiğinde ulusal ve uluslararası uzman komiteleri bu verileri dikkatle değerlendirmekte ve güvenliklerinin yeniden değerlendirmesini gündeme getirebilmektedir. Elde edilen sonuca bağlı olarak da üç farklı senaryo olasıdır: ADI miktarı aynı kalabilir veya değiştirilebilir ya da tatlandırıcının gıda katkı maddesi olarak kullanımı yasaklanabilmektedir (23).

2.3. EFSA, FDA ve JECFA Tarafından Kullanımı Güvenli Kabul Edilen ve Onaylanan Tatlandırıcılar

EFSA, FDA ve JECFA tarafından kullanımı güvenli kabul edilen ve onaylanan tatlandırıcılar ve ADI düzeylerine ilişkin miktarlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir. JECFA tarafından kullanımı güvenli kabul edilen ve ADI düzeyleri belirlenmiş LNCS'ler; asesülfam-K, advantam, alitam, aspartam, aspartam-asesülfam tuzu, kalsiyum siklamat, kalsiyum sakarin, siklamik asit, neotam, potasyum sakarin, sakarin, sodyum siklamat, sodyum sakarin, sükraloz ve steviol glikozitleri iken taumatin için ADI belirlenmemiştir. FDA tarafından onaylanan 6 LNCS bulunmaktadır; bu tatlandırıcılar sakarin, aspartam, asesülfam K, sükraloz, neotam ve advantamdır. Ayrıca GRAS statüsünde stevya ve Lua Han Guo/keşiş meyvesinin tatlandırıcı olarak kullanımına izin verilmektedir (2). EFSA tarafından Avrupa Birliği kapsamında kullanımına izin verilen tatlandırıcılar ise asesülfam K, aspartam, aspartam-asesülfam tuzu, advantam, siklamat, neohesperidin dihidrokalkon, neotam,

sakarın, sükraloz, stevya ve taumatindir (3). Türkiye’de de Avrupa ülkelerine benzer şekilde, Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği kapsamında tatlandırıcı olarak kullanımına izin verilen katkı maddeleri asesülfam-K, aspartam, siklamat, sakarın, sükraloz, taumatın, neohesperidin DC, steviol glikozitleri, neotam, aspartam-asesülfam tuzudur (29).

Tablo 2.1: EFSA, FDA ve JECFA Tarafından Kullanımı Onaylanan Tatlandırıcılar ve ADI Değerleri

Tatlandırıcı	ADI - JECFA	ADI - FDA	ADI - EFSA	Sükroza Göre Tatlılık Derecesi
Asesülfam K	15 mg/kg	15 mg/kg	9 mg/kg	200
Aspartam	40 mg/kg	50 mg/kg	40 mg/kg	200
Advantam	5 mg/kg	32.8 mg/kg	5 mg/kg	20000
Alitam	1 mg/kg	-	-	
Neotam	2 mg/kg	0.3 mg/kg	2 mg/kg	7000-13000
Neohesperidin DC	-	-	5 mg/kg	1800
Sakarın	5 mg/kg	15 mg/kg	5 mg/kg	200-700
Siklamat	11 mg/kg	-	7 mg/kg	30
Sükraloz	15 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg	600
Stevya	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg	200-400
		(JECFA)		
Taumatın	NA	-	NA	2000-3000

(Kaynak: 2-4)

2.4. LNCS’ler Hakkındaki Düzenlemeler, Özellikleri ve Metabolizması

LNCS’lerin onaylanma süreçleri, kimyasal özellikleri, kullanım alanları, emilim, dağılım, metabolizma ve atımlarına (ADME) ilişkin özellikleri de birbirlerinden farklılık göstermektedir.

2.4.1. Asesülfam K

Clauss ve Jensen (30) tarafından 1967 yılında tesadüfen keşfedilmiştir. Bir organik asit ve potasyumun kombinasyonudur. Asesülfam K, JECFA tarafından ilk olarak 1983 yılında değerlendirilmiş, 1991 yılında da yeniden değerlendirmeye tabi tutulmuştur. İlk değerlendirmede köpeklerden elde edilen toksikolojik verilere dayanarak ADI düzeyi 9 mg/kg olarak belirlenmiş ancak yeniden yapılan çalışmada 2 yıllık sıçan çalışmasının da verileri doğrultusunda izin verilen miktar 15 mg/kg'a çekilmiştir. JECFA raporunda, ADI düzeyinde gerçekleştirilen değişikliğin türler arası farktan kaynaklandığı ve sıçan çalışmasındaki 2 yıllık sürenin köpeklere kıyasla insanlarda daha uzun bir yaşam süresine karşılık gelmesi nedeniyle bu çalışmanın dayanak alındığı açıklanmıştır (30). Asesülfam K için SCF değerlendirmesi ise ilk olarak 1985 yılında gerçekleştirilmiş; ADI düzeyi 9 mg/kg olarak belirlenmiştir. Sonrasında 1991 ve 2000 yıllarında yeniden değerlendirilmesi talep edildiğinde de komite tarafından köpeklerde yapılan çalışmanın daha uygun bulunduğu belirtilerek, ADI düzeyini arttırmak için yeterli bilimsel dayanağın bulunmadığı rapor edilmiştir (31). FDA tarafından yapılan değerlendirmelerde de ilk olarak 1988 yılında gıdalarda ve sofrada tatlandırıcı olarak; 1998'de içeceklerde ve 2003'te genel tatlandırıcı olarak tüm yiyecek ve içeceklerde kullanımı onaylanmıştır. ADI düzeyi de sıçan çalışmasından elde edilen veriler doğrultusunda 15 mg/kg olarak belirlenmiştir (32).

Saf asesülfam-K'un raf ömrü oda sıcaklığında hemen hemen sınırsızdır. Oda sıcaklığında 6 yıldan daha uzun süre tutulan örnekler ışığa maruz kalsın ya da kalmasın yeni üretilen örneklerle kıyaslandığında yapısal bir farklılık saptanmamıştır (33).

Oda sıcaklığında dahi kolaylıkla suda çözünür. Çözünürlüğü 20°C'de yaklaşık 27 g/100 ml su'dur. Bu miktar 100°C'de 130 g/100 ml su'ya çıkmaktadır. Ancak alkoldeki çözünürlüğü daha düşüktür; 20°C'de 100 ml etanolde çözünürlüğü 0.1 g olarak belirlenmiştir (33).

Asesülfam-K'nın tatlı tadı hızlıca algılanmaktadır; diğer tatlandırıcılara (aspartam, alitam) kıyasla tatlı tadın hissedilmesi daha hızlı gerçekleşmektedir. Tatlı tat uzun süre kalıcılık göstermemekte ve gıdanın kendine has tadından daha uzun süreli olmamaktadır. Yüksek konsantrasyonda asesülfam-K içeren sulu çözeltilerde zaman zaman acı tat da tespit edilebilmektedir. Bu durum, sadece tatlılık algısından sorumlu olan T1R3 reseptörünün değil aynı zamanda acılığa aracılık eden TRPV1, hTAS2R43 ve hTAS2R44 reseptörlerinin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Ancak, gıdalarda düşük konsantrasyonlarda kullanılan asesülfam-K ile bu etki önemli düzeyde ortaya çıkmamaktadır (33).

Asesülfam-K, gıdalarda tatlandırıcı olarak tek başına kullanılabilirdiği gibi güçlü sinerjistik tat artışı nedeniyle diğer tatlandırıcılar (aspartam, siklamat veya sükraloz) ile karışım olarak da kullanılabilir. Tatlandırıcıların karışımı, benzer sükröz çözeltilisine kıyasla 300 kata kadar daha tatlı bir tat verebilmektedir. Aynı zamanda, tatlandırıcıların kombine olarak kullanımı; tekrarlanan alımlarda tatlılık yoğunluğunda, eşdeğer bir tatlılık seviyesindeki tek bir tatlandırıcıdan daha az azalma göstermektedir. Üçlü kombinasyonların da ikili kombinasyonlardan bu azalmanın engellenmesinde daha etkili olduğu belirtilmektedir. Bu bulgular, bir tatlı uyarana tekrar tekrar maruz kalındığında yaşanan tatlı tat yoğunluğundaki azalmanın, tatlandırıcıların harmanlanmasıyla azaltılabileceğini göstermektedir (33, 34).

Uzun süre yapısı değişmeden kalabilmesi ve ısıya dayanıklılık, birçok gıda ürününde ve içeceklerde tatlandırıcıların kullanımı için önemli faktörlerdir. Yiyecek ve içeceklerde, pH seviyeleri nötrden asit aralığına değişir ve bazı içeceklerde pH 3.0 veya daha aşığı değerlere düşebilmektedir. Bu geniş pH aralığında, uzun süreli depolamadan sonra bile, tatlı tat yoğunluğunda bir azalma tespit edilmemiştir. Stabilitesi ve ısıya dayanıklılığı nedeniyle asesülfam-K birçok yiyecek ve içekte tercih edilmektedir. Bunlara örnek olarak; sofrada tatlandırıcı, gazlı içecekler, meşrubatlar, aromalı sütler, tatlı, yoğurt, puding, dondurma, kek, reçel, şekerleme, sakız, diyet takviyeleri, diş macunu verilebilir (33).

Asesülfam-K hidrofilik bir organik asit türevidir. Bu nedenle tüketiminden sonra hızla ve tamamen emilerek sistemik dolaşıma katılmaktadır. Emilim sonrası tüm vücut dokularına kan aracılığıyla dağılmaktadır. En yüksek konsantrasyonda görüldüğü organlar, emilim ve boşaltımın gerçekleştiği organlardır (gastrointestinal kanal, mesane ve böbrekler). Ayrıca plasenta aracılığıyla fetüse de geçebilmekte ve fetal dokularda düşük konsantrasyonlarda gözlemlenebilmektedir (35).

İnsan, hayvan ya da *in vitro* çalışmalar asesülfam-K'un insanlarda veya hayvanlarda metabolize olmadığını göstermektedir. Bu nedenle değişmeden vücuttan atılmaktadır. Başlıca atım yolu (%99) idrardır; kalan kısım (%1) ise feçes yoluyla atılmaktadır (35).

Asesülfam-K hızlı emilim ve atıma sahiptir; 1-1,5 saat içerisinde pik düzeye ulaşır, kanda eliminasyonu için yarılanma ömrü ise (vücut ağırlığı kg başına 0,4 mg olarak verildiğinde) 2,5 saat olarak belirlenmiştir (35).

2.4.2. Aspartam

Searle ve Schlatter tarafından 1965 yılında keşfedilmiştir. Aspartam, aspartik asit ve dipeptit fenilalaninin metil esteridir. Güvenlik değerlendirilmesi yönünden, hayvanlarda ve insanlarda en geniş kapsamda test edilen ve en çok çalışılan tatlandırıcıdır (33). JECFA tarafından kapsamlı kimyasal analiz, toksikoloji testleri ve insan klinik çalışmaları sonucunda 1981 yılında, SCF tarafından 1984 yılında kullanımı onaylanmıştır. SCF 1988'de, aspartamın fenilalanin kan ve doku seviyeleri üzerine etkileri ve aspartam tüketimine bağlı davranışsal ve diğer nörotoksik etkiler olasılığı hakkındaki yeni verileri değerlendirmiştir. Raporunda ADI düzeylerinde bir değişiklik gerekmediği belirtilmiştir. SCF 1997'de, aspartam ile ABD'deki beyin tümörleri insidansındaki artış arasında bir bağlantı olduğunu iddia eden bir raporu incelemiştir. 2002 yılında, aspartam hakkındaki tüm orijinal ve daha yeni verilerin bir incelemesini gerçekleştirmiş ve daha önceki risk değerlendirmesinin sonucunu veya daha önce belirlenmiş ADI'yi gözden geçirmenin gerekmediğine karar vermiştir (23). Son olarak, AB'nin 2011'deki talebi üzerine EFSA aspartamın güvenliğini yeniden değerlendirmiştir. O dönem yayınlanan iki çalışmadan elde edilen sonuçlar bu talebin gündeme gelmesinde önemli rol oynamıştır. Halldorsson ve ark. (36) tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada LNCS'li içeceklerin preterm doğum riskini arttırdığı; Soffritti ve ark. (37)'nin yaptığı çalışmada da erkek farelerde aspartama maruziyetin karaciğer ve akciğer kanseri riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (36, 37). EFSA ANS Paneli, bu çalışmaları değerlendirdiğinde Halldorsson ve ark.'nin yaptığı çalışmada neden-sonuç ilişkisi bulunmadığı ve diğer karıştırıcı diyetel faktörlerin de değerlendirilmesi gerektiği; Soffritti ve ark.'nin çalışmasında da kullanılan fare türünde bu kanser insidansının yüksek olduğu ve kullanılan yöntemlerin uluslararası kabul edilen toksikolojik test rehberine uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalara ek olarak konuya ilişkin diğer çalışmaların da sistematik değerlendirmesinden sonra EFSA raporunda belirlenen ADI düzeyinin değişmesine gereksinim olmadığını belirtmiştir (38). JECFA ve EFSA tarafından belirlenen ADI düzeyi 40 mg/kg olarak rapor edilmiştir. FDA tarafından da aspartama ilişkin yapılan değerlendirmeler sonucunda 1981 yılında

belirli gıdalarda, 1983'te içeceklerde ve 1996'da genel tatlandırıcı olarak tüm yiyecek ve içeceklerde kullanımı onaylanmıştır. ADI düzeyi de 50 mg/kg olarak belirtilmiştir (32).

Aspartam, katı formda ve ortam sıcaklığında oldukça iyi bir dayanıklılığa sahiptir (5 yıldan daha fazla). Dayanıklılığı artan sıcaklık ve nem ile beraber azalmaktadır. Sıvı ortamlarda da dayanıklılığı daha düşüktür; pH, sıcaklık ve zamana bağlı olarak değişmektedir. pH 3-5 aralığı dayanıklılığın en iyi olduğu aralıktır (34).

Aspartamın suda çözünürlüğü 25°C'de (pH 6-7) yaklaşık %1'dir. Sıcaklık ve/veya asitliğin artırılmasıyla bu oran artırılabilir. En düşük çözünürlük izoelektrik noktası olan pH 5.4'te görülmektedir (34). Alkolde eser miktarda çözünürlüğe sahiptir, yağda ise çözünürlük göstermemektedir (33).

Aspartamın tadı temiz ve şeker gibi tatlı olarak tanımlanır; diğer bazı yüksek yoğunluklu tatlandırıcılarda sıklıkla görülen acı veya metalik bir tada sahip değildir (33). Aspartam için tatlılık profili sukroz ile benzerdir - başlangıç zamanı sukrozdan çok az daha uzundur ve bazı uygulamalarda biraz daha yavaş kaybolmaktadır. Bunun istenmediği durumlarda, diğer yoğun tatlandırıcılar, şekerler veya içeriklerle karıştırarak modifiye edilebilmektedir. Aspartam, hacimli ve diğer LNCS'ler ile sinerjiktir ve sinerji seviyeleri konsantrasyon ve karışım bileşenlerine bağlıdır. Glikoz, sukroz, fruktoz, polioller, sakarin, siklamat, asesülfam K ve stevia ile sinerji rapor edilmiştir. Aspartam, sıklıkla asesülfam K veya sakarin ile karıştırılmaktadır. Bu durumda, tatlılık yoğunluğu sinerjik olarak rapor edilmiştir (%30'a kadar). Bu karışımlarda eşit derecede önemli olan diğer konu da, aspartamın asesülfam K ve sakarinin acı ve metalik yan tatları üzerindeki tat değiştirici etkileridir (34).

Aspartam enerji içeriği yönünden 4 kcal/g sağlamaktadır. Ancak tatlılık derecesi sükroza göre yaklaşık 200 kat daha fazla olduğu için istenen tatlılığın sağlanmasında kullanılan miktarlar çok daha az olmaktadır. Bu nedenle sağladığı enerji önemsiz kabul edilmektedir (1). Aspartamın çok geniş bir yiyecek-içecek grubunda kullanımına izin verilmektedir. Bunlara örnek olarak; sofrata tatlandırıcısı, tatlı, yoğurt, dondurma, marmelat, meşrubat, hardal ve soslar verilebilir (23).

Aspartam, yiyecek ve içecekler yoluyla alındıktan sonra hızla üç temel bileşeni olan fenilalanin, aspartik asit ve metanole sindirilmektedir. Yıkımı gastrointestinal kanalda esteraz ve peptidazlar aracılığıyla gerçekleşmekte, parçalanmadan kana geçebilen aspartam molekülü bulunmamaktadır. Aspartamın sindirilmesiyle oluşan üç bileşenin %50'si fenilalanin, %40'ı aspartik asit ve %10'u metanoldür. Aspartamın metabolizmasını araştıran hem hayvan hem de insan çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde; fenilalanin, aspartat ve metil kısımlarının etiketlenmesinin ardından radyoaktivite tespitinin duyarlılığına dayanarak, bağırsakta aspartat, fenilalanin ve metanole tamamen hidrolize edildiği ve bu metabolitlerin emilerek normal endojen metabolik yollara girdiği sonucuna varılmıştır (38). Bu üç bileşen yiyeceklerden alınan doğal formu ile aynıdır ve diyetle alım miktarlarının oldukça altındadır. Örneğin; domates suyundaki metanol miktarı aspartamli diyet içecekteki metanol miktarından 6 kat daha fazladır, 100 g tavuktaki fenilalanin ve aspartat miktarları diyet içeceğe kıyasla sırasıyla 12,5 ve 40 kat daha fazladır (39).

Aspartam sindirim sisteminde tamamen metabolize olduğundan, güvenlik değerlendirmesi yapılırken sindirim ürünlerinin de metabolizması incelenmektedir. Aspartamın sindiriminden gelen metanol, portal dolaşıma katılır ve katalaz peroksidaz (kemirgenlerde) veya alkol dehidrogenaz (primat ve insanlarda) ile hızla formaldehite metabolize olmaktadır. Yarılanma ömrü 1-2 dakika olan formaldehit, formaldehit dehidrogenaz ile formik aside okside olmaktadır. Formik asit, doğrudan

idrar yoluyla veya karbondioksite metabolize olarak nefes yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (35). Hızlı ve yüksek miktarda alınan metanolün, metanol toksisitesine yol açması, aspartamdan gelen metanolün araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bunun değerlendirilmesi için bakıldığında, kan metanol düzeyleri ve toksisitenin derecesi arasında belirgin bir korelasyon eksikliği bulunmaktadır; bu da metanolün kendisinin toksik bir madde olmadığını göstermektedir. Metanole maruz kalma ile semptomların başlangıcı arasında latent bir dönemin varlığı, bu latent dönem boyunca toksik bir metabolitin biriktiğini göstermektedir. Metanolün hızlıca formaldehite dönüşmesi nedeniyle formaldehit ve toksisite arasındaki ilişkiye bakıldığında formaldehit birikiminin de gerçekleşmediği görülmüştür. Formaldehit oluşumu sonrası da hızla formata metabolize olmaktadır. İnsanlarda ve maymunlarda yapılan çalışmalarda, metanol zehirlenmesinde metabolik asidoz oluşumundan format birikiminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (39). Ancak yapılan çalışmalarda aspartam içeren ürünlerin tüketimi sonrasında – yüksek dozlarda ve kronik tüketim ile bile– kan format düzeylerinin değişmediği rapor edilmiştir (40). Aspartamdan gelen metanol diyetel alımla karşılaştırıldığında meyve, sebze ve meyve sularından gelen metanolden daha azdır. Metanol, besinlerde hem serbest formda bulunur hem de pektin gibi diğer doğal besin bileşenlerinden ve meyve, meyve suyu, sebze, kahve gibi yiyecek ve içeceklerin sindirimden oluşmaktadır (35). Örneğin meyve sularındaki ortalama metanol içeriği 140 mg/L'dir, yani 200 ml bir meyve suyu tüketimi 28 mg metanol alımına yol açmaktadır. EFSA'nın aspartamın güvenliğinin yeniden değerlendirmesine yönelik raporunda da besin alımları geniş kapsamda değerlendirildiğinde yüksek aspartam alımlarında bile diyetle gelen metanolün günlük toplam metanol maruziyetinin %10'undan daha az olduğu belirtilmiştir (38). FDA tarafından metanol için belirlenen güvenli düzey 7.1-8.4 mg/kg/gün'dür. Bu miktar aspartam tüketimi 90. percentilde olan bireylerin alımından bile 25 kat daha fazladır (35).

Aspartamın diğer iki sindirim ürünü, amino asit yapıdaki aspartik asit ve fenilalanindir. Aspartat, enterositlerde transaminasyon yoluyla oksaloasetata

çevrilmekte, ardından portal dolaşıma katılıp serbest amino asit havuzuna girmektedir (40). Oksaloasetat ve aspartat birbirlerine dönüştürülerek, üre döngüsü ve glukoneogeneze katılabilmektedirler. Aspartat aynı zamanda diğer amino asitlerin (metiyonin, treonin, izolösin, lizin) oluşturulmasında da kullanılabilen ve N-metil-D-aspartat reseptörlerini uyararak bir nörotransmitter olarak rol yapmaktadır. Aspartat eksitator bir amino asittir ve eksitator amino asitlerin, aşırı düzeyde glutamat ve L-aspartat maruziyeti sonucu glutamat reseptörlerini eksprese eden sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasıyla nörodejenerasyona neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle nöronal dejenerasyonun önlenmesi için merkezi sinir sisteminde ekstarsellüler L-aspartat ve glutamat konsantrasyonunun kontrol edilmesi gerekmektedir. Oral yoldan verilen L-aspartat hızlı bir şekilde metabolize edilse ve aspartam üzerinde kinetik çalışmalar, plazma L-aspartat seviyelerinin bolus veya tekrarlanan aspartam uygulamasını sonrasında önemli ölçüde değişmediğini gösterse de; bazı araştırmacılar, aspartam kaynaklı L-aspartatın, özellikle monosodyum glutamat (MSG) içeren yiyeceklerle tüketildiğinde, L-aspartat ve L-glutamatın plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olarak fokal nöronal risk oluşturabileceğini iddia etmektedirler (38).

Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları, hızlı metabolize olması ve aspartatın protein sentezine katılması nedeniyle insanlarda aspartam ürünlerinin tüketilmesiyle kan aspartat seviyelerinin yükseltilmesinin mümkün olmadığını göstermiştir (39). Buna ek olarak, EFSA aspartamın yeniden değerlendirmesini yaptığı son raporunda da aspartamdan oluşan aspartik asidin, mevcut maruz kalma tahminlerinde veya önerilen ADI düzeylerinde (40 mg/kg/gün) güvenlik kaygısı taşımadığı sonucuna varmıştır (38).

Aspartamın sindiriminden ortaya çıkan fenilalanin, gastrointestinal kanalda mukozal hücreler tarafından emilerek portal dolaşıma katılır ve karaciğere gider. Karaciğerde fenilalanin hidroksilaz ile kısmi olarak tirozine çevrilir. Dolaşıma

katılan fenilalanin normal büyüme ve gelişme için kullanılır. Ayrıca tirozine çevrilerek dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi nörotransmitterlerin yapısına katılır. Tirozine çevrilerek nörotransmitter yapımında rol alır. Vücudun gereksiniminin üzerinde aşırı alımda fazlası idrar yoluyla atılır (35). Fenilketonüri (PKU) gibi genetik bozuluklarda veya fenilalanin metabolizması bozuk olan bireylerde olduğu gibi fenilalanin vücutta birikip, aşırı yüksek konsantrasyonlara ulaşırsa nörolojik problemler ortaya çıkabilir (40). Bunun için öne sürülen hipotez, kan-beyin bariyeri boyunca taşınma için rekabet eden diğer büyük nötral amino asitleri (large neutral amino acids-LNAA, örn. tirozin, triptofan, valin, lösin, izolösin, metiyonin, histidin) olmayan bir fenilalanin kaynağı olan aspartamın, fenilalaninin diğer LNAA'lara oranını arttıracığı ve fenilalaninin diğer büyük nötr amino asitlere serum oranını (Phe/LNAA) arttırarak seçici olarak beyin fenilalanin konsantrasyonlarını arttıracığıdır. Beyine artan fenilalanin girişi ile birlikte, tirozin ve triptofan girişinin azalmasının, beyin nörotransmitter konsantrasyonlarında bozulmalara yol açabileceği ileri sürülmüştür (39). Birçok çalışma, hem sağlıklı bireylerde hem de fenilketonüri bireylerde olası nörolojik etkilerinin yanı sıra aspartamdan gelen fenilalanin düzeylerini araştırmaktadır. Buna göre elde edilen sonuçlar aspartam alımının 90. persentilinde yer alan genel nüfusun postprandiyal plazma fenilalanin düzeylerinin normal aralıkta olduğunu ve olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkili olan düzeylerin çok altında bulunduğunu göstermektedir (35). EFSA aspartamın yeniden değerlendirmesini yaptığı son raporunda da panel, mevcut ADI düzeyi veya altındaki maruziyetlerin, PKU homozigot bireyler dışındaki bireylerde üreme ve gelişimsel toksisite için güvenlik kaygısı taşımadığı sonucuna varmıştır. Panel, mevcut aspartam değerlendirmesinden, güncel ADI düzeyinin (40 mg/kg/gün) güvenlik kaygısı taşımadığına karar vermiş; bu nedenle de aspartam için belirlenen ADI düzeyinin düzenlenmesine gereksinim olmadığını belirtmiştir (38).

Aspartam konusunda tartışılan bir başka ürün de işleme ve depolama sırasında oluşan, aspartamın parçalanma ürünlerinden biri olan diketopiperazindir (DKP). DKP, özellikle sıvı ortamlarda, aşırı pH ve sıcaklık koşulları altında zamanla

oluşmaktadır (39). DKP, vücutta metabolize edilmemektedir ve bağırsaklardan emilimi çok düşüktür. Temel olarak değişmeden dışkı ile atılmaktadır. JECFA ve EFSA tarafından DKP için belirlenen ADI düzeyi 7,5 mg/kg/gün'dür. Ayrıca, EFSA'nın aspartamın yeniden değerlendirmesini yaptığı son raporunda DKP maruziyetinin belirlenen ADI düzeyinin çok altında olduğunu belirtmektedir (38). DKP için FDA tarafından belirlenen ADI düzeyi ise 30 mg/kg/gün'dür. FDA, JECFA tarafından elde edilen sonuçların yaşlı sıçanlarda rastlantısal olarak elde edildiğini belirtmiş, aynı zamanda JECFA'nın değerlendirme raporunun yayınlanmasından sonra elde edilen ilave verileri de değerlendirmeye almıştır. ADI düzeyleri arasındaki farklılığın bundan kaynaklandığı belirtilmektedir (39).

2.4.3. Advantam

Advantam, Ajinomoto tarafından geliştirilen yeni ultra yüksek etkili bir tatlandırıcı ve lezzet arttırıcıdır. Aspartik asit, fenilalanin ve vanilin içeren bir dipeptid tatlandırıcı olan aspartamdan türetilmiştir (33). JECFA tarafından güvenliği değerlendirilerek 2013 yılında onaylanmış ve ADI düzeyi 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (41). Hemen ardından EFSA tarafından da değerlendirmeye alınan advantam ve metabolitinin, metabolizması ve toksikokinetiği farelerde, sıçanlarda, tavşanlarda, köpeklerde ve insanlarda incelenmiştir. 2013 yılında kullanımı onaylanarak, ADI düzeyi 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (42). Advantamın güvenliğinin belirlenmesinde FDA, bağışıklık sistemi, üreme ve gelişim sistemleri ve sinir sistemi üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere olası toksik etkileri tanımlamak için tasarlanan 37 hayvan ve insan çalışmasından elde edilen verileri gözden geçirmiştir. Besinlerde (et ve tavuk hariç), genel amaçlı tatlandırıcı ve lezzet arttırıcı olarak kullanımı 2014 yılında onaylamıştır. FDA tarafından belirlenen ADI düzeyi ise 32.8 mg/kg/gün'dür (43).

Advantamın stabilitesi, pH, nem ve sıcaklığa bağlıdır. Sofrada veya toz haldeki meşrubatlar gibi kuru uygulamalarda oldukça kararlıdır ve normal saklama ve taşıma koşullarında işlevselliğini korumaktadır. Sulu ortamlarda ise stabilitesi, daha yüksek ve nötr pH'ta ve daha yüksek sıcaklık koşullarında (örneğin pişirme ve diğer uzun süreli ısıtma işlemleri) daha yüksek olmakla birlikte aspartam ile benzerdir (33). 25°C ve %60 nem koşullarında, 20 haftanın sonunda advantamın %60'ı ortamda kalır. Çözünürlük, çok yüksek tatlılık derecesi nedeniyle 30 dakika içinde 25°C'de 0.009 g/dL olarak belirlenmiştir (34).

Tatlandırma potansiyelini değerlendiren çalışmalar, advantamın sukrozdan yaklaşık 37.000 kat daha tatlı olduğunu göstermiştir (42). Diğer tatlandırıcılarda olduğu gibi, advantamın gerçek tatlılık potansiyeli, kullanıldığı matrisin yanı sıra konsantrasyonuna da bağlıdır. Advantamın, %3-14 sükröz eşdeğeri miktarında kullanıldığında sükrözün 7000-47.000 katı tatlılık derecesine sahip olduğu ve aspartamın tatlılığının 70-120 katının bir değere sahip olduğu rapor edilmiştir (34). Advantam, tat değişikliği yaratmaması nedeniyle besinlerin formülasyonunda bir kısım karbonhidrat (sofra şekeri, yüksek fruktozlu mısır şurubu, vb.) ile yer değiştirebilmesine olanak vermektedir. Kola, meşrubat gibi çeşitli içecek formülasyonları üzerine uzman panelleriyle yapılan araştırmalar, formülasyona bağlı olarak, advantamın kullanılan tatlandırıcısının %40'ına kadar besinin tadında bir değişikliğe neden olmadan kullanılabilceği belirlenmiştir (33).

Metabolizma/farmakokinetik çalışmaları, advantamın hızlı bir şekilde ancak sadece sınırlı bir ölçüde (%4-23 aralığında) emildiğini göstermektedir. Elde edilen veriler, emilimin temel olarak gastrointestinal kanalda ana bileşiğin hidrolizinden oluşan ANS9801-asidi (advantamın ester bağı olmayan formu) formunda olduğunu göstermektedir. Tüm türlerde advantam, bağırsakta ve/veya plazmada hızla ANS9801-aside dönüştürülmektedir. Simüle edilmiş mide ve bağırsak sıvılarıyla

yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, bu dönüşümün çoğunluğunun, emilimden önce gastrointestinal kanalda meydana geldiği görülmektedir. ANS9801-asit genellikle köpekler hariç, bütün türlerin plazma, idrar ve dışkılarında bulunan temel metabolittir. ANS9801-asidi, N- (3- (3-hidroksi-4-metoksifenil)) -propil-L-aspartik asidi oluşturmak üzere hidrolize edilebilir; bu bileşik HF-1 olarak da adlandırılmaktadır. HF-1, daha ileri bir parçalanma ile HU-1 olarak adlandırılan 3- (3-hidroksi-4-metoksifenil)-1-profilamin metabolitini oluşturabilir. Oral alımı takiben advantamın (en çok metabolitleri formunda) temel atım yolu dışkıdır (insanlarda %89), idrar yolu ile atımı (%6.2) minör bir yoldur (42, 44). Toksikoloji çalışmalarında kullanılan iki türde de advantamın insanlarda ortaya çıkan metabolitleri bulunmaktadır. Bu nedenle, sıçan ve köpeklerde yürütülen güvenlik çalışmaları ve bu türlerin insan güvenliğini sağlamaya uygunluğu desteklenmektedir (44).

2.4.4. Alitam

Alitam, L-aspartik asit ve D-alanin amino asitlerinden, yeni bir C-terminal amid kısmı ile oluşturulmaktadır. Alitamın çok yüksek tatlılık gücünün altında yatan sebep bu yeni amidin kullanılmasıdır (33). Alitam, JECFA tarafından 1995 yılında değerlendirilmiş ve raporu yazılmış ancak karsinojenitesine ilişkin çalışmaların yetersiz bulunması nedeniyle ADI değeri belirlenmemiştir. Veriler 1996 yılında yapılan toplantısında yeniden değerlendirildiğinde alitamın karsinojenik olmadığı sonucuna varılmış ve ADI değeri 1 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (45). Alitam, EFSA ve FDA tarafından henüz onay almamıştır.

Asit pH'ta (2-4), alitam çözeltisinin yarı ömrü aspartama kıyasla iki kat daha fazladır. pH arttıkça, stabilitesi büyük ölçüde artmaktadır. Özellikle nötr pH

aralığında (5-8) alitam, oda sıcaklığında 1 yıldan fazla bir süre boyunca tamamen stabildir. Alitam, sert ve yumuşak şekerlerde, ısıyla pastörize edilmiş yiyeceklerde ve fırınlanmış tatlı gibi yüksek sıcaklıklarda işlenen nötr pH'lı yiyeceklerde kullanım için yeterince stabildir (33).

Alitamın suda çözünürlüğü oldukça yüksektir. Aynı zamanda diğer polar çözücülerde de iyi bir çözünürlüğe sahiptir. Molekülün polar yapısı nedeniyle lipofilik çözücülerde çözünmemektedir. Sulu çözeltilerde, çözünürlüğü sıcaklık ve pH ile birlikte artmaktadır (33).

Alitam, sü kroza kıyasla 2000 kat daha tatlıdır. Tatlılığı, sü kroz benzeri yüksek kalitededir ve genellikle diğer tatlandırıcıların tipik özelliği olan acı veya metalik tatlar eşlik etmemektedir. Alitamın tatlılığı ağızda hızla gelişmekte ve aspartaminkine benzer bir şekilde hafifçe kalmaktadır (33).

Alitam, gastrointestinal (GI) kanalda kolayca emilir ve daha sonra hızlı bir şekilde metabolize edilir ve vücuttan atılır. Aspartik asit ve alanin amid olmak üzere iki ana bileşeni vardır. Aspartik asit bileşeni normal olarak metabolize edilir ve alanin amid, minimum metabolik değişikliklerle vücuttan geçer. İnsanlarda D-alanin tetrametilietan amidin glukoronik türevi majör idrar metabolitidir. Oral dozun çoğu (%77-96) idrarda metabolitlerin bir karışımı olarak atılır. Kalan kısım (%7-22) dışkıda, özellikle değişmemiş alitam olarak atılır (46). Molekülün aspartik asit kısmı normal amino asit metabolizmasına tabi olduğundan, alitam kısmen enerji sağlar. Gram başına maksimum 1,4 kkal'lik katkının diyetle alınan miktarlarda önemsiz olduğu belirtilmektedir (33).

2.4.5. Neotam

Neotam, dipeptit fenilalanin ve aspartik asitin bir türevidir. Aspartamın bir türevidir olarak üretilmiştir. Fransız bilim adamları Claude Nofre ve Jean-Marie Tinti tarafından keşfedilmiştir (33). JECFA tarafından 2003 yılında yapılan değerlendirmenin sonucunda mevcut çalışmalara dayanarak, neotamın insanlar dahil olmak üzere bir çok türde düşük toksisiteye sahip bir madde olduğuna karar verilmiştir. Uygun koşullarda yapılan çalışmalar, neotamın kanserojen, mutajenik, teratojenik olmadığını veya herhangi bir üreme/gelişme toksisitesi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Gözlemlenen tek tutarlı olumsuz etkinin, neotam ile beslenen 13 haftalık ve 1 yıllık köpeklerde yapılan çalışmaların sonucunda alkalen fosfataz aktivitesindeki artış olduğu belirlenmiştir. Alkalen fosfatazdaki artışın ılımlı, geri dönüşümlü olduğu ve diğer karaciğer toksisitesi kanıtlarının eşlik etmediği belirtilse de; gözlenen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı ve tekrarlanabilir nitelikte olması nedeniyle köpekler en hassas tür olarak belirlenmiştir. Buna bağlı olarak da ADI düzeyi JECFA tarafından 2 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (47). EFSA tarafından 2007 yılında yayınlanan raporun sonucunda da; stabilite, parçalanma ürünleri ve toksikoloji hakkındaki tüm verileri göz önüne aldıktan sonra, neotamın tatlandırıcı ve lezzet arttırıcı olarak önerilen kullanımlarda güvenlik kaygısı taşımadığı sonucuna varılmış ve ADI düzeyi 2 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (48). FDA tarafından da 2002 yılında genel tatlandırıcı olarak tüm yiyecek ve içeceklerde kullanımı onaylanmıştır (43).

Neotamın kuru stabilitesi iyidir ve 5 yıldan fazla dayanıklılık göstermektedir. Kuru koşullarda, ana parçalanma ürünü esterleşmemiş neotamdır. Neotam, birçok üründe aspartam ile benzer stabiliteye sahiptir ve nötr pH koşullarında daha stabildir. Zaman içindeki stabilite, üç ana değişkene bağlıdır: pH, sıcaklık ve nem. Sıcaklık arttıkça stabilite azalmaktadır. pH stabilitesi, aspartama benzer bir çan şeklindeki eğriyi takip eder ve maksimum stabilite için optimum pH 4.5.'dir. Neotam kullanılan

alkolsüz içeceklerde stabilite, aspartam içeceklerine benzer Şekilde ayarlanmalıdır. Parçalanması, mümkün olan stabilite için optimum pH (pH 4.5)'a en yakın formülasyon ve düşük bir sıcaklık muhafaza edilerek en aza indirilebilir. Bir gösterge olarak, pH 3.2 ve 20°C' deki bir deneme formülasyonunda, 8 haftanın sonunda %89 neotam kalmıŐtır (34).

Neotamın suda ve bazı zclerde (etanol) znrlğ aspartamdan daha fazladır. 25°C' de suda znrlğ %1.3'tür ve artan sıcaklıkla znrlk artmaktadır (34).

Neotam, kayda değer bir acı, metalik veya başka tatları olmayan, Őekere benzer temiz ve tatlı bir tada sahiptir. Neotamın tatlılık derecesi sükroza kıyasla 7000-13000 kat daha fazladır. Neotam, bir tatlandırıcı olarak tek başına ya da yiyecek ve içeceklerde diğer tatlandırıcılarla harmanlanabilir. Neotamın alkolsüz içecekler, meşrubatlar, kekler, yoğurt, sakız ve sıcak kahve ve buzlu ayda masa üstü tatlandırıcı olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Neotamın tatlılık derecesi sükroza kıyasla 7000-13000 kat daha fazladır (33).

Test edilen tüm türlerde alınan neotamın en az %30'u hızla emilmektedir. Ana metabolik yol, test edilen tüm türlerde neotam dozunun yaklaşık %80'ini oluŐturan NC-00751'e spesifik olmayan esterazlar ile de-esterifikasyondur. Neotam ve NC-00751'in pik plazma konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık 0,5 saat ve 1 saat içinde gözlenmektedir. Neotam insanlarda %98'i aŐan oranda idrar ve dışkı ile 72 saat içinde vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Radyoaktivitenin çoğunluğu, tüm türlerde dışkıda görülmektedir. DıŐkıdaki ana bileşen ise NC-00751 formundadır (48).

2.4.6. Neohesperidin DC

Neohesperidin dihidrokalkonun (neohesperidin DC) tatlı tadı, 1963 yılında Horowitz ve Gentili tarafından sitrus fenolik glikozidlerde yapı ve acı tat arasındaki ilişkiler incelenirken keşfedilmiştir. Acı flavanonun hidrojensasyonu sonucunda oluşan ürün sürpriz bir şekilde yoğun bir tatlılık vermesiyle neohesperidin DC ortaya çıkmıştır (33). SCF tarafından ilk kez 1984 yılında değerlendirilmiş ve komite toksikolojik açıdan verilerin yetersiz olması nedeni ile kabul edilmemiştir; 1988'de yeniden değerlendirildiğinde, kullanımı onaylanmış ve ADI düzeyi 5 mg/kg olarak belirlenmiştir (49). JECFA ve FDA tarafından ise neohesperidin DC kullanımı onaylanmış bir tatlandırıcı değildir.

Neohesperidin DC üzerindeki stabilite çalışmaları, ürünün oda sıcaklığında üç yıl boyunca herhangi bir ayrışma belirtisi olmadan saklanabileceğini göstermiştir. Sulu çözeltilerde ise çeşitli pH ve sıcaklıklarda stabilitesi araştırılmıştır. Oda sıcaklığında sulu çözeltilerde, pH 2'nin altına düşmediği sürece serbest şekerlere ve aglikona hidrolize karşı oldukça dirençlidir. Neohesperidin DC'nin parçalanması, 1-7 arasındaki pH değerlerinde ve 30-60°C arasındaki sıcaklıklarda 140 güne kadar incelenmiştir. Optimum pH 4 olarak belirlenmiş olmasına rağmen yarı ömür değerleri pH 2-6 aralığında bir stabilite problemi beklenmediğini göstermektedir (33).

Neohesperidin DC'nin oda sıcaklığında distile sudaki çözünürlüğü düşüktür (0.4-0.5 g/l), sıcak suda (80°C) serbestçe çözünür. Sükroza kıyasla tatlılık derecesi 1800 olarak belirlenmiştir (33).

Alınan neohesperidin DC'nin önemli ölçüde vücutta emilimi gerçekleşmemektedir. Bu nedenle bağırsak florası tarafından metabolize edilmektedir (23).

2.4.7. Sakarin

Sakarin, yiyecek ve içeceklerde kullanımına izin verilen en eski kalori içermeyen tatlandırıcıdır. Ira Remsen ve Constantine Fahlberg tarafından 1878 yılında keşfedilmiştir (1). JECFA tarafından on birinci, on sekizinci, yirmi birinci, yirmi dördüncü, yirmi altıncı ve yirmi sekizinci toplantılarında değerlendirilmiştir. Yirmi birinci toplantısında komite daha koşulsuz olarak 5 mg/kg olarak belirlediği ADI düzeyini geçici olarak 2,5 mg/kg'a çekmiştir. Bu karar aşırı ve uzun süre sakarin verilen hayvan çalışmalarında gösterilen karsinogenik tehlikeye bağlı olarak alınmıştır. Yirmi dört ve yirmi sekizinci toplantılarda da değerlendirmeye alınan sakarin için devam eden çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerekçesiyle geçici ADI düzeyi (2,5 mg/kg) devam ettirilmiştir. Son olarak 1993 yılında yapılan toplantıda elde edilen verilerin de değerlendirmesiyle ADI düzeyi yeniden 5 mg/kg düzeyine çıkarılmıştır. 2 nesil süren bir çalışma, diyetle yüksek sodyum sakarin konsantrasyonunun mesane tümörlerinde bir artışa neden olduğunu bildirirse de bu artışın türe özgü olduğu, diğer türlerle yapılan çalışmalarda böyle bir etkinin görülmediği; aynı zamanda epidemiyolojik çalışmalarda da böyle bir etkiye rastlanmadığı rapor edilmiştir (50). SCF tarafından ise ilk kez 1977 yılında değerlendirilen sakarin ve sodyum, potasyum ve kalsiyum tuzları için geçici ADI düzeyi 2,5 mg/kg olarak belirlenmiştir. SCF, 1984'te sakarini tekrar gözden geçirmiş ve erkek sıçanlarda mesane tümörleri ile ilişkili mekanizmaların açıklığa kavuşana kadar geçici ADI düzeyini sürdürmeye karar vermiştir. Yeni verilerin 1995 yılında değerlendirilmesiyle ADI düzeyi 5 mg/kg olarak belirlenmiştir (23). FDA tarafından ise sakarin ilk olarak GRAS listesine alınmış, mesane kanseri ile ilişkili verilerin ortaya çıkması ile birlikte 1977 yılında kullanımını yasaklamıştır. Ardından Ulusal

Bilimler Akademisi'nden sakarinin güvenilirliğine ilişkin bir çalışma yürütülmesi istenmiş, bu çalışma sonucunda da sıçanlarda mesane tümörlerine neden olan mekanizmanın insanlarla ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Bunun üzerine 2000 yılında 'insan karsinojenleri' listesinden çıkarılmış ve kullanımına yeniden izin verilmiştir. Belirlenen ADI düzeyi 15 mg/kg olarak belirtilmiştir (43).

Sakarin ve tuzları, kuru formda çok stabil bir yapıya, sulu çözeltilerde ise geniş bir pH aralığında yüksek stabiliteye sahiptir. Sakarin ayrıca normalde gıda endüstrisinde kullanılan geniş bir sıcaklık aralığında stabilitesini korumaktadır (33).

Sakarinin geniş kullanım alanlarına sahip olan üç farklı formu vardır; sodyum sakarin (ayrıca çözüner sakarin olarak da bilinir), kalsiyum sakarin ve sakarin asit. Sakarin asit, suda az miktarda çözünen, kokusuz, beyaz kristal bir tozdur. Ticari olarak diş macunları, gargara, kozmetik, eczacılık, tütün ve benzeri çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Sodyum sakarin, yüksek çözünürlüğü ve üretim kolaylığı nedeniyle en yaygın olarak kullanılan formudur. Daha düşük çözünürlüğe sahip olan kalsiyum sakarinin ise çeşitli gıda uygulamalarında kullanımı mevcuttur (33).

Sakarin, sükroza kıyasla 300-500 kat daha yüksek tatlılık derecesine sahiptir. Tatlı tada eşlik eden önemli acı ve metalik tat özellikleri mevcuttur. Ancak ilginç bir biçimde bireyler bu açıdan heterojen yanıtlar sergilemektedir; yaklaşık üçte birinin bu olumsuz tatlara aşırı duyarlı olduğu, diğer üçte ikisinin ise orta derecede hassasiyet gösterdiği belirtilmektedir. Acı ve metalik tat özelliklerinin bir sonucu olarak, sakarin hem kalorik hem de kalorik olmayan diğer tatlandırıcılarla yaygın olarak karışım halinde kullanılmaktadır (34).

İnsanlarda, sakarinin yaklaşık %85-95'i ince bağırsaklardan emilir ve değişmeden idrar yolu ile atılır; kalan kısım ise dışkı ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler sakarinin vücutta metabolize edilmediği ve herhangi bir metabolitine rastlanmadığını göstermiştir (23, 51).

2.4.8. Siklamat

Siklamat, 1937'de yanlışlıkla tatlı tadını keşfeden Illinois Üniversitesi yüksek lisans öğrencisi Michael Sveda tarafından sentezlenmiştir. JECFA'nın yirminci toplantısında değerlendirilen siklamat için belirlenen geçici ADI düzeyi 4 mg/kg olmuştur. ADI düzeyi, 1980'de yirmi dördüncü toplantısında ise devam etmekte olan çalışma sonuçları da değerlendirilerek 11 mg/kg'a çıkarılmıştır. Yeni verilerin değerlendirildiği 1982 ve 2009 yıllarındaki toplantılarında komite, belirlenen ADI düzeyinin korunmasına karar vermiştir (52). Siklamat ve metabolitleri olan sikloheksilamin ve disikloheksilaminin toksisitesi, SCF tarafından ilk olarak 1985'te değerlendirilmiş ve geçici ADI düzeyi 11 mg/kg olarak belirlenmiştir. ADI düzeyi, bağırsağın alt kısımlarında emilmeyen, siklamatın mikrobiyal fermentasyonu ile üretilen ve siklamatın metaboliti olan, sikloheksilaminin testis toksisitesi için sıçanda belirlenen NOAEL değeri 100 mg/kg'a değerine dayandırılmıştır. Komite 1988, 1991 ve 1995 yıllarında siklamatı tekrar gözden geçirmiştir. Komite, sikloheksilaminin sıçan ve insan tarafından benzer şekilde metabolize edildiğini doğrulayan çalışmalarını değerlendirmiş ve insanlarda siklamatın dönüşümünde zaman içerisinde birey içi değişkenlik hakkında daha fazla bilgiye gereksinim duyulduğunu belirlemiştir. Komitenin 2000 yılında yaptığı son değerlendirmede yeni epidemiyolojik verilerin, gıda katkı maddesi olarak kullanılan siklamatın ya da işyerinde sikloheksilamine maruz kalınmasının insan üreme parametreleri üzerinde zararlı etkileri olduğuna dair herhangi bir bulgu göstermediği belirtilmiştir. İnsanlarda siklamatın sikloheksilamine dönüşümüne ilişkin mevcut tüm veriler

değerlendirildiğinde, komite, insanlarda dönüşüm oranına ilişkin belirsizliklerin giderilebileceği, ancak geçici ADI (11 mg/kg)'yı belirlemek için kullanılan %18.9 dönüşüm oranının uygun olmadığı sonucuna varmıştır. Bireyler arası dönüşüm farklılığı nedeniyle komite, gözlemlenen en yüksek bireysel siklamat sikloheksilamine dönüşümünün ve sonrasında emiliminin %85 olacağı sonucuna varmıştır. Tüm bu veriler doğrultusunda SCF tarafından siklamat için kalıcı ADI düzeyi 7 mg/kg olarak belirlenmiştir (53). FDA tarafından ise 1969 yılında deney hayvanlarında yapılmış bir çalışmanın sonucunda sakarin/siklamat karışımının kansere yol açtığı sonucuna dayanarak kullanımı yasaklanmıştır. FDA'nın 1982 yılında Kanser Değerlendirme Komitesi tarafından siklamatin karsinojenik olmadığı sonucuna varılsa da Amerika Birleşik Devletleri'nde günümüzde hala kullanım izni bulunmamaktadır (1).

Siklamat oldukça yüksek bir stabiliteye sahiptir; hem yüksek hem de düşük sıcaklıklarda, geniş bir pH aralığında ve ışık, oksijen ve diğer gıda kimyasalları varlığında stabilitesini koruduğu bildirilmektedir (33). Sık olarak kullanıldığı uygulamalarda, önemli bir tatlılık kaybı veya güvenli olmayan bozunma ürünlerinin oluşması rapor edilmemiştir (34).

Siklamatin çözünürlüğü çoğu kullanım amacı için yeterli düzeyin de üzerindedir ve normal konsantrasyonlarda çözeltilerin viskozitesini veya yoğunluğunu değiştirmemektedir (33). Asit formu yeterince suda çözünür (133 g/L) olmasına rağmen, yüksek asitliği ile daha yüksek çözünürlüğe sahip olan sodyum (200 g/L) veya kalsiyum (250 g/L) tuzlarının tercih edilmesine neden olmaktadır (34).

Hızlı, keskin, temiz bir kesime sahip olan sükrozun tatlı tadının aksine, siklamattan gelen tatlılık daha yavaş bir şekilde maksimum seviyesine kadar yükselmekte ve daha uzun süre devam etmektedir. Siklamat genel olarak sukrozdan 30 kat daha tatlı olarak kabul edilir. Siklamat en sık sakarin ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Siklamat-sakarin karışımlarının, 1950'lerde sadece herhangi bir bileşenin tek başına bilinen tatlılığından daha tatlı olduğu ve karışımlarla tatsızlığın en aza indirildiği gösterilmiştir. İlerleyen yıllarda, sayısız patent, aspartam veya aspartam ve sakarin ile kombinasyon halinde siklamatin kullanımını rapor etmiştir (33).

Siklamat, ince bağırsaklardan yavaş ve düşük bir emilim oranına sahiptir. Yapılan bir çalışmada 200 kişide siklamatin ortalama % 37'sinin emildiği görülmüştür. Siklamat memelilerde metabolize edilmemektedir. Emilen kısmı idrarda değişmeden atılmaktadır. Emilmeyen siklamat, bağırsakların alt kısımlarında mikroflora tarafından sikloheksilamine metabolize edilebilmektedir. Siklamatin sikloheksilamine dönüşüm oranı bireyler arası büyük değişkenlik göstermektedir. Bazı bireyler yüksek oranda dönüştürücü, bazı bireyler de dönüştürmeyenler olarak tanımlanmaktadır. Oluşan sikloheksilamin emildikten sonra neredeyse tamamen değişmeden idrarla atılmaktadır (23, 34).

2.4.9. Sükraloz

Sükraloz, sükroz molekülündeki üç hidroksil grubunun klor ile yer değiştirmesinden elde edilen bir disakkarittir. Sükraloz, 1970'lerde Londra Üniversitesi'nde Queen Elizabeth Koleji'nde yürütülen bir araştırma programının sonucunda keşfedilmiştir. Hough ve arkadaşları, sofr şeker olan sükrozun seçici olarak klorlanmasıyla yoğun tatlılığa sahip bir bileşik elde edilebileceğini

göstermiştir. JECFA tarafından ilk olarak 1989 yılında değerlendirilen sükraloz için belirlen geçici ADI düzeyi 3,5 mg/kg olmuştur. Komite bu toplantıda aynı zamanda aşağıdaki konularda bilgi talebinde bulunmuştur; 1) uzun süreli oral alım sonrası insanlarda sukralozun Emilimi ve metabolizması hakkında bilgi, 2) sukralozun insüline bağımlı ve yetişkin-başlangıçlı diyabeti olan kişilerde olumsuz etki yaratmadığını gösteren çalışma sonuçları, 3) biyobirikim olasılığını dışlamak için, sıçanlarda gebe hayvanlardan ve fetustan sükralozun eliminasyonuna yönelik ileri çalışma sonuçları, 4) 6-kloro fruktoz ile ilgili kısa süreli bir sıçan çalışmasının sonuçlarıdır. Eldeki verilerle birlikte 1990 yılında, yeni verileri de değerlendiren JECFA komitesi sükralozun güvenli olduğuna karar vermiş ve kalıcı ADI düzeyi 15 mg/kg olarak belirlenmiştir (30). SCF, sükraloz üzerine ilk görüşünü 1989'da yayınlamıştır. Bu raporda vücut ağırlığı, organ ağırlıkları ve hematolojik parametreler üzerinde tedavi ile ilgili gözlenen bazı etkiler nedeniyle sukralozun toksik olarak kabul edilemez olduğuna kanaat getirilmiştir. Komite, 2000 yılında gerçekleştirdiği toplantısında 1994-2000 yılları arasında elde edilen verileri de değerlendirmiş, sükraloz ve hidroliz ürünleri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin ADI düzeyi belirlemek için yeterli olduğu sonucuna varmıştır. Belirlen ADI düzeyi 15 mg/kg'dır (54). FDA tarafından ise 1998 yılında 15 besin kategorisinde; 1999 yılında genel tatlandırıcı olarak tüm yiyecek ve içeceklerde kullanımı onaylanmıştır (43).

Sükralozun kullanıldığı gıda matrisindeki diğer bileşenlerle kimyasal etkileşime girme potansiyeli olup olmadığı ve seyreltilmiş sulu sistemlerde ayrışma veya hidroliz olma potansiyeli olup olmadığı stabilitesi yönünden araştırılan konulardır. Sukrozun, sükralozu sentezlemek için seçici olarak klorlanması, molekülün yapısını değiştirerek hem tatlılığı yoğunlaştırır hem de kimyasal olarak daha stabil hale getirmektedir. Sükralozun ilave stabilitesi, hem diğer gıda bileşenleri ile reaktif olmadığından hem de asit ve yüksek ısılar altında hidrolize karşı direncinde kendini göstermektedir (34). Yüksek stabilitesi nedeniyle test edilen ürünlerde bir tatlılık kaybına rastlanılmamıştır. Radyoaktif etiketli sukraloz kullanan

birkaç prototip pişirme çalışmaları, bileşeni olan monosakarit benzeri yapı ve materyallere hidrolize olmadığını ve gıda sistemlerinde sukralozdan klor kaybı meydana gelmediği bildirmektedir. Bazı yiyecek veya içeceklerde; pH, zaman ve sıcaklığa bağlı olarak çok az miktarda sukraloz hidrolizi oluşabilmektedir (33).

Çözünürlük yönünden sukralozun yiyecek ve içeceklerde kullanımı kolaydır. Düşük sıcaklıklarda bile suda serbestçe çözünmektedir. Ayrıca her ikisi de gıda üretiminde sıklıkla kullanılan etanol ve propilen glikolde de kolayca çözünmektedir. Bununla birlikte, hidrofilik yapısı gereği mısır yağı içinde çözünmemektedir (33).

Sukraloz, sükroza kıyasla yaklaşık 600 kat daha yüksek tatlılık derecesine sahiptir. Tatlı tadın hissedilmesi yönünden zaman-yoğunluk ölçümleri, sukralozun zamana bağlı tatlılık profilinin şekerinkine benzer olduğunu göstermiştir. Şekerli çay ve kahve gibi %5 şeker eşdeğeri olarak kullanılan sukraloz, sükroz gibi hızlı bir tatlılık başlangıcı göstermekte ve benzer tatlılık süresi sergilemektedir (33).

Sukraloz, monosakaritlerine sindirilmediği veya vücut tarafından enerji için metabolize edilmediği için enerji alımına katkıda bulunmamakta ve kan şekeri seviyesini etkilememektedir. Sükrozdaki üç hidroksil grubunun sukralozdaki klorine dönüşmesi, sükroz ve diğer karbonhidratları hidrolize eden glikosidik enzimlerin sukralozu parçalayamayacakları şekilde molekülün konformasyonunda bir değişikliğe neden olmaktadır (35).

Sükralozun emilimi, metabolizması, dağılımı ve atımı; fare, sıçan, köpek, tavşan ve insan dahil olmak üzere çeşitli türlerde çalışılmıştır. Oral yoldan verilen sukralozun akıbetinin, değerlendirilen tüm türlerde benzer olduğu; çok düşük emilim seviyeleri ve az veya hiç metabolize edilmediği gösterilmiştir (35). Sağlıklı 8 erkeğin (30-48 yaş arası) olduğu bir çalışmada, bireylere bir gecelik açlık sonrası içme suyunda 1 mg/kg dozunda sukraloz (¹⁴C) uygulanmış; beş gün boyunca kan, idrar ve dışkıda radyoaktivite izlenmiştir. Verilen dozun ortalama %78.3 (%70-90)'ünün dışkıda, %14.5 (%8.9-21.8)'inin idrarda görüldüğü belirtilmiştir. Buna göre, sükralozun düşük bir emilime sahip olduğu; önemli bir kısmının dışkı yoluyla atıldığı sonucuna varılmıştır. Metabolizması değerlendirildiğinde ise, sükralozun değişmeden idrar ve dışkıda gözlemlendiği belirtilmiştir (55).

2.4.10. Stevya

Steviol glikozitler, Compositae ailesine ait *Stevia rebaudiana Bertoni* bitkisinin doğal bileşenleridir. Stevyozid ve rebaudiozid A, tatlandırıcı özellikleri olması nedeniyle ön planda olan stevyol glikozitlerdir. Steviol glikozitlerin güvenlik değerlendirmesi JECFA, elli birinci toplantısında, steviosid ve aglikon steviol hakkındaki toksikolojik verileri değerlendirerek daha fazla bilgiye gereksinim olduğu sonucuna varmıştır. Yeni veri ve bilgilere dayanarak, altmışıncı üçüncü toplantısında, ticari malzemenin “steviol glikozitler” olarak bilinmesi gerektiği belirlenmiş ve steviolün yedi glikosile edilmiş türevinin (steviosid, rebaudiozid A, rebaudiozid C, dulkosid A, rububozid, steviolbiyozid ve rebaudiozid B) en az %95'i oluşturması gerektiği belirtilmiştir. Ek olarak, steviosid ve rebaudiozid A içeriğinin toplamı, dört steviol glikozitin %70'inden az olmaması şartı ilave edilmiştir. Aynı zamanda geçici ADI düzeyi 2 mg/kg olarak belirlenmiştir. Altmış dokuzuncu toplantısında (2008), toksikolojik çalışmalar ve klinik çalışmaların tamamlanmasıyla elde edilen sonuçlar doğrultusunda steviol glikozitlerin güvenli olduğu sonucuna varılmış ve ADI düzeyi 4 mg/kg olarak belirlenmiştir (56). SCF, 1984'de tatlandırıcı

olarak steviosidin güvenliğini değerlendirmiş ve 1988 ve 1999'da da verilerini güncellemiştir. Son görüşünü Haziran 1999'dan yayınlayan SCF, raporunda “maddenin mevcut veriler ile tatlandırıcı olarak kabul edilemeyeceği” sonucuna varmıştır. Sonuç olarak, komisyon bu maddenin onayını önermemiştir. 2007 ve 2008 yıllarında 3 farklı firmanın talebi üzerine steviol glikosidleri yeniden değerlendirmeye alan EFSA 2010 yılında yayınladığı raporunda, panel; stabilite, parçalanma ürünleri, metabolizma ve toksikoloji hakkındaki tüm verileri değerlendirdikten sonra, steviol eşdeğerleri olarak ifade edilen steviol glikozitleri güvenli kabul etmiş ve ADI düzeyini 4 mg/kg olarak belirlemiştir (57). FDA ise 2008 yılında saflaştırılmış rebaudiozid A'nın GRAS sınıfta kullanımına izin verilmiştir (43).

Kuru toz haldeyken, ortam sıcaklığında ve kontrollü nem koşulları altında steviosid en az iki yıl ve rebaudiozid A en az üç yıl stabildir. Rebaudiozid A, pH değerleri 4-8 arasında en stabil haldedir ve pH 2'nin altına düştüğünde belirgin şekilde stabilitesi azalmaktadır. Beklenildiği gibi, sıcaklık arttıkça da stabilite azalmaktadır. Aromalı buzlu çay, meyve suları, aromalı süt ve asitsiz çaylar gibi ısı işlem görmüş içeceklerde, Yüksek sıcaklık-kısa süreli ısı işlem sırasında ve daha sonra ürün depolanmasında iyi bir stabilite göstermektedir. Rebaudiozid A aynı zamanda yoğurtlarda ve kek gibi fırınlanmış ürünlerde de stabildir (33).

Steviosid'in sudaki çözünürlüğü ölçüldüğünde %1.0'den daha az olduğu bulunmuştur. Rebaudiozid A, steviosidden daha polar bir molekül olması nedeniyle daha çözünürdür. Bu tatlandırıcıların tatlılık potansiyelleri göz önüne alındığında, bireysel çözünürlüklerinin kullanımlarında bir sınırlılık yaratmayacağı belirtilmektedir (34).

Literatürde steviosid ve rebaudiozit A, sükröza kıyasla sırasıyla sırasıyla 150-250 ve 200–300 kat daha tatlı olarak bildirilmektedir. Yüksek yoğunluklu tatlandırıcıların çoğunda olduğu gibi, steviosid ve rebaudiozit A, düşük sükröz eşdeğeri seviyelerinde temiz bir tatlılık sergiler ancak daha yüksek sükröz eşdeğeri seviyelerinde başka olumsuz tat özelliklerine (örneğin, acı ve siyah meyan kökü) sahiptir. Steviosid, rebaudiozid A'dan çok daha fazla acılık gösterir, bu nedenle çoğu yeni steviol glikozit tatlandırıcı ürünleri yüksek oranda rebaudiozid A içerir veya neredeyse saf rebaudiozid A'dır. Rebaudioside D de herhangi bir acı tat vermeden temiz tatlı bir tat sergiler, ancak mevcut stevya bitkilerinde nispeten düşük seviyelerde bulunmaktadır (33).

Steviosid ve rebaudiozid A'nın diğer tatlandırıcılarla, özellikle diğer yüksek yoğunluklu tatlandırıcılarla harmanlanmış duyuusal performansı hakkında az sayıda rapor bulunmaktadır. Bu durum muhtemelen, steviol glikozidlerinin doğal olmasının öne çıkarılması ve diğer tatlandırıcıların yapay statüde değerlendirilmesi nedeniyle tüketici algısını etkileyebileceği düşüncesidir. Bununla birlikte, bir çalışmada steviosidin aspartam, asesülfam K ve siklamat ile ikili karışımları incelenmiş ve aspartam (%17), asesülfam K (%17) arasında tatlılık sinerjisi bulunmuş; siklamat ile bulunmamıştır (34).

Steviosidin metabolizması, tükürük α -amilaz, pankreatik α -amilaz, tükürük, pepsin, mide salgısı, pankreatin ve intestinal fırça kenar membran enzimleri gibi çeşitli sindirim enzimleri veya sıvılarının yanı sıra insanlar da dahil çeşitli türlerin intestinal mikroflorası kullanılarak çalışılmıştır. Bu enzimlerin hiçbirinin steviosidi sindirmediği ancak, test edilen tüm türlerin çekal mikroflorasının, steviosidi steviole metabolize ettiği görülmüştür. Araştırmacılar, steviol'ün, çeşitli hayvan türlerinde ve insanlarda çekal mikroflora tarafından üretilen ana metabolit olduğunu göstermiştir (57).

Oral olarak stevioside veya rebaudiozit A'ya maruz kalan insanlarda kanda serbest steviol saptanmamış ancak steviol glukuronid'in plazmada ana metabolit olduğu bulunmuştur çünkü insanlarda, steviosid ve rebaudiozit A kolonda steviol hidrolize edilir ve steviol emilir. Emilen steviol daha sonra karaciğere taşınır ve karaciğerde glukuronize edilir. İnsanlarda steviol glukuronidin pik plazma seviyeleri steviosid uygulamasından 8 saat sonra ve rebaudiozit A uygulamasından 12 saat sonra bulunmuştur. Steviol glukuronidin plazma yarı ömrü yaklaşık 14 saat olarak belirlenmiştir. Steviol glukuronid, safra eliminasyonu için moleküler ağırlık eşliğinde bilinen tür farklılıkları nedeniyle insanlarda temel olarak idrar yoluyla ve sıçanlarda safra yoluyla atılmaktadır (35).

2.4.11. Taumatin

Taumatin, yerel olarak katemfe meyvesi olarak bilinen Batı Afrika bitkisi *Thaumatococcus daniellii* (Bennett) Benth'den ekstrakte edilebilen güçlü tatlı proteinlerin karışımının ortak adıdır. Bu bitki, tatlı proteinleri içeren meyveleri üretir. Temel olarak taumatin I ve II olarak iki proteinden oluşur, yanı sıra az miktarda diğer bitki bileşenlerini içermektedir (34). JECFA tarafından 1985 yılında değerlendirilen taumatin, histidin hariç normal bir amino asit bütünlüğüne sahip olduğu belirtilmiştir. Proteinin amino asit diziliminin bilindiği ve olağandışı amino asit yan zincirlerinin veya atipik peptid bağlantılarının veya son gruplarının bulunmadığı belirlenmiştir. Uzun süreli oral alımı takiben sıçanlarda ve insanlarda antikor oluşumu tespit edilmemiştir. Ayrıca sıçanlarda (30 g/kg) ve köpeklerde (10 g/kg) yürütülen 90 günlük toksisite çalışmalarının sonucunda mutajenik veya teratojenik olmadığı gösterilmiştir. İnsanlarda yürütülen 13 haftalık bir çalışmada da 280 mg/gün taumatin alımına bağlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Tüm bu verilere ek olarak, taumatinin diğer protein kaynakları gibi metabolize olması ve diyetle alınan proteinlere önemsiz bir katkısı olması nedeniyle ADI düzeyi belirlemeye gerek görülmemiş ve JECFA tarafından kullanımı onaylanmıştır (58).

SCF tarafından da 1984 ve 1988 yıllarında deęerlendirilen taumatinin kullanıma uygun olduęu sonucuna varılmıř ve JECFA ile benzer řekilde ADI dūzeyi belirlenmesine gereksinim duyulmamıřtır. Bu deęerlendirmelerde taumatinin bir protein olması nedeniyle dięer besin bileřenleri gibi sindirime uęradıęı ve gūvenlik endiře tařımadıęı belirtilmiřtir. Ancak, 2015 yılında kullanım dūzeyleri ve dięer maruziyetleri de gūz ōnūne alınarak gūvenlik aęısından bir sorun teřkil edip etmedięi EFSA'nın ANS paneli tarafından yeniden deęerlendirmeye alınmıřtır. Yapılan hesaplamalar sonucunda maksimum gūnlük alımın yetiřkinlerin gūnlük protein alımının % 0.12-13'ūnū oluřturduęu belirlenmiř ve bu miktarın da bir gūvenlik endiřesi tařımadıęı sonucuna varılmıřtır (59). FDA tarafından ise GRAS statūsünde lezzet verici ajan olarak kullanımını kabul edilmiřtir (60).

Disūlfit apraz baęları, tersiyer yapısını, ısıya dayanıklılıęını, denatūryona direnci ve tatlılıęını korumak için çok ōnemlidir. Taumatın ailesindeki bazı proteinler sūkrozdan 2000 kat daha tatlıdır. Taumatinin tadı řekerin tadından farklıdır; tatlılık algısı daha uzun sūrer ve sonrasında meyan kōkū gibi bir tat bırakır. Suda özūnūrlūęū yūksektir ve asidik kořullarda stabildir (60).

Thaumatın, amino asitlerden oluşan bilinen bir yapıya sahip doğal bir bitki proteini'dir. Bu nedenle, taumatinin diğer bitki proteinleriyle aynı şekilde metabolize edildiği bilinmektedir (34).

2.5. Tatlı Tat Oluşum Mekanizması/Tatlı Tat Duyusu

Geçtiğimiz on yıllarda, tat alma duyusu ile ilgili olan gustatuvar sistem üzerine bilgiler büyük ölçüde gelişmiştir. Özellikle bağırsağın luminal besin öğelerini algılaması ve gastrointestinal (GI) peptit sekresyonunu tetiklemesine aracılık eden mekanizmalarının anlaşılması önemli gelişmelere tanıklık edilmesini sağlamıştır (61).

Organizmaların hayatta kalması için uyarıların algılanması, tanınması ve bunlara yanıt verebilme kabiliyeti esansiyeldir. Gustatuvar sistemin iki temel işlevi vardır; temel besin maddelerinin tanınması ve sindirim sisteminin aktivasyonu ve buna ek olarak yenilen besinlerdeki zehirli veya zararlı bileşiklere karşı korumadır. Tat duyusu da organizmalarda bu amaçla var olan temel duyulardan biridir (62).

Tat duyusu kompleks bir fizyolojik olaydır. İnsanlar çeşitli tat duyularını birbirinden ayırt edebilirler. Tatlı tat duyusu tanımlanmış olan acı, ekşi, tuzlu, tatlı ve umami gibi beş farklı tat duyusundan biridir (63). Yağ tadı ise son yıllarda altıncı tat duyusu olarak düşünülmektedir ancak dönüşüm mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır (64). Tatlı tat, hedonik olarak en zevkli duyulardan biridir. Tatlı tat duyusunun amacı, yüksek kalorili sakaritleri tespit etmektir. Tatlı tat, tas1R2 ve tas1R3 olarak bilinen genlerle bağlantılıdır. Yenidoğan çocuklar bile, şeker çözeltisine maruz kaldıklarında pozitif stereotipik davranışlar göstermektedirler (65).

Tat reseptör hücreleri tat tomurcuklarında kümeler halinde bulunur ve oral boşluğun her tarafına yerleşmiş haldedirler. Dilde yer alan tat tomurcuklarının her

biri yaklaşık 100 adet nöroepitel hücrelerini içeren sarımsak başına benzer şekilde bir araya gelmişlerdir. Tükürük ve tükürük içerisinde çözünmüş maddeler tat tomurcuklarının küçük gözeneklerine girer ve buradan algılanırlar (66). Tat tomurcukları farklı hücre tiplerini içerirler; bunlar tip I, II, III ve IV hücreleridir. Bu hücreler tat uyarısına veya lezzet vericilere cevap veren duyuşal sinirlerdir. Bazal hücreler tat tomurcuğunun etrafında yer alan epitel hücrelerden köken alır ve yeni tat hücreleri bunların farklılaşmasıyla oluşur. Yarılanma ömürleri ortalama 10 gündür. Duyusal sinirleri kesilirse uyarılmış oldukları tat tomurcukları dejenere olacağından sonuç ortadan kalkar (63).

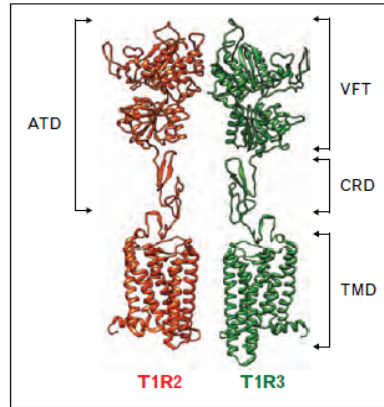
Son yıllarda, G protein eşli reseptörler (GPCR) bağırsaktaki besin sensörleri olarak tanımlanmaktadır. GPCR'ler, dizi homolojisi ve fonksiyonel benzerliğe dayalı olarak altı aileye bölünmüştür: A ailesi (rodopsin-benzeri reseptörler), B ailesi (sekretin reseptörleri), C ailesi (metabotropik glutamat reseptörleri), D ailesi (mantar çiftleşme feromon reseptörleri), E ailesi (siklik AMP reseptörleri) ve F ailesi (kıvrılmış/düzleşmiş reseptörler) (67). Besin öğelerinin algılanmasında rolü olanların A ve C ailesinde yer alan reseptörler olduğu gösterilmiştir. A ailesi reseptörleri GPR93 (protein parçalanma ürünlerine duyarlı) ve serbest yağ asidi reseptörlerini (FFAR1-3) içermektedir. Geniş bir ekstrasellüler VFT ile karakterize C ailesi reseptörleri metabotropik glutamat (mGlut) reseptörleri, kalsiyum-duyarlı reseptörler (CaR), aile 1 tat reseptörleri (T1Rs) ve GPCR C ailesi, 6. grup A alt tipini (GPCRC6A) içermektedir. Besin öğeleri veya parçalanma ürünlerinin bu GPCR'lere bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliklere yola açarak reseptör aktivasyonunu sağlar ve bunların algılanmasını sağlayan yolakları başlatmaktadır (61).

2.5.1. Dilde tatlı tat oluşumu

Tat tomurcuklarında yer alan Tip I hücreler, tuzlu tadın; Tip II hücreler acı, tatlı ve umami tadın; Tip III hücreler ekşi tadın algılanmasında işlev gösterirler; Tip IV hücreler ise kök veya progenitor (öncül) tat hücrelerini temsil etmektedir (68). Tip II hücreler, uyarılabilen duyuşal reseptörlerdir. Bu hücrelerin acı, tatlı ve umami uyarıların algılanmasında işlev göstermektedir (66). Tip II hücreleri iki sınıf tat reseptörlerini eksprese ederler: tat 1 reseptör (T1R) ve tat 2 reseptör (T2R). Bunlardan özellikle GPCR'lerin C ailesine ait olan T1R'nin iki alt tipi olan T1R üyesi 2 (T1R2) ve T1R üyesi 3 (T1R3) tatlı tat reseptörleri (TTR) olarak tanımlanmışlardır (69). Tatlı tat reseptörleri şekerler (glukoz, fruktoz, sükröz, maltoz), LNCS'ler (örn. sakarin, aspartam, siklamat), bazı amino asitler (D-triptofan, D-fenilalanin, D-serin), bazı proteinler (monellin, brazzein, taumatin) gibi farklı kimyasal bileşikler ile aktive edilebilmektedir (70). Bu bileşikler T1R2-T1R3 heterodimer kompozisyondaki tek bir GPCR tarafından algılanmaktadır. GPCR'ye bağlanan tat verici madde heterotrimeric G-protein α -gustdusini aktive eder. Gustdusin $\beta\delta$ alt üniteleri, fosfolipaz C $\beta 2$ 'yi uyararak inostol trifosfat (IP₃) yolağını indükler ve endoplazmik retikulumdan hücre içine Ca⁺² salınımını başlatmaktadır. Hücre içine salınan Ca⁺², geçici reseptör potansiyel kanalı M üyesi 5 (Transient Receptor Potential Cation Channel Member 5-TRPM5)'in açılmasını sağlamaktadır. Bu kanalın açılması hücre depolarizasyonunu kolaylaştırmaktadır (71). Hücre depolarizasyonu, paneksin-1 yarım kanallarının açılmasını sağlar ve hücreler arası boşluğa ATP salınımı gerçekleşmektedir. ATP salınımı, afferent sinir liflerini uyarmakta ve tat algısında görev yapan beyin merkezine sinyal iletilmektedir (72).

Tatlı tada sahip tüm bileşikler, T1R2 + T1R3 reseptörüne bağlanır ve onları aktive etmektedir. Ancak, tüm tatlandırıcılar reseptörün aynı noktasına bağlanmamaktadır. TTR'ler, tatlandırıcılar ve tatlı tat inhibitörleri için çeşitli bağlanma noktalarına sahiptir (73). GPCR'ler, üç kısımdan oluşan ortak bir yapıya

sahiptirler (Şekil 2.1). Bu kısımlar, venus flytrap alanı (VFT), α -helikal transmembran alanı (TMD) ve VFT ve TMD'yi birbirine bağlayan sistein bakımından zengin alan (CRD) olarak tanımlanmaktadır. VFT ve CRD'yi içersine alan kısım aminotermal alan (ATD) olarak da adlandırılmaktadır (72). Doğal ve yapay şekerler (örneğin sükroz, glikoz ve sukraloz), hem T1R2 hem de T1R3'ün VFT alanlarına bağlanırken; dipeptit tatlandırıcılar (örneğin, aspartam ve neotam), sadece T1R2'nin VFT alanına bağlanmaktadır. Siklamatin bağlanma yeri ise, T1R3'ün TMD alanı içinde yer alır ve tatlı tat inhibitörü laktisolün bağlanma bölgesini de kapsamaktadır. Taumatin ve monelin gibi tatlı proteinler 3 kısmı da kapsayan geniş bir bağlanma alanına sahiptirler (73). T1R2 ve T1R3'te çoklu bağlanma bölgelerinin varlığı, tatlandırıcıların karışım olarak tüketildiklerinde ortaya çıkan sinerjiyi açıklamaktadır (74).



Şekil 2.1: TTR'lerin Bölümleri (72)

Tat reseptörleri her ne kadar ilk olarak tat tomurcuklarında buldukları keşfedilmiş olsa da artan sayıda çalışmalar tatlı tat reseptörlerinin vücutta birçok dokuda eksprese edildiğini göstermektedir. İntestinal K ve L hücreleri, pankreas beta hücreleri, beyinde hipokampus bölgesi, nazal epitel hücreler, respiratuvar sistem, mesane ve hatta sperm ve testislerde TTR'lerin ekspresyonu gösterilmiştir (65, 70). Tatlı tat reseptör ekspresyonunun fonksiyonel önemi, dokularda şeker algılama gereksinimi ve T1R2/3 için metabolizmayı düzenlemede bir rolünün olması hipotezine dayandırılmaktadır (65).

2.5.2. İnce bağırsakta tatlı tat oluşumu

Gastrointestinal sistemde, TTR'ler temel olarak enteroendokrin hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bu enteroendokrin hücreler ghrelin, nesfatin-1, 5-hidroksitriptamin, kolesistokinin, glukagon benzeri peptid (GLP)-1 ve peptid YY (PYY) gibi çeşitli biyoaktif peptitlerin salgılanması ile iştah, gastrik boşalma, pankreatik endokrin sekresyon ve immün yanıtların düzenlenmesini etkilemektedir (69). Enteroendokrin hücreler gastrointestinal sistemdeki epitel hücre sayısının çok küçük bir kısmını (%1) oluştursa da vücuttaki en büyük endokrin organ olarak kabul edilmektedirler. Bu hücreler gastrointestinal lümen ile doğrudan temas halindedirler ve lümeninde yer alan içeriğin tanımlanmasını sağlamaktadırlar. Bugüne kadar, en az bir ya da daha fazla düzenleyici peptit veya düzenleyici biyomolekül salgılayan en az yirmi farklı çeşitte enteroendokrin hücre tipi tanımlanmıştır (75).

2.5.2.1. İnce bağırsakta tatlı tat reseptörlerinin ekspresyonu

İnce bağırsak enteroendokrin hücreler üzerinde TTR'lerin varlığı da net olarak tanımlanmıştır. Birçok farklı tür üzerinde yapılan çalışmalar, T1R aile üyelerinin ve gustdusunin, enteroendokrin hücrelerinde birlikte eksprese edildiğini göstermiştir. Bu veriler gastrointestinal kanalda da dildeki tat hücrelerinde görülen benzer duyuşal yollar ile tatlı tat algılama mekanizmasının varlığını göstermektedir (61, 76). Tatlı tat reseptörlerinin gustatuvar sistem dışında ekspresyonunun gerçekleştiği ilk olarak Hofer ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada, α -gustdusunin ratların mide, duodenum ve pankreas kanalında ekspresyonunun gerçekleştiği saptanmıştır (77). Aynı zamanda, α -gustdusin içeren hücrelerin GIS boyunca epitel hücrelere dağılmış halde bulunduğu ve dildeki hücrelere benzer yapısal özellikler gösterdiği belirlenmiştir (78). Buna ek olarak, gastrointestinal kanalda PLC- β 2 ve TRPM5 ekspresyonunun varlığı da gösterilmiştir (79, 80). Bu

bulgularla uyumlu olarak Dyer ve ark. da farelerin duodenum ve ince bağırsağında T1R2, T1R3 ve α -gustdusin ekspresyonunun mRNA ve protein düzeyinde gerçekleştiğini belirlemişlerdir (81). İnsanlarda, TTR'lerin ve sinyal ileten bileşenlerinin ekspresyonunun varlığı da Bezencon ve ark. tarafından gösterilmiştir. Araştırmacılar, T1R2, T1R3, gustdusin, PLC- β 2 ve TRPM5'in duodenum, jejunum, ileum ve kolonda eksprese edildiğini göstermiştir (82).

2.5.2.2. Tatlı tat reseptörlerinin glukoz algılamadaki rolü

Gastrointestinal sistemin epitelindeki en az iki hücre tipi, tatlı tat reseptörlerinin ekspresyonunu gerçekleştirmektedir. Bunlardan biri fırça hücrelerdir, apikal bölgede mikrovilüsler içeren tat hücrelerine morfolojik olarak benzeyen kemosenorik bir hücredir. Tatlı tat reseptörünü eksprese eden başka bir hücre tipi enteroendokrin hücredir. GLP-1 ve PYY salgılayan enteroendokrin L hücreleri; glukoz-bağımlı insülinotropik peptid (GIP) salgılayan K hücreleri TTR içermektedir (83).

Elde edilen bulgular, özellikle GLP-1 ve PYY salgılayan bağırsak enteroendokrin hücrelerinde tatlı tat reseptörlerinin bağırsakta glikoz algılanmasını sağlayan mekanizmanın temeli olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hücre hatlarının (GLUTag ve NCI-H716) glukoz, sukroz veya sukralozla aktivasyonunun, GLP-1 salınımıyla sonuçlandığı belirlenmiş; bu salınımında TTR antagonisti olan gurmardin ve laktizol kullanımı ile bloke olduğu gösterilmiştir. Bu da GLP-1 salınımının T1R2-T1R3 heterodimerinin aktivasyonu yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir (61). *In vivo* olarak gerçekleştirilen çalışmalarda da α -gustdusin veya T1R3 gen ekspresyonu durdurulmuş (knockout) farelerde gavaj yoluyla glukoz verilmesini takiben plazma GLP-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (84).

Gerspach ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada da insanlarda glukozun mideye veya doğrudan duodenuma verilmesini takiben plazma GLP-1 konsantrasyonunun arttığı; laktazol verilmesini takiben ise GLP-1 yanıtının önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir (85).

2.5.2.3. Tatlı tat reseptörlerinin glukoz emilimindeki rolü

İnkretinlerin düzenlenmesine ek olarak, TTR'ler ayrıca bağırsaktan glikoz emilimini de kontrol etmektedir. İntestinal lümen den enterositlere doğru glukoz emilimine iki farklı glukoz taşıyıcısı türü aracılık eder; sodyum glukoz taşıyıcı 1 (SGLT1) ve glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2) (83).

Enterositler, tüm bağırsak epitel hücrelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur ve apikal ve bazolateral membran alanlarından oluşan polarize hücrelerdir. Bu hücreler bağırsak lümeninden dolaşıma besin öğelerini taşır ve apikal SGLT-1 glikoz için hem insanlarda hem de hayvanlarda bağırsaktaki birincil glikoz taşıyıcısıdır. SGLT-1 ekspresyonu öncelikle jejunumda en yüksek yoğunluğa sahip iken, sırasıyla duodenum ve ileum onu takip etmektedir. SGLT-1, sodyum-potasyum ATPaz tarafından oluşturulan elektrokimyasal gradyan boyunca sodyum ile beraber taşıyarak apikal membrandan enterosit içerisine glukoz emilimini sağlamaktadır. Glikoz daha sonra enterositlerin bazolateral membranından kolaylaştırılmış taşıma yoluyla, GLUT2 taşıyıcısıyla sistemik dolaşıma girer; GLUT2 çift yönlüdür ve glikoz konsantrasyon gradyanlarına bağlı olarak enterositlerin içine veya dışına glikozu hareket ettirebilmektedir (86).

GI kanalındaki TTR'lerin glukozun algılamasının yanı sıra, taşıyıcılar (SGLT-1 ve GLUT2) yoluyla diyet glukozunun taşınmasını da düzenlediği belirtilmektedir. Öne sürülen hipotez, lümen glukozu enteroendokrin hücrelerdeki TTR'leri aktive etmekte, bu da GLP-1 ve GIP'in salgılanmasıyla sonuçlanmakta ve peptidler enterositlere nöral veya parakrin sinyal gibi davranarak SGLT-1'in up-regüle olmasına yol açmaktadır (61). TTR'ler ayrıca enterositlerdeki GLUT2'yi de düzenlemektedir. GLUT2, SGLT1'den daha yüksek taşıma kapasitesine sahiptir ancak glukoz için daha düşük Km'e sahiptir. Bu durum, lümende yüksek glikoz konsantrasyonlarında, GLUT2 aracılığıyla gerçekleşen taşınmanın, SGLT1'den daha önemli olduğu anlamına gelmektedir. TTR'ler, enterositlerin fırça kenarlı membranında bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu, GLUT2'nin fırça kenarlı membrana yerleştirilmesine yol açar ve böylece bu taşıyıcı aracılığıyla glukoz Emilimini kolaylaştırmaktadır. GLUT2'nin yerleştirilmesi için, TTR tarafından gerçekleştirilen protein kinaz C β 2'nin aktivasyonu kritiktir. Ek olarak, SGLT1 aracılığıyla sağlanan glukoz Emilimi, SGLT1'in bir Na^+ u da beraberinde taşınması nedeniyle hücre membranında depolarizasyona yol açmaktadır (87). Hücre membranında gerçekleşen depolarizasyon, voltaj kapılı kalsiyum kanalı Cav1.3 aracılığıyla kalsiyum girişini destekleyerek sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonunu yükseltmektedir. Bu da yine protein kinaz C β -2'nin aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır. Hepsi birlikte ele alındığında, TTR'ler SGLT1 ve GLUT2'nin ekspresyonu ve fonksiyonlarını düzenleyerek de glukoz Emilimini arttırdıkları sonucuna varılmaktadır (88).

Yapılan birçok sayıda çalışma bağırsaktaki SGLT1 ekspresyonunun, metabolize edilemeyen glikoz analogları da dahil olmak üzere birçok monosakkarit türüne yanıt olarak arttığını göstermektedir (76). Ayrıca, monosakkaritle artan SGLT1 ekspresyonunun altında yatan yolun, bir luminal membran GPCR glukoz sensörü aracılığıyla gerçekleştiği de gösterilmiştir (89). Bağırsakta tatlı tat transdüksiyonu ve SGLT1 düzenlenmesinde T1R2-T1R3 heterodimeri ve gustdusunin görev aldığı konusunda α -gustdusin veya TTR alt ünitesi T1R3

genlerinin silindiği fareler ile Margolskee ve ark. tarafından yapılan çalışmalardan ikna edici kanıtlar elde edilmiştir. Farelerde *in vivo* olarak tatlı tat transdüksiyonun ortadan kaldırılmasının, vahşi tip farelerde gözlemlenen, diyet monosakkarit kaynaklı SGLT1 ekspresyonunun up-regülasyonunu önlediği; normal farelerde ise yüksek sükröz içeren bir diyet sonrası SGLT1 ekspresyonu ve glukoz emiliminin arttığı gösterilmiştir. Bir başka deneylerinde normal ve nakavt (knockout) farelere düşük karbonhidratlı bir diyet verilirken, bazılarında sadece su, bazılarında sükröz ile tatlandırılmış su verilmiştir. Deney sonucunda sukralozun kendisi bağırsakta zayıf bir şekilde emilmesine rağmen, normal farelerde SGLT1 ekspresyonunu ve glukoz emilimini arttırdığı, ancak T1R3 nakavt veya gustducin nakavt farelerinde değil etki göstermediği belirlenmiştir. Buna ek olarak, SGLT1 ekspresyonunun düşük karbonhidratlı bir diyetle beslenen normal farelerde sakarin veya asesülfam K ile tatlandırılmış su verildiğinde de arttığı belirlenmiştir (90). Ancak sıçanlarda TTR ve SGLT1/GLUT2 ekspresyonu arasında gözlemlenen ilişki insanlarda yeterince belirgin olmadığı da belirtilmektedir (61).

2.5.3. Pankreasta eksprese edilen TTR'lerin glukoz metabolizmasındaki rolü

Pankreatik endokrin hücreler endodermden köken alırlar ve enteroendokrin hücreler ile birçok ortak özelliğe sahiptirler. Pankreatik β -hücreleri insülin hormonunu üretmekte ve salgılamaktadır. Nakagawa ve ark. TTR'lerin pankreatik β -hücrelerinde de eksprese edildiğini göstermişlerdir; dolayısıyla farelerin pankreas adacık hücrelerinde gustducin yanı sıra T1R2 ve T1R3 mRNA ekspresyonu mevcuttur. Buna göre, adacık hücrelerindeki TTR'ler sükröz ile aktive edildiğinde insülin salınımının arttığı gösterilmiştir. Sükrözün bu etkisi düşük glukoz konsantrasyonu varlığında (2.8 mM) gözlemlenirken; glukoz konsantrasyonu arttıkça sükrözün etkisinin de daha belirgin hale geldiği belirtilmiştir. Glukoza yanıt veren β -hücre hattı olan MIN6 hücrelerinde de TTR ekspresyonunun görüldüğü ve benzer şekilde sükröz, sakarin, asesülfam-K gibi tüm tatlı bileşiklerin insülin salınımını

başlattığı; glukoz konsantrasyonları arttıkça da etkinin belirginleştiği görülmüştür (91). İleri araştırmalarında Nakagawa ve ark. çeşitli tatlı bileşiklerin T1R3 aracılığıyla insülin salınımını arttırdığını; T1R3'ün aktivasyonunun MIN6 hücreleri ve fare adacık hücrelerinde sitoplazmik Ca^{+2} ve siklik AMP'yi hızla arttırarak glukoz-aracılıklı insülin salınımını başlattığını göstermişlerdir (92). Son olarak, pankreatik β -hücrelerinde glukoz aracılıklı insülin salınımını başlatmada T1R3'ün rolü biyoelektriksel aktivitenin ölçülmesiyle gösterilmiştir. Sanchez-Andres ve ark. yaptığı çalışmada glukozun yokluğunda sükralozun insülin salınımına etkisi olmadığını ancak uyarıcı olmayan konsantrasyonlarda hegzosa maruz kalan fare β -hücrelerinde uyarıcı glikoz konsantrasyonlarına yanıt olarak konsantrasyona bağlı şekilde elektriksel aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (93). Bu veriler pankreas hücrelerinde TTR'lerin besin veya glikoz sensörleri olarak hareket ettiğini ve muhtemelen postprandiyal besin öğeleri veya glukozu algılayarak insülin sekresyonunu düzenlemeye hizmet ettiğini göstermektedir (69).

2.5.4. Hipotalamusta eksprese edilen TTR'lerin rolü

Hipotalamustaki beslenme merkezi enerji homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. Besleme merkezindeki nöronlar, periferal enerji durumunu yansıtan ghrelin, leptin ve insülin gibi hormonlar ve glikoz, serbest yağ asitleri ve amino asitler gibi besin öğelerini içeren moleküller tarafından aktive edilmekte ya da baskılanmaktadır. Bu nöronal yanıtlar hücre içi sinyalleşme ve beyin devresi ile birleşir ve sonucunda beslenme ve metabolizma kontrol edilmektedir. Bu nedenle besin öğelerinin algılanması (nutrient sensing) enerji dengesinin kontrolünde önemlidir (94).

Glikoz-reseptör hipotezi 2000'li yılların başında ortaya atılmıştır ve son gelişmeler, glikoz reseptörü için aday molekülün tatlı tat reseptörü olduğunu göstermektedir (95). TTR'lerin vücutta dil, ince bağırsak, pankreas, beyin, testis, akciğer gibi birçok organda bulunduğu gösterilmiştir. Beyinde, arkuat nukleusu (ARC) da içeren hipotalamusta TTR'lerin bol miktarda eksprese edildiği ve ekspresyon düzeyinin metabolik durumlardan etkilendiği gösterilmiştir. Ren ve ark. farelerde yaptıkları in vivo çalışmalarda, tat reseptörlerinin ekspresyonunu sağlayan Tas1r1 ve Tas1r2 genlerinin hipotalamik ekspresyonunun hayvanın beslenme durumu tarafından düzenlendiğini, besin yoksunluğuna maruz bırakılan farelerin hipotalamusta Tas1r1 ve Tas1r2 ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığını, ancak kortekste olmadığını göstermiştir. Ancak ARC hücrel aktivitelele düzenlenmesinde TTR'lerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (96). Kohno ve ark.'nın yaptığı çalışmada TTR'lerin hipotalamusta GIS'teki mekanizmaya benzer şekilde besin öğelerinin algılanmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Buna göre ARC'deki nöronlara sükraloz ve glukoz verildiğinde sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonlarının doza bağımlı şekilde artış gösterdiği belirlenmiş; TTR inhibitörü olan gurmari uygulandığında ise bu artışın baskılandığı gözlemlenmiştir. Sükraloza yanıt veren nöronların yarısından fazlasının leptin tarafından aktive edilen nöronlar olduğu, proopiomelanokortin (POMC) nöronlarının ise yanıt veren hücrelele içerisindeki oranının düşük olduğu belirlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda TTR aracılıklı hücrel aktivasyonun temel olarak POMC-dışı leptine yanıt veren nöronlarda gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (97).

2.6. LNCS'ler Üzerine Otorite Kuruluşların Görüşleri

Kalori içermeyen tatlandırıcılar 1800'lü yılların sonunda sakarinin keşfedilmesiyle hayatımıza girmiştir (1). Takip eden yıllarda düşük maliyeti, kalori içermemesi ve ağırlık kontrolü ve kan glukoz kontrolünün sağlanması konusunda beyan edilen sağlık yararları nedeniyle popülerite kazanmıştır (98). Aynı zamanda

yüksek ilave şeker alımının yüksek enerji alımı ve düşük diyet kalitesi ile ilişkili bulunması, buna bağlı olarak da obezite, prediyabet, T2DM ve kalp damar hastalıkları riskinin artması kalori içermeyen tatlandırıcılara yönelimi arttırmıştır (6, 9). Bu nedenlere bağlı olarak diyet içecekler, kahvaltılık gevrekler, tatlılar, sakız, yoğurt gibi birçok besinin içerisinde tatlandırıcılara yer verilmektedir (6). Farklı birçok otorite kuruluşun da rehberlerinde kalori içermeyen tatlandırıcılara yönelik öneriler bulunmaktadır.

2.6.1. Beslenme ve Diyetetik Akademisi (Academy of Nutrition and Dietetics)

Beslenme ve Diyetetik Akademisi, en son 2012 yılında yayınlanan ‘Kalori İçeren ve Kalori İçermeyen Tatlandırıcılar’ konusundaki raporunda; FDA tarafından onaylanan kalori içermeyen tatlandırıcıların önerilen miktarlar içerisinde tüketildiğinde güvenli olduğunu ve besin değeri olan tatlandırıcıların yerine kullanıldığında bireylerin karbonhidrat ve enerji alımlarını kısıtlayarak kan glukoz düzeyi ve vücut ağırlığının kontrolüne yardımcı olabileceği belirtilmiştir (1).

2.6.2. Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA)

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)’nin Diyabette Tıbbi Bakım Standartları-2018 raporunda LNCS’lerin kullanımına yönelik öneri şöyledir;

‘Kalori içeren tatlandırıcıların yerine kullanıldığında ve diğer besinlerin tüketimi yoluyla alınan ilave kaloriler ile kompanse edilmediğinde toplam kalori ve karbonhidrat alımını azaltma potansiyeline sahiptir. Kalori

içermeyen tatlandırıcılar belirlenen ADI düzeyi içerisinde kullanıldığında genellikle güvenilirdir (B Kanıt)' (5).

ADA, bu önerisine 2019 yılı raporunda ise aşağıdaki cümleyi ilave etmiştir; “Şekerli tatlandırılmış içecekleri düzenli olarak tüketenler için LNCS’li bir içecek kısa vadeli bir değiştirme stratejisi olarak kullanılabilir, ancak genel olarak, insanların hem şekerli hem de LNCS’li içecekleri azaltmaları ve su alımına vurgu yapılarak diğer alternatifleri kullanmaları teşvik edilmelidir (B kanıt)” (98).

2.6.3. Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association-AHA)

Amerikan Kalp Birliği'nin 2012 yılından Amerikan Diyabet Birliği ile ortak olarak hazırladığı raporda kalori içermeyen tatlandırıcıların akıllıca kullanıldıklarında ilave şeker alımını azaltmaya ve böylece toplam enerji alımını azaltarak ağırlık kaybı/kontrolü sağlamaya yardımcı olabilecekleri ve bununla ilişkili metabolik parametrelerde yararlı etkiler sağlayabilecekleri belirtilmiştir. Ancak başka kaynaklardan alınan enerjinin bu açığı kompanse etmesi durumunda bu yararın gözlemlenemeyeceği de vurgulanmıştır (6).

2.6.4. Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

Ulusal Kanser Enstitüsü 2016'da yeniden değerlendirdiği 'Düşük Kalorili Tatlandırıcılar ve Kanser' bilgi formunda FDA tarafından onaylanan tatlandırıcılar

ile insanlardaki kanser riski arasındaki ilişkiye yönelik net bir kanıt olmadığı belirtilmiştir (7).

2.6.5. İngiliz Diyetetik Birliği (British Dietetic Association-BDA)

İngiliz Diyetisyenler Birliği 2016 yılında düşük kalorili tatlandırıcılar ile ilgili yayınladığı ve 2019 yılında yeniden gözden geçirdiği raporda düşük kalorili tatlandırıcılar hakkındaki görüşünü şöyle özetlemektedir;

- Bebekler ve çocuklar dışındaki bireyler için ADI limitleri içerisinde kullanıldığı takdirde düşük kalorili tatlandırıcılar güvenlidir ve EFSA tarafından kullanımları onaylanmaktadır.
- Düşük kalorili tatlandırıcılar ağırlık yönetimi ve diabetes mellitus gibi bazı sağlık sorunlarının yönetiminde yardımcı olabilecek bir seçenek olabilir.
- Düşük kalorili tatlandırıcılar için öneriler bireysel bazda verilmek kaydıyla diyetetik müdahalenin bir parçası olabilir (8).

2.7. LNCS'lerin Tüketimindeki Eğilimler ve Sağlık Üzerine Etkileri

Son yıllarda, yüksek ilave şeker alımının yüksek enerji alımı ve düşük diyet kalitesi ile ilişkili bulunması; buna bağlı olarak da obezite, prediyabet, T2DM ve kalp damar hastalıkları riskinin artması kalori içermeyen tatlandırıcılara yönelimi arttırmıştır (9). Günümüzde tüketimleri konusundaki eğilimlere bakıldığında özellikle ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (NHANES) verilerinden elde edilen sonuçlar doğrultusunda tüketimin hem yetişkinlerde hem de çocuklarda giderek arttığı; 2003-2009 yılları arasında tüketimin yetişkinlerde %21.1'den

%24.9'a, çocuklarda %7.8'den %18.9'a çıktığı belirlenmiştir. Aynı zamanda tüm ağırlık gruplarında tüketimin benzer şekilde artış gösterdiği de görülmüştür (100, 101). LNCS'lerin geçmiş yıllardaki kullanım alanlarına bakıldığında diyet içecekler ve masa üstü paketlerle sınırlı iken, günümüzde yoğurt, dondurma, tatlı, sos, reçel, multivitamin, vb. çok geniş bir ürün çeşitliliği olduğu bilinmektedir. Bu ürünlerin tüketimleri değerlendirildiğinde ise alıma en çok katkıyı veren içecekler –özellikle gazlı olanlar (%19.5) olduğu görülmekte; sonrasında sırasıyla masaüstü tatlandırıcı (%11.4) ve yiyeceklerin (%4.6) geldiği görülmektedir. Dünya geneline bakıldığında kullanımı onaylanan tatlandırıcılar içerisinde ise en çok tercih edilen tatlandırıcının sakarin olduğu, ancak ABD'de ise listenin ilk sırasında sükralozun geldiği ve tüketiminin de diğer tatlandırıcıların yerini alarak giderek arttığı belirlenmiştir (102).

Tüketimlerindeki dramatik artışın yanı sıra sağlık üzerine olası yan etkilerinin olabileceği konusunda endişeler de giderek artmaktadır (98, 103-105). Birçok çalışma kısa dönem (besin alımı, kan basıncı, ruh hali, vb.) ve uzun dönem (ağırlık kontrolü, obezite, kanser, tip 2 diyabet, diş çürükleri, vb.) etkilerini değerlendirmiş ve ortaya farklı sonuçlar çıkmıştır. Lohner ve ark. literatürde yer alan LNCS'lerin etkilerine yönelik bu çalışmaları bir araya getirerek sistematik bir değerlendirme yapmış; buna göre 372 çalışmayı (15 sistematik derleme, 155 randomize kontrollü çalışma, 23 randomize olmayan çalışma, 57 kohort çalışma, 52 vaka-kontrol, 28 kesitsel, 42 vaka raporu) yayınlarına dahil etmişlerdir. Bu çalışmaya göre kısa dönemde en çok çalışılan konular iştah ve besin alımı olurken; uzun dönemde ise kanser, diş çürükleri, diyabet, ağırlık kazanımı ve obezite olduğu belirlenmiştir. Uzun dönemli daha az sayıda çalışmanın bulunduğu diğer konular ise kronik böbrek hastalığı, baş ağrısı, nörolojik-bilişsel fonksiyonlar ve gebelik olarak belirtilmiş; bu çalışmaların sayıca az olması ve tutarsız sonuçlar içermesi nedeniyle bir sonuca varılamayacağı da belirtilmiştir (11).

2.7.1. İştah ve besin alımı – LNCS

LNCS'lerin yeme davranışı ve metabolik etkilerini değerlendiren 5 sistematik derlemeden birinde aspartamın iştahı azalttığı sonucuna varılırken, diğerlerinde yeme davranışı üzerine tutarsız sonuçların yer aldığı belirtilmiştir. Kısa süreli besin alımını değerlendiren çalışmalardan 39'u besin alımını etkilemediğini, 10'u arttırdığını, 11'i de azalttığını göstermiştir (11).

2.7.2. Kanser – LNCS

Bruyere ve ark.'nın yaptığı kapsamlı derlemede insanlarda kanser ve LNCS ilişkisinin değerlendirildiği 55 çalışma ele alınmış; bunlardan 39 tanesi idrar yolu ve mesane tümörlerine (32 çalışma) odaklanırken, diğer az sayıdaki çalışmanın beyin kanseri (4 çalışma), sindirim sistemi kanserleri (6 çalışma) ve diğer kanserlere (5 çalışma) odaklandığı belirlenmiştir. Mesane tümörlerine ilişkin çalışmalarda ise en çok çalışılan tatlandırıcının sakarin olduğu belirlenmiştir. Bu konuda insan çalışmalarındaki verilerin tutarsız olduğu, kimyasal kirleticiler gibi diğer temel karıştırıcı faktörler için bile düzeltme yapılmaması nedeniyle bir ilişkinin varlığının belirlenmesinin olası olmadığı sonucuna varılmıştır. Böbrek, beyin, sindirim sistemi ve meme kanserleri açısından da sınırlı olan verilerin sonucunda LNCS ile kanser oluşumu arasında bir ilişki tespit edilemediği belirtilmiştir (106).

Schernhammer ve ark.'nın yaptığı LNCS ve lösemi ve lenfoma ilişkisinin değerlendirildiği kohort çalışmasında günde bir porsiyondandan (>355 ml) fazla tatlandırıcılı içecek tüketen erkeklerde ve yoğun aspartam tüketenlerde (içecek ve masaüstü tatlandırıcı olarak) tüketmeyenlere göre non-Hodgkin lenfoma riskinin

arttığı gösterilmiştir. Ancak bu ilişkiye kadınlarda rastlanmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılara göre cinsiyete göre farklı sonuçların elde edilmesi nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Ayrıca karıştırıcı faktör olarak kimyasal kirleticilerin dikkate alınmadığı da eklenmiştir (107).

Berry ve ark.'nın yaptığı sükrözün karsinojenik etkilerinin değerlendirildiği derleme çalışmasında uzun süreli hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar ile sükrözün karsinojenik bir potansiyelinin olmadığı; insan çalışmalarında da belirlenen günlük alım düzeyleri içerisinde alındığında herhangi bir toksik ya da karsinojenik etkiye rastlanmadığı belirtilmiştir (108).

Guercio ve ark.'nın LNCS'li içecek tüketimi ile evre 3 kolon kanserinde nüks ve mortalite ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada (Kanser ve Lösemi Grup B - CALGB kohortu) günde 355 ml veya daha fazla LNCS'li içecek tüketiminin nüks ve ölüm riskini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Diğer tüm karıştırıcı faktörler (enerji alımı, BKİ, fiziksel aktivite, glisemik yük, vb.) için düzeltme yapıldığında da etkinin anlamlı olduğu belirtilmiştir. Yerine koyma senayoları ile çalıştırdıklarında da 355 ml şekerle tatlandırılmış içecek yerine LNCS ile tatlandırılmış içecek tüketiminin hastalısız sağkalımı %23, nüks olmaksızın sağkalımı %26 ve genel sağkalımı %22 arttırdığı belirlenmiş; bu sonuçlar doğrultusunda başlangıçta elde edilen bulguların da hastalar tarafından LNCS'li içeceklerin şekerle tatlandırılmış içeceklerin yerine konması nedeniyle açıklanabileceği belirtilmiştir (109).

Son olarak, Malik ve ark.'nın uzun dönemde şekerle tatlandırılmış içecek ve LNCS ile tatlandırılmış içecek tüketiminin mortalite riskine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında Sağlık Profesyonelleri Çalışması (Health

Professional's Follow-up 1896-2014) ve Hemşire Sağlık Çalışması (Nurses' Health Study 1980-2014) verileri analiz edildiğinde her iki kohortta da LNCS ile tatlandırılmış içecek tüketimi ile kanser mortalitesi arasında ilişki bulunmamıştır (110).

Sonuç olarak, epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde LNCS'ler ile kanser riski arasında ilişki bulunamamıştır. Sadece bir yayın erkeklerde LNCS'li içecekler ile non-Hodgkin lenfoma arasında ilişki saptamıştır; bu nedenle ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır (107).

2.7.3. Kronik böbrek hastalığı – LNCS

Karalius ve Shoham, şeker ve LNCS alımı ile kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren derleme çalışmalarına diyet içecek ve kronik böbrek hastalığına ilişkin 3 çalışmayı dahil etmişler ve bu çalışmalardan ikisinin pozitif ve anlamlı ilişkiye sahip olduklarını belirtmişler. Ancak bu çalışmaların metodolojilerinin zayıf olması ve karıştırıcı faktörlerin yeterince değerlendirmeye alınmamış olması nedeniyle net bir çıkarım yapmanın zor olacağı sonucuna varmışlardır (111).

Cheungpasitporn ve ark. şeker ve LNCS alımı ile kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkisini belirlemeye yönelik sistematik derleme ve meta-analizinde konuya ilişkin dört çalışmanın değerlendirmeye alındığı ve diyet içeceklerin kronik böbrek hastalığı riskini arttırmadığı sonucunu bildirmişlerdir (112).

2.7.4. Diş sağlığı/ürükleri – LNCS

Lohner ve ark.'nın konuya ilişkin 16 müdahale çalışmasını değerlendirdiklerinde yalnızca 2 çalışmanın müdahale ve kontrol grupları arasında ilişki saptamadığı; diğerlerinde şeker tüketimine kıyasla müdahale gruplarında daha asidik bir oral pH sağlandığı saptanmıştır (11).

2.7.5. Nörolojik etkiler – LNCS

Nörolojik etkiler yönünden değerlendirildiğinde LNCS'ler içerisinde çalışılan tek tatlandırıcı aspartamdır. Bazı araştırmalar, aspartamı; nöropsikiyatrik reaksiyonlar (baş ağrısı, depresyon, nöbet) ve nörolojik problemlerle ilişkilendirmektedir (113). Aspartam vücutta tamamen metabolize olabilen bir tatlandırıcıdır ve tartışılan etkiler metabolitleri ile ilişkilidir. Buna göre aspartam vücutta metabolize edildiğinde fenilalanin (%50), aspartik asit (%40) ve metanole (%10) metabolize edilir. Emilimi takiben fenialanin tirozine, aspartik asit alanine ve metanol de formaldehit ve formik asite dönüştürölmektedir (38). Serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterler ise ruh hali, biliş, öğrenme, motor aktivite, uyanıklık, ödöl, uyku, iştah ve kardiyovasköler fonksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar (113). Aspartamın bileşenleri ise beyin nörokimyasal kompozisyonunu değerştirebilir ve beyindeki nörotransmitter düzeyleri üzerine etki gösterebilmektedirler (114).

Fenilalanin vücuda alımını takiben iki yolu takip eder; bir kısmı karaciğerde tirozine çevrilir, kalan kısım ise nötral amino asit taşıyıcısına (NAAT) bağlanarak kan beyin bariyerinden (KBB) beyne doğru taşınmaktadır. Fenilalanin ve tirozin dahil olmak üzere çok sayıda bileşik, NAAT üzerindeki bir bağlanma yeri için birbirleriyle rekabet eder çünkü KBB'yi geçmenin tek yoludur. Ayrıca, tirozin beyinde sentezlenemez ve üretim için NAAT aracılığıyla KBB'ye girmek zorundadır. Beyinde, tirozin önce dihidroksifenilalanine (DOPA); DOPA'dan da bir katekolamin olan dopamine çevrilir. Ancak fenilalanin yüksek miktarda alındığında NAAT için tirozin ile yarışmakta ve dopamin üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Bir başka nörotransmitter olan serotonin fizyolojik olarak, davranış ve uyku, sıcaklık, iştah ve nöroendokrin fonksiyonun kontrolü için önemlidir. Serotoninin sentezi triptofan amino asidinden gerçekleşmektedir ve triptofan da KBB'yi geçebilmek için NAAT'ye gereksinim duyar. Bu nedenle, fenilalanin yükseldiğinde serotonin sentezi de baskılanmaktadır (114).

Aspartamın diğer bir metaboliti aspartat da nörotransmitter özelliğine sahip biojenik bir amindir. Beyinde, nöronlar tarafından kullanılarak bilginin bir nörondan diğerine aktarılmasını kolaylaştırmaktadır. Bir çeşit uyarıcı amino asittir ve beyin uyarıcı amino asitleri nörotransmitter olarak kullanır fakat normal beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi için uyarıcı ve inhibe eden kimyasallar arasında hassas bir dengeye ihtiyaç vardır. Aspartat, glutamat ile N-metil-D-aspartat (NMDA) resptörüne bağlanmak için yarışır ve bu Ca^{+2} akışının artmasına neden olmakta, bozulan intraselüler Ca^{+2} homeostazı nöron hücre fonksiyonunun değişmesine neden olmaktadır (113).

Aspartamın diğer bir metaboliti olan metanol ise metabolize olan aspartamın %10'unu oluşturmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi karaciğerde formaldehit ve formik asite dönüştürülerek vücuttan atılmaktadır. Metanolün metabolitlerinin beyin

için toksik olduğu bilinmektedir. Ashok ve ark. akut aspartam uygulamasını takiben metanol ve metabolitleri nedeniyle serbest radikal düzeylerinin artarak oksidatif stresi arttırdığını göstermiştir (115). Bir başka çalışmada, ratlarda uzun süreli (90 gün) aspartam uygulamasının (40 mg/kg) nitrik oksit radikallerinin seviyesinde artışa neden olduğu; aynı zamanda öğrenme ve hafızada önemli bir özelliğe sahip olan NMDAR-CaMKII-ERK/CREB yolağının fosforilasyonunda azalma olduğunu göstermişler ve bu etkinin metanol kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla aspartam metabolitlerinin beyinde oksidatif stres gelişimine katkı verebileceği sonucuna varmışlardır (116).

Yukarıda aspartam metabolitlerinin nörolojik sistem üzerine etkilerini ifade eden tüm veriler hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. İnsanlarda bu etkinin henüz net olmadığı belirtilmektedir (113). Toew ve ark.'nın LNCS'lerin sağlık etkileri üzerine yaptığı meta-analizde bir kohort çalışmasında LNCS alımı ile depresyon riski arasında pozitif bir ilişki bulunduğu; ruh hali (orta düzey kanıt), davranış (çok düşük kanıt düzeyi), nörobilişsel fonksiyon (düşük kanıt düzeyi) ve baş ağrısı (düşük kanıt düzeyi) insidansı ile bir ilişki saptanamadığı belirtilmiştir (12).

2.7.6. Hipertansiyon – LNCS

Cheungpasitporn ve ark.'nın yaptığı bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında LNCS'li içeceklerin hipertansiyon ile ilişkisini değerlendirdiklerinde elde edilen 4 çalışmanın sonucunda LNCS'li içecek tüketiminin hipertansiyon riskini arttırdığı belirlenmiştir. En düşük tüketime sahip olanlara kıyasla en yüksek tüketim grubunda riskin %15 arttığı ifade edilmiştir (117). Kim ve Je ise buna ek olarak LNCS'li içecek tüketimindeki her 1 porsiyon/gün artış ile riskin %9 daha artış gösterdiği sonucuna varmışlardır (118).

Toew ve ark.'nın LNCS'lerin sağlık etkileri üzerine yaptığı meta-analizde değerlendirilen 3 randomize kontrollü çalışmada LNCS alan bireylerde şeker veya plaseboya kıyasla sistolik ve diyastolik kan basıncının daha dūřuk (ok dūřuk kanıt dūzeyi) olduğu sonucuna varılmıştır (12). Elde olan veriler, bir sonuca varmak için yeterli bulunmamaktadır.

2.7.7. Erken Doğum – LNCS

LNCS alımı ile erken doğum riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren 3 epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Halldorsson ve ark. ile Englund-Ogge ve ark. tarafından yapılan iki prospektif kohort çalışmasında doz-yanıt ilişkisinin gözlemlendiği ve LNCS'li içecek tūketimindeki artış ile erken doğum riskinin arttığı belirlenmiştir (36, 119). Petherick ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmasında ise LNCS'li içecek tūketimi ile erken doğum riski arasında bir ilişki gözlemlenmediği belirtilmiştir (120).

Mevcut veriler iřıđında, LNCS tūketimi ile maternal sađlık, obstetrik parametreler ve yenidođan sađlıđı arasında net bir iliřki kurmak ve bir sonuca varmak mūmkūn grūnmemektedir.

2.7.8. Vücut ağırlığı/obezite – LNCS

2.7.8.1. LNCS'ler – Randomize kontrollü çalışmalar

Pereira LNCS'li içeceklerin vücut ağırlığı üzerine etkilerini değerlendirdiği derlemede konuya ilişkin randomize kontrollü çalışmalar ele alındığında şekerle tatlandırılmış içeceklere kıyasla LNCS'li içeceklerin toplam enerji alımını azalttığı ve ağırlık kazanımını önlediği veya ağırlık kaybı sağladığı sonucuna varmıştır. Ancak varolan çalışmaların sayıca az olduğu ve sürelerinin de kısıtlı olduğu vurgusunu yapmıştır (10).

Rogers ve ark.'nın yaptığı kapsamlı bir derlemede hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar biraraya getirilmiştir. Hayvan çalışmalarının 2/3'si LNCS tüketiminin vücut ağırlığına etki etmediğini ya da düşürdüğünü göstermiştir. Kısa süreli ve uzun süreli (4 hafta - 40 ay) randomize kontrollü insan çalışmalarının meta-analizinde de LNCS'lerin vücut ağırlığında azalma sağladığı görülmüştür (121).

Miller ve Perez tarafından yapılan bir başka meta-analizde 15 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen sonuçlar LNCS'lerin vücut ağırlığı, BKİ, yağ kitlesi ve bel çevresi üzerine orta düzeyde ancak anlamlı azalma sağladığı göstermiştir (14).

Lohner ve ark.'nın yaptığı derlemede LNCS'nin vücut ağırlığı üzerine etkilerini değerlendiren 26 randomize kontrollü çalışmadan 14'ünde müdahale

sonrası (LNCS veya diyet içecek) vücut ağırlığında azalma, 2'sinde vücut ağırlığında artış, 11'inde de vücut ağırlığında bir değişim gözlemlenmediği belirtilmiştir (11).

Toews ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde beş randomize kontrollü çalışmanın sonucunda şeker ya da plasebo alanlara kıyasla LNCS alanların vücut ağırlığında anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır (ok düşük kanıt düzeyi). Değerlendirilen beş çalışmadan yalnızca birinde kontrol grubunda plasebo kullanıldığı, diğerlerinde şekerin kullanıldığı belirtilmiştir. Vücut ağırlığı yönünden alt grup analizi yapıldığında ise hafif şişman ve obez bireylerde (ağırlık kaybı için çaba içerisinde olmayan bireyler) LNCS'lerin vücut ağırlığında 1.99 kg azalma sağladığı; normal vücut ağırlığına sahip bireylerde bir değişime sebep olmadığı belirlenmiştir (12).

2.7.8.2. LNCS'ler – Gözlemsel alışmalar

Miller ve Perez tarafından yapılan 9 prospektif kohort çalışmanın meta-analizinde LNCS tüketimi ile vücut ağırlığı ve yağ kitlesi arasında ilişki bulunamazken; BKİ değerlerinde küçük ama pozitif anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (14).

Romo-Romo ve ark'nın LNCS'lerin glukoz metabolizması ve iştah hormonları üzerine etkilerini değerlendiren sistematik derlemede ele alınan 14 prospektif çalışmanın sonucunda LNCS'lerin obezite, T2DM ve metabolik sendrom riskini arttırdığı belirlenmiştir (15).

Azad ve ark. tarafından yayınlanan bir meta-analizde de LNCS'lerin kardiyometabolik sağlık üzerine etkileri değerlendirilmiş ve 30 kohort çalışmanın ele alındığı derlemede düzenli LNCS kullanımı artmış BKİ, ağırlık kazanımı, artmış bel çevresi ve abdominal obezite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (16).

Lohner ve ark.'nın yaptığı derlemede LNCS'nin vücut ağırlığı üzerine etkilerini değerlendiren 17 prospektif kohort çalışmanın 10'u LNCS veya diyet içecek ile ağırlık kazanımı/artmış BKİ arasında pozitif ilişki (istatistiksel olarak anlamlı veya anlamlı olmayan bir artış trendi), 3' ters bir ilişki bulurken; 4' de ilişki bulamamıştır. Prospektif kohort çalışmaların alt grup analizinde LNCS müdahalesi olan 8 çalışmanın 7'si LNCS ile ağırlık kazanımı/artmış BKİ arasında pozitif ilişki tanımlarken, 1'inde ilişki bulunamamıştır (11).

2.7.9. Glisemik kontrol/diyabet – LNCS

2.7.9.1. LNCS'ler – Randomize kontrollü alışmalar

Toews ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde iki randomize kontrollü çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda şeker alanlara kıyasla aspartam ya da LNCS kombinasyonu alanların açlık kan glukoz düzeylerinin daha düşük (0.16 mmol/L) bulunduğu (n=52, çok düşük kanıt düzeyi); ancak plazma insülin düzeyleri veya insülin direnci veya ̢-hücre fonksiyonu üzerine bir fark gözlemlenmediği (n=66, çok düşük kanıt düzeyi) belirtilmiştir (12).

Nichol ve ark. tarafından gerçekleştirilen LNCS'lerin akut etkilerinin değerlendirildiği 29 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde aspartam, sükraloza, sakarin ve stevyozidlerin glukoz ya da diğer enerji kaynakları ile birlikte alınmadığında başlangıca kıyasla kan glukoz düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir. LNCS'nin türüne göre de glisemik etkiler bakımından bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak, bireylerin yaş, BKİ ve diyabet durumu glukoz yanıtını bir dereceye kadar etkileme eğilimi gösterdiği sonuçlar arasında verilmiştir (13).

Lohner ve ark. 17 randomize kontrollü ve 5 randomize kontrollü olmayan çalışmada tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalarda LNCS alımının glukoz kontrolü (postprandiyal glukoz, açlık glukoz veya HbA1c) üzerindeki etkilerini değerlendirdiğinde diyabetik bireylerde LNCS grupları ile kontrol grupları arasındaki glukoz kontrolünde bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (11).

Tucker ve Tan tarafından yapılan sistematik derlemede insanlarda LNCS'lerin glisemik kontrol üzerine akut etkilerin değerlendirildiği 41 müdahale çalışması ele alındığında akut koşullarda beraberinde bir karbonhidrat kaynağı verilmediği takdirde LNCS'lerin kan glukoz düzeylerine etkilerinin sudan farksız olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca enerji değerine sahip diğer tatlandırıcılara kıyasla kan glukoz düzeylerindeki azalmanın tatlı tat reseptörlerinin aktivasyonundan ziyade düşük karbonhidrat yükü ile ilişkili olduğu yorumunda bulunulmuştur (122).

Kim ve ark. tarafından yapılan bir derlemede farklı tatlandırıcıların glisemik kontrol üzerine kronik etkilerinin (7 gün – 2 yıl süreli ortalama 12-16 hafta) değerlendirildiği 15 çalışma ele alınmış; bu çalışmalardan 12'sinde glukoz, insülin, HbA1c, insülin direnci gibi parametreler üzerine LNCS'ler etkisiz olarak

görünürken; 3 tanesinde glukoz düzeylerinde artış, insülin yanıtlarında azalma gibi sonuçlar ortaya konmuştur (123).

2.7.9.2. LNCS'ler – Gözlemsel çalışmalar

Azad ve ark. tarafından yapılan 9 prospektif kohort çalışmanın sonucunda en düşük tüketime kıyasla en yüksek tüketim gösterenlerde T2DM insidansının %14 anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Ancak sonradan ilave edilen çalışmalarla bu etkinin azaldığı da belirtilmiştir (16).

Romo-Romo ve ark.'nın yaptığı sistematik derlemede gözlemsel çalışmalar ele alındığında LNCS alımı ile T2DM arasında bir ilişki saptandığı ancak burada en önemli karıştırıcı faktörün adipozite olduğu, bu nedenle LNCS'lerin glukoz metabolizması üzerine etkileri olduğuna dair net bir çıkarımın yapılamayacağı ifade edilmiştir (15).

Greenwood ve ark.'nın yaptığı 4 prospektif kohort çalışmasının meta-analizinde lineer bir doz-yanıt ilişkisi saptanmış; günde 330 ml LNCS'li içecek tüketimi ile T2DM riskinin %13 arttığı belirtilmiştir. Ancak bu meta-analizde ele alınan araştırmaların da azımsanmayacak düzeyde heterojen olduğu ve bunun da tahminlerin güvenilirliğini azalttığı eleştirisinde bulunulmuştur (17).

Imamura ve ark.'nın yaptığı 10 kohort çalışmanın sistematik derlemesinde günde bir porsiyon LNCS'li içecek tüketiminin T2DM riskini %25 arttırdığı; ancak sonuçlar obezite yönünden uyarlandığında bu riskin %8'e düştüğü belirlenmiştir. Ancak yazarlar karıştırıcı faktörler nedeniyle sonuçların güvenilirliğinin yetersiz olduğunu da belirtmişlerdir (18).

2.7.10. LNCS'lerin vücut ağırlığı ve metabolizmayı etkileyebileceği olası fizyolojik mekanizmalar

LNCS'lerin vücut ağırlığı ve metabolizma üzerine etkilerini ifade eden yukarıdaki çalışmaların tümü birlikte ele alındığında deneysel/kontrollü çalışmalarda LNCS'lerin vücut ağırlığı üzerine etkisiz olduğu ya da azaltıcı etkisi ortaya konurken; gözlemsel/epidemiyolojik çalışmalarda ise ağırlık kazanımı, obezite, metabolik sendrom, T2DM ile ilişkili bulunmaktadır. LNCS'ler ile istenmeyen metabolik sonuçlar arasındaki bu paradoksal ilişki iki şekilde açıklanabilmektedir. Bunlardan ilki ters nedenselliktir, yani metabolik hastalıklara veya ağırlık kazanımına yatkınlığı olan kişiler ilave şeker ve kalori alımını azaltmak için kalori içermeyen tatlandırıcı tüketmeye daha eğilimlidirler. İkincisi ise kalori içermeyen tatlandırıcıların enerji ve glukoz homeostazisini düzenleyen biyolojik süreçlerle etkileşime girebileceği düşüncesidir (20, 124). Bu biyolojik süreçlerle olan etkileşimde öne sürülen olası 4 mekanizma ise şöyledir;

- 1) Kalori içermeyen tatlandırıcılar glukoz ve enerji homeostazisinin kontrolüne katkıda bulunan öğrenilmiş yanıtlarla karışabilir (sefalik faz),
- 2) Tat tercihlerinde değişiklik yaratabilirler,
- 3) Sindirim sistemindeki tatlı tat reseptörleri ile etkileşerek inkretinlerin salınması yoluyla glukoz emiliminde rol oynayabilir ve insulin salınımını tetikleyebilir,

- 4) Bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek glukoz intoleransını tetikleyebilirler (20-22).

2.7.10.1. Sefalik faz

Sefalik faz, besin mideye ulaşmadan daha ağıza alındığında gastrik salgıların oluştuğu erken fazı ifade etmektedir (125). Bu hipotezi destekleyen kanıtların önemli bir kısmı Swithers ve Davidson'ın sıçan modelindeki çalışmalarından gelmektedir (126). Pavlov'un koşullanma ilkelerini kullanarak kalori içermeyen tatlandırıcıların enerjisi öngören ve otonomik ve endokrin öğrenilmiş yanıtları uyaran tatlı tat yeteneğini zayıflattığı hipotezini öne sürmüşlerdir (127). Bu hipotezi test etmek için yaptıkları bir dizi deneyde glukozla tatlandırılmış bir diyet alan sıçanlara kıyasla kalori içermeyen tatlandırıcılar ile tatlı tadın sağladığı diyetleri tüketen sıçanların vücut ağırlığının daha fazla olduğu, vücut yağı birikiminin daha fazla olduğu, yeni bir yemek yendiğinde termik yanıtların azaldığı görülmüştür (126, 128, 129). Hipotezleri ile uyumlu olarak kalori içermeyen tatlandırıcıların sefalik yanıtı bozduğu, kontrol grubundakilere kıyasla kalori içermeyen tatlandırıcı ile tatlandırılmış diyet tüketenlerin yeni bir test yemeği ya da oral glukoz tolerans testine benzer hiperglisemik yanıtları verdikleri görülmüştür (130).

Tatlandırıcılarla ilişkili olarak en iyi çalışılan sefalik faz yanıtı sefalik faz insülin yanıtı (CPIR-Cephalic Phase Insulin Response)'dır. CPIR, besin öğesinin emilimi başlamadan önce ortaya çıkan, nöral olarak başlatılan insülin yanıtıdır. Enerji veren tatlandırıcılar olan glukoz ve sukrozun CPIR'ı etkin bir biçimde uyardığı bilinmektedir (131, 132). Buna ek olarak, sakarin ve sükralozun da etkin birer CPIR uyarıcısı olduğu belirlenmiştir. Ancak, aspartam, stevyozid ve siklamatin

CPIR'ı uyarmadığına yönelik veriler mevcuttur. Bu konuda daha fazla araştırmanın gerekliliğine vurgu yapılmaktadır (131).

2.7.10.2. Tat tercihi (sweet tooth hypothesis)

Doğuştan gelen tatlı tada olan ilgi göz önüne alındığında, özellikle erken yaşlarda tatlı bileşiklere maruz kalmanın tatlı tadı daha fazla tercih etmeye teşvik edebileceği varsayılmaktadır. Tatlı yiyecek ve içecekler bakımından bunların çoğu enerji içeriği bakımından da zengindir, bu yönden bakıldığında artmış tatlılık tercihi kötü beslenme düzenini ve bu da obeziteyi teşvik edebilmektedir (22). Erken yaşta tatlı tatlara yüksek miktarda maruziyetin bir sonucu olarak daha fazla tatlı tercihi, sıçan çalışmalarından elde edilen verilerle desteklenmektedir, ancak bu hipotez insanlarda yeterince desteklenmemektedir (133). Gebe sıçanlar aspartama maruz kaldıklarında, yavruların 60 günlük yaşam sürelerinde daha fazla miktarda tatlı yiyecekler tercih ettiği belirlenmiştir (134). Yine benzer şekilde, anne karnında veya laktasyon döneminde asesülfam-K'a maruz kalan yavruların tatlı tat tercihlerinin arttığı gösterilmiştir (135).

2.7.10.3. Tatlı tat reseptörleri

Tatlı tat reseptörleri şekerler (glukoz, fruktoz, sükröz, maltoz), LNCS'ler (örn. sakarin, aspartam, siklamat), bazı amino asitler (D-triptofan, D-fenilalanin, D-serin), bazı proteinler (monellin, brazzein, taumatin) gibi farklı kimyasal bileşikler ile aktive edilebilirler (70). Bu bileşikler ağızda T1R2-T1R3 heterodimer kompozisyondaki tek bir GPCR'yi aktive ederek nörotransmitter salınımını

sağlayarak, beyne tatlı tat iletilmektedir. Ağızda gerçekleştirdikleri tat transdüksiyonundaki rollerine ek olarak; son yıllarda mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, pankreas, yağ dokusu, kalp, beyin, mesane ve böbrek de dahil olmak üzere çeşitli diğer organlarda da TTR'ler tanımlanmıştır. Bu reseptörler, bu ağız dışı bölgelerde da ağızdakine benzer şekilde işlev gösterir, yani; bir "tatlı" ligand bağlandığında hücre içi sinyalleşmeyi aktive eder ancak etki ettikleri hücre tipine bağlı olarak farklı fizyolojik yanıtlar da oluşturabilirler. TTR'lerin farklı dokularda dokuya özgü spesifik rolleri tam anlaşılamamış olsa da gastrointestinal kanal ve pankreas bunlar içerisinde en çok çalışılan doku ve organlardır. Bu doku ve organlarda insülin ve inkretin salınımıyla ilişkili oldukları belirlenmiştir (72).

Enteroendokrin hücreler (EECs) gibi özelleşmiş epitel hücrelerin membranında yerleşmiş olan belirli reseptör ve taşıyıcı sistemler bağırsak lümenindeki besinleri algılama yeteneğine sahiptir. GI gustatuvar sistemi bağırsağın duyuşal epitel hücrelerini beyindeki ilk gustatuvar düzenleyici merkezini birbirine bağlayan nöral-epitelyal düzenekler içermektedir. Bağırsak epitelyal düzeneği belirli besin öğelerinin uyarısına karşın salgılanan glukagon-benzeri peptit-1 (GLP-1), peptit tirozin-tirozin (PYY) ve kolesistokin gibi nöroaktif peptitleri içerir. Tat reseptör hücrelerinin apikal ucunda eksprese edilen GPCR'ler ve çözünür reseptörler luminal besin öğeleri için reseptör vazifesi görmekte ve GLP-1 ve PYY gibi belirli sinyal moleküllerinin salınımını tetiklemektedir. Bağırsaktaki bu reseptör ve taşıyıcı sistemler için temel ligandlar üç makrobesin öğesi (protein, yağ ve karbonhidratlar); yanısıra bunların yapıtaşları olan amino asit, yağ asitleri ve glukoz şeklindedir (61).

Kalori içeren ve içermeyen tatlandırıcıların her ikisinin de ağızdaki tat reseptörlerine bağlanarak tatlılık duyusunun algılanmasına neden olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur. Bu durum LNCS'lerin benzer şekilde enteroendokrin hücrelerde yer alan tatlı tat reseptörlerine bağlanarak sinyal iletimine ve GI peptit

salınımına neden olacağı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Bu olasılığın netleştirilmesi için çeşitli modeller incelenmiştir (61, 136).

In vitro çalışmalar kalori içeren ve içermeyen tatlandırıcıların enteroendokrin hücrelere uygulamasının bu hücrelerde T1R3'e bağımlı mekanizma aracılığı ile GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonların salınımına yol açtığını göstermiştir (84, 90). Buna ek olarak, hem kalori içeren hem de kalori içermeyen tatlandırıcıların intestinal tatlı tat reseptörleri üzerine olan etkileri ile glukoz taşıyıcıları olan SGLT-1 ve GLUT2 ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir (88, 90).

In vivo çalışmalarda bu konuya ilişkin olarak çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Farelerde yapılan çeşitli çalışmalar kalori içermeyen tatlandırıcıların SGLT-1 ve GLUT2 bağımlı glukoz emilimini arttırdığı gösterilmiştir (136). Ancak Fujita ve ark. bunun aksine kalori içermeyen tatlandırıcıların inkretin salınımı ve glukoz dalgalanmasına etkisi olmadığını rapor etmiştir (137).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da benzer şekilde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çeşitli çalışmalar kalori içermeyen tatlandırıcıların sağlıklı bireylerde oral glukoz yüklemesine yanıt olarak GLP-1 salınımını arttırdığını göstermiştir (138,139). Ancak T2DM'li bireylerde benzer etkiler gözlemlenmemiştir (139). Wu ve ark. da sükraloz ve asesülfam K'nın ayrı ayrı ya da birlikte verilmesinin gastrik boşalma, GLP-1 veya glisemik yanıtlar üzerinde akut etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (140).

Sonuç olarak, *in vitro* çalışmalar kalori içermeyen tatlandırıcıların bağırsaklarda fizyolojik olarak aktif olduğu konusunda güçlü kanıtlar sunsa da sıçan ve insanlardaki *in vivo* çalışmalardan elde edilen kanıtlar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır (20, 21).

2.7.10.4. Bağırsak mikrobiyotası

İnsan bağırsağı trilyonlarca mikroorganizma içerir, öyle ki toplam sayıları vücut hücrelerinin sayısına eşit kabul edilmektedir (141). Bağırsakta yaşayan bu dinamik ve çeşitli mikroorganizmalar çeşitli patolojik, diyetsel ve metabolik duruma çabuk adaptasyon sağlama yeteneğine sahiptirler. İnsan mikrobiyotasına 4 temel şube – Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria ve Proteobacteria - hakim olmakla birlikte mikrobiyom miktar ve çeşitliliği sağlıklı bireylerde bile geniş çeşitlilik gösterebilir. Ancak miktar ve çeşitlilikteki farklılıklara rağmen çalışmalar sağlıklı bireylerde ortak olan bir ‘ana mikrobiyom’a işaret etmektedir (142).

Mikrobiyomdaki bozulmalar veya disbiyozis; obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkları içeren çeşitli metabolik hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır. Obezite ve diğer metabolik hastalıkların etiolojisinin anlaşılması ve bu epidemiyle savaşmak için yeni stratejilerin tanımlanması amacıyla diyetin bağırsak mikrobiyotasına etkisi ve konakçı-mikrop etkileşimleri konusundaki araştırmalar ilgi çekici bir alan haline almıştır. Buna bağlı olarak da bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı konusundaki yayınların sayısı son 15-20 yılda önemli ölçüde artış göstermiştir (143).

LNCS'ler ve mikrobiyom ilişkisi de bu çalışmalar arasında yerini almıştır. LNCS'lerin büyük bir kısmı memeli vücudunda değişmeden atılmaktadır ve bu nedenle de konakçıda hiçbir fizyolojik etki ortaya çıkarmadan metabolik olarak 'etkisiz' kabul edilmektedir. Bu 2 görüş LNCS'lerin kullanımına teşvikin temelini oluştururken, LNCS'lerin konakçı tarafından metabolize edilmemesi bu bileşiklerin bağırsak mikrobiyomu ile etkileşime girebilmesi olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (144).

LNCS'lerin biyolojik akıbeti bağırsak mikrobiyotasını etkilemelerinde belirleyici rol oynayabilir. Aspartam, sindirim kanalında tamamen sindirilirler ve sindirim ürünleri ince bağırsakta emilir; asesülfam-K ise sindirilmez ancak tamamı hızla emilir ve vücutta idrar yolu ile uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle her ikisi de kolona ulaşmamaktadır. Bu durum bağırsak mikrobiyotasına doğrudan etkileri olmayacağını düşündürmektedir. Sakarin, stevyol glikozidleri ve sükraloz ise kolona ulaşan LNCS'lerdir; stevyol glikozitlerinin bağırsak bakterileri tarafından metabolize olduğu, sakarin ve sükralozun ise değişmeden dışkı ile atıldığı bilinmektedir (35). Dolayısıyla bu LNCS'lerin bağırsak mikrobiyotasını doğrudan etkileme potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bu durum diğer tatlandırıcıların sindirim, GI geçişi veya emilim süreçlerini değiştirmeleri yoluyla etkileri olabileceği gerçeğini dışlamamaktadır. Nitekim aspartam ve asesülfam-K'un da bağırsak mikrobiyotasına etkilerini rapor eden çalışmalar mevcuttur (145, 146); ancak mekanizma henüz bilinmemektedir (131).

LNCS tüketimi ve bağırsak mikrobiyota profili arasındaki olası ilişki ilk olarak 1980 yılında Anderson ve ark. tarafından incelenmiş ve 10 gün süresince sakarine maruz kalan erkek sıçanların fekal bakteri oranının değiştiği belirlenmiş; aerobiklerde artış ve anaerobiklerde belirgin bir azalma gözlenlenmiştir (142). LNCS'ler ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi destekleyen en önemli

çalışma son yıllarda Suez ve ark. tarafından yapılmıştır (98). Bu çalışmada farelerin içme suyuna şekilde sakarin (3333 mg/kg), sükraloza (1666 mg/kg) ya da aspartam (1333 mg/kg) ilave edilmiş ve 11 haftanın sonunda kontrollere kıyasla (su, sükröz ya da glukoz tüketen fareler) kalori içermeyen tatlandırıcıları tüketen farelerde belirgin bir glukoz intoleransı geliştiği görülmüştür. Bu fenotipin mikrobiyom ile ilişkili olduğu düşünülmüştür çünkü Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterileri hedef alan 2 farklı antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra LNCS kaynaklı glukoz intoleransı ortadan kalkmıştır. Ardından glisemik yanıtları en güçlü şekilde etkileyen sakarin ile çalışmaya devam edilmiş; insanlar için belirlenmiş olan ADI değerinde saf sakarin yine içme sularına eklenmiş. Bu farelerden germ-free farelere fekal transplantasyon yapıldığında hayatlarında hiç kalori içermeyen tatlandırıcı ile karşılaşmamış bu farelerde de hiperglisemi gözlemlenmiştir (98).

Suez ve ark.'nın elde ettiği sonuçlara benzer şekilde Palmnas ve ark. da 8 hafta aspartam maruziyetinin (obez=5 mg/kg, normal ağırlık=7 mg/kg, kontrol grubu=su) sıçanlarda bağırsak mikrobiyotasını bozduğu ve açlık glukoz düzeylerinde artışa ve bozulmuş insülin toleransına yol açtığı görülmüştür. Ayrıca, her iki müdahale grubunda fekal bakteri kompozisyonu analizinde Firmicutes/Bacteroidetes oranında artış olduğu saptanmıştır (145).

Bian ve ark.'nın asesülfam-K'un bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini değerlendirdikleri vaka-kontrol çalışmasında kontrol grubuna su verilirken, vaka grubuna (her iki cinsiyet için de n=5) 37.5 mg/kg asesülfam verilerek 4 haftalık takip gerçekleştirilmiştir. Sonuçta erkek farelerde ağırlık artışı ve Bacteroides, Anaerostipes ve Sutterella türlerinde artış olduğu saptanmıştır. Ancak, besin alımının gözlemlenmemesi, vücut kompozisyonunun alınmaması ve örneklem sayısının azlığı çalışmanın sınırlılıkları olarak verilmiştir (146).

Bian ve ark.'nın aksine Uebanso ve ark.'nın yaptığı çalışmada 8 hafta süresince farelere ADI düzeyinde (15 mg/kg) asesülfam-K verildiğinde (n=9 vaka, n=8 kontrol); fekal mikrobiyota analizinde gruplar arası fark gözlemlenmemiş ve ADI düzeyinde Ace-K maruziyetinin gut mikrobiyotasında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı sonucuna varılmıştır (147).

Bian ve ark.'nın sükraloza ve mikrobiyota ilişkisini değerlendirmek için yaptıkları 6 ay süreli çalışmada farelere sükraloza+su (9-22 mg/kg, n=10) ya da sadece su (n=10) verilerek 3. ve 6. aylarda fekal örnek almışlar. Sonuçlar değerlendirildiğinde sükralozun bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek bakteriyel pro-inflammatuvar genlerde artışa yol açtığı belirlenmiştir (148).

Stevya-mikrobiyota ilişkisini değerlendiren bir çalışmada ise 4 haftalık takip sonucunda sadece yüksek doz (n=5, 139 mg/kg) rebaudiozid A grubunda fekal laktobasil çeşitliliğinin arttığı belirlenmiş; diğer gruplarda (n=5, 5,5 mg/kg; n=5, yalnızca su) önemli bir farklılık saptanmamıştır (149). Bunun aksine, Nettleton ve ark. düşük doz rebaudiozid A (2-3 mg/kg) ile yaptıkları 9 haftalık çalışmada rebaudiozid A alan farelerde ağırlık kazanımı ve glukoz toleransında bir değişiklik olmazken, bağırsak mikrobiyotasının bozulduğu ve nukleus akumbens tirozin hidroksilaz ve dopamin transporter mRNA düzeylerinin azaldığı bulmuşlardır (150).

LNCS-mikrobiyota konusunda insanlarda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Frankenfeld ve ark.'nın yaptığı çalışmada 31 katılımcıdan 4 günlük besin tüketim kayıtları alınarak tatlandırıcı tüketim miktarları belirlenmiş, 5. günde de fekal örnekler alınarak analiz edilmiştir. Buna göre, aspartam tüketenler 7, asesülfam-K tüketenler 7 ve her ikisini tüketenler 3 kişi olarak belirlenmiştir. Tüketilen LNCS

miktarları (asesülfam-K 1.7-33.2 mg/gün, aspartam 5.3-112 mg/gün) doğrultusunda tüketenler ve tüketmeyenler arasında Bacteroidetes/Firmicutes oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (151). Suez ve ark. tarafından yapılan 7 kişilik pilot çalışmada ise 7 gün boyunca ADI düzeyinde (5 mg/kg) sakarin verilerek takip gerçekleştirilmiş; çalışma sonunda 4 kişide glisemik yanıtların bozulduğu ve bağırsak mikrobiyotasında disbiyozisin gerçekleştiği saptanmıştır (98). Thomson ve ark.'nın yaptığı randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışmada ise 34 sağlıklı bireyden 17'sine 7 gün boyunca kapsül formda 780 mg/gün sükraloz verildiğinde glisemik kontrol ve insülin duyarlılığının gruplar arası fark göstermediği; bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda da değişiklik saptanmadığı belirtilmiştir (152). Farup ve ark. morbid obez bireylerle yaptıkları çalışmada da bireylerin besin tüketimi validasyonu yapılmış besin tüketim sıklığı anketi ile değerlendirilerek LNCS tüketimleri belirlenmiş ve bağırsak mikrobiyota ve kısa zincirli yağ asidi miktarlarındaki değişim değerlendirilmiştir. Buna göre LNCS tüketiminin bağırsak mikrobiyotasında 39 bakteriyel gruptan 4'ünü değiştirdiği, bütirik asit miktarını azalttığı belirlenmiştir. Bütirik asidin antiobezojenik etkileri düşünüldüğünde LNCS'lerin ağırlık kontrolünde kullanımının beklenen sonuçları sağlayamayacağı yorumunda bulunmuşlardır (153).

Sonuç olarak, fare ve insan çalışmaları LNCS tüketiminin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve çeşitliliğini değiştirebileceğine dair kanıt sağlarken; bunun iştahı, enerji alımını ve vücut ağırlığını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ayrıca verilerin önemli bir kısmının hayvan çalışmalarında gelmesi ve kullanılan dozların belirlenen ADI dozlarından yüksek olması nedeniyle sonuçların insanlara uyarlanmasını ve yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Hayvan çalışmaları tipik olarak LNCS tüketimi ile birlikte kontrollü bir diyet kullanırken, yukarıda belirtilen insan çalışmalarında diyet kontrolü bulunmaktadır. Hem besin alımı hem de diyet kompozisyonu bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilmektedir; bu nedenle, çalışma sonuçlarındaki farklılıkların LNCS'den mi yoksa diyetten mi kaynaklandığı net değildir. Tüm bu verilerden hareketle LNCS-bağırsak

mikrobiyotası ilişkisinde net sonuçlara ulaşabilmek için daha uzun süreli, randomize kontrollü, diyetlerin de kontrollü olduğu insan çalışmalarına gereksinim bulunmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri

Bu araştırma ile LNCS'lerin glukoz toleransı ve inkretin salınımı üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hipotezler,

- 1) LNCS'ler sindirim sistemi boyunca bulunan tatlı tat resaptörleri aracılığıyla ince bağırsakta inkretin salınımını arttırmaları.
- 2) İnce bağırsakta glukoz taşıyıcılarının fonksiyonunu arttırarak, glukoz emilimini arttırır ve postprandiyal kan glukoz düzeylerini arttırmaları.

3.2. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma randomize plasebo kontrollü, tek kör bir araştırmadır. Araştırma, 2 Nisan 2019 ve 9 Mayıs 2019 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nde öğrenim gören 19-30 yaş arası yetişkin, sağlıklı, beden kütle indeksi normal aralıkta olan ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$), normoglisemik ve gönüllü 42 kadın birey ile tamamlanmıştır. İnsülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus hastalığı olanlar, karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullananlar (tiyazid idüretikleri, glukokortikoidler veya beta blokerler), madde kullanımı olanlar, kronik olarak alkol alanlar, düzenli olarak LNCS tüketimine sahip olanlar (haftada 1'den fazla diyet içecek tüketenler), akut/kronik enfeksiyonu olanlar ve erkek cinsiyete sahip olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir. Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için güç analizi

G*Power isimli paket program kullanılmıştır (154). Etki büyüklüğü (Δ) 0.92 olarak kabul edildiğinde deneye grup başına 10 kişi olarak toplam 40 kişi alınması gerektiği bulunmuştur. Etki büyüklüğü (f) hesabında öngörülen parametreler literatürde benzer etki büyüklüklerine bakılarak karşılaştırılmıştır. Ancak çalışmaya katılan bireylerin araştırma süresini tamamlamadan çalışmayı terk etmeleri riskine karşı her grup için çalışmayı tamamlanması hedeflenen 10 katılımcıya ek olarak her gruba fazladan 2 kişi ile başlanmıştır. Toplam olarak 48 kişi ile araştırmaya başlanmış ancak 5 kişi OGTT sırasında yaşanan sıkıntılar (bulantı/kusma, bayılma, vb) nedeni ile; 1 kişi de LNCS tüketimi ile başlayan diyare şikayeti nedeniyle araştırmadan ayrılmıştır.

Bireylerden araştırmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onam formu alınmıştır (Ek 1). Ayrıca, araştırmanın yürütülebilmesi için Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 2018/4 sayılı, 2018-4/29 karar numarası ve 23.03.2018 tarihli "Etik Kurul Onayı" alınmıştır (Ek 2).

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya katılan tüm bireyler için demografik özelliklerinin, genel alışkanlıklarının, beslenme alışkanlıklarının ve fiziksel aktivite düzeylerinin sorgulandığı bir anket formu doldurulmuş, araştırmanın başlangıcında, ortasında ve sonunda bireylerden 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır. Ayrıca araştırmanın başında ve sonunda vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi ölçümü ve vücut bileşimi analizleri yapılmış ve kanları hemşire tarafından alınarak biyokimyasal testlerden 3 saatlik 75 g OGTT – insülin eşlikli, HbA1c, GLP-1 analizleri yapılmıştır.

Araştırmaya katılan bireyler rastgele 12'şer kişiden oluşan 4 gruba bölünmüş ve bireylerin tamamından aşağıdaki protokole uygun şekilde 4 hafta boyunca her gün bir kez su ve tatlandırıcı karışımını içmeleri istenmiştir. Tatlandırıcı ve su karışımları araştırmacı tarafından hazırlanmış, tablet olarak kullanılan tatlandırıcılar (sakarın ve sükraloz) istenen doz sağlanacak şekilde hesaplandıktan sonra belirli sayıda tablet toz haline getirilerek, toz halde bulunanlar (asesülfam-K+aspartam karışımı) ise hassas terazi ile tartımı yapılarak suya karıştırılmıştır. Su-tatlandırıcı karışımları araştırmaya katılan bireylere günlük olarak verilmiş ve haftasonuna denk gelen günler için de uygun sayıda önceden tedarik edilmiştir. Ayrıca bu 4 haftalık süre içerisinde araştırmaya katılan bireylerden rutin beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarını değiştirmemeleri ve diyet içecek ve LNCS içeren besinleri tüketmemeleri istenmiştir.

- I. Grup: 330 ml su ile beraber sakarin (140 mg)
- II. Grup: 330 ml su ile beraber sükraloz (66 mg)
- III. Grup: 330 ml su ile beraber aspartam (88,2 mg) ve asesülfam K (88,2 mg)
- IV. Grup: 330 ml su

Araştırmaya her grupta 12 kişi ile başlanmış ancak bir önceki bölümde açıklaması yapılan kayıplar nedeniyle I. grupta 11, II. grupta 11, III. grupta 11 ve IV. grupta 9 kişi araştırmayı tamamlamıştır.

Bireylere verilen bu dozlar araştırmaya katılanların en düşük ve en yüksek vücut ağırlıkları olan 42-87 kg bir birey için hesaplandığında vücut ağırlığı başına sırasıyla 3,3-1,6 mg/kg, 1,6-0,8 mg/kg, 2,1-1,0 mg/kg, 2,1-1,0 mg/kg olarak hesaplanmıştır ve bu değerler her biri için belirlenmiş olan ADI üst limitlerinin oldukça altında kalmaktadır (2-4). Ayrıca miktarlar günlük yaklaşık olarak 2 kutu gazlı içeceğin tatlılık derecesine benzer tutulmuştur.

3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.4.1. Kişisel özellikler

Araştırmaya katılan bireylerin kişisel özelliklerini saptamak için 23 sorudan oluşan bir anket formu kullanılmıştır (Ek 3). Anket formunda bireylerin demografik bilgileri, genel alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyleri, antropometrik ölçümleri sorgulanmıştır. Anket formu araştırmacı tarafından bireylerle yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur.

3.4.2. Antropometrik ölçümler

Araştırmaya katılan bireylerin aç karnına hafif giysi ile vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve bel çevresi ölçümleri alınmış ve anket formuna kaydedilmiştir. Bireylerin boy uzunlukları Seca marka boy ölçer kullanılarak ölçülmüştür. Boy uzunluğu ölçümü yapılırken dik pozisyonda, ayaklar yan yana ve baş Frankfurt düzleminde (kulak kanalı ile göz çukurunun alt sınırının aynı hizada, bakışları yere paralel olduğu durum) olmasına dikkat edilmiştir (155). Vücut ağırlıkları ise Tanita MC 180 marka cihaz ile ölçülmüş ve aynı cihazla bio-elektrik impedans analiz (BİA) yöntemi kullanılarak vücut bileşimi analizleri ile vücut yağ kütlesi (kg) ve yüzdesi, yağsız vücut kütlesi (kg) ve yüzdesi, vücut su miktarı (lt) ve yüzdesi elde edilmiştir. Bireylerin boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları kullanılarak BKİ (kg/m^2) hesaplamaları yapılmıştır. BKİ (kg/m^2) değerleri [$\text{Vücut ağırlığı (kg)}/\text{Boy uzunluğu (m}^2$)] denklemi ile hesaplanmıştır. Bel çevresi, birey ayakta yan iliya çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından geçen çevre mezura ile ölçülmüştür (155).

Her bireyde BIA ölçümü yapılırken aşağıdaki koşulların sağlanmasına dikkat edilmiştir;

- 12 saat öncesinden egzersiz yapılmaması,
- 48 saat öncesi alkol kullanılmaması,
- 4 saat öncesinde yemek yemeye son verilmesi,
- 7 gün süre ile diüretik alınmaması,
- Testten 4 saat öncesi su, çay, kahve, kola içilmemiş olması
- Menstruasyon döneminde olunmaması,
- Bireyin üzerinde metal takı, vb. olmaması (155).

Bu ölçümler çalışmanın başlangıcında ve sonunda olmak üzere iki kez tekrarlanmıştır.

3.4.3. Beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim kaydı

Bireylerin beslenme alışkanlıkları (öğün düzeni, öğün atlama durumu, vb.) anket formunda sorgulanmıştır (Ek 3). Ayrıca araştırmanın başında, ortasında ve sonunda olmak üzere toplam üç kez 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları alınmıştır (Ek 4). Bireylerin günlük olarak tükettikleri besinler miktara dönüştürülürken ‘Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu’ndan yararlanılmıştır (156). Yemeklerin içerisine giren besinlerin miktarı saptanırken ise standart yemek tarifleri kullanılmıştır (157, 158). Bireyin günlük olarak aldığı enerji ve besin öğeleri “Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 7.2” programı kullanılarak analiz edilmiştir (159).

3.4.4. Fiziksel aktivite düzeyleri

Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (International Physical Activity Questionnaire-IPAQ) ile ölçülmüştür. IPAQ-kısa form 15-65 yaş arası bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek amacıyla Craig ve ark. tarafından geliştirilmiştir (160). Bu çalışmada, anketin Öztürk tarafından 2005 yılında ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan formu kullanılmıştır (161).

Anketin kısa formu 7 sorudan oluşmakta olup, yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan ve otururken harcanan zaman hakkında bilgi vermektedir. Toplam skorun hesaplanması yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakika) ve frekans (gün) toplamını içerir. Aktiviteler için gerekli olan enerji MET değerleri ile hesaplanır. Oluşturulan standart MET değerleri; yürüme için 3.3 MET, orta şiddetli fiziksel aktivite için 4.0 MET, şiddetli fiziksel aktivite için 8.0 MET değerleri kullanılmaktadır. Oturma sorusu ise ek bir belirleyici olarak kabul edilmekte ve fiziksel aktivite skorlamasına dâhil edilmemektedir (161).

Bu anket ile çalışmanın başlangıcında bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri belirlenmiş ve yukarıda belirtilen hesaplama dayanarak elde edilen değerler kategorize edilirken üç seviyeye ayrılmıştır. Bunlar; inaktif, minimal aktif ve çok aktif kategorileridir (161).

3.4.5. Biyokimyasal ölçümler

Araştırmaya katılan tüm bireylerden 8-12 saat açlık sonrası hemşire tarafından kateter yerleştirilerek kan örnekleri alınmış; alınan kan örneklerinde açlık glukoz, açlık insulin, HbA1c, GLP-1 bakılmıştır. Açlık kan örnekleri alındıktan sonra tüm bireylere 75 g glukoz solüsyonunu içmeleri istenmiş ve birinci, ikinci ve üçüncü saat kan örnekleri alınarak glukoz ve insülin değerleri analiz edilmiştir.

OGTT aşağıdaki kurallara uyulması konusunda özen gösterilmiştir;

- Testten önce, en az 3 gün süresince yeterli karbonhidrat (≥ 150 g/gün) alınmasına özen gösterilmeli ve yeterli fiziksel aktivite yapılmalıdır.
- Testin uygulanması için en az 8 saatlik açlık sağlanmalıdır.
- Testten önceki akşam 30-50 g karbonhidrat ihtiva eden bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilmesine izin verilir ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmemelidir.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir, fiziksel yönden aktif olmaları kesinlikle önerilmez.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g glukoz içeren 250-300 ml su 5 dakika içinde içilmelidir (162).

Bunlara ek olarak insulin direncinin belirlenmesinde Homeostatik Model Değerlendirme İnsülin Direnci (HOMA-IR) hesaplaması yapılmıştır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp, insülin direncini tahmin etmek için kullanılan güvenilir doğrudan yöntemdir. Ancak bu metot girişimsel, pahalı, zaman alan ve tecrübeli bir personele gereksinim duyan bir yöntem olduğundan klinikte kullanımı sınırlıdır. Öte yandan, eş zamanlı açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarından

hesaplanan basit, pahalı olmayan ve validasyonu yapılmış olan HOMA-IR ve Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI) gibi araçlar da insülin direnci/duyarlılığının gösterilmesinde kullanılabilir. Bu çalışmada 1985 yılında Mathews ve ark tarafından geliştirilen ve günümüzde de geçerliliğini koruyarak yaygın olarak kullanıma sahip olan HOMA-IR yöntemi kullanılmış ve hesaplama aşağıdaki formüle göre yapılmıştır (163).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık glukoz (mg/dL)} \times \text{açlık insülin (uIU/mL)}] / 405$$

Bu ölçümler araştırmanın başlangıcında ve sonunda olmak üzere iki kez tekrarlanmıştır. Tüm biyokimyasal verilere ilişkin referans değerler Ek 5'te verilmiştir. Kan örneklerinde bakılacak olan biyokimyasal parametreler, Acıbadem Sağlık Grubu Labmed laboratuvarında yapılmıştır. Acıbadem Labmed Laboratuvarları TÜRKAK tarafından verilmiş olan TSE EN ISO 15189 standartlarına uygun akredite bir kuruluştur.

3.4.6. Verilerin değerlendirilmesi

Bireylerin günlük olarak aldığı enerji ve besin öğeleri "Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 7.2" programı kullanılarak analiz edilmiştir (159). Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerden elde edilecek verilerin istatistiksel analizinde Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır (164). Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanılmıştır. Normal dağılım

göstermeyen değişkenlerin başlangıç ve son ölçüm karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde ise Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni-Dunn test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 42 sağlıklı birey katılmıştır. Bunlardan %26,2'si (n=11) sakarin grubunda, %26,2'si (n=11) sükraloz grubunda, %26,2'si (n=11) aspartam+asesülfam-K grubunda yer alırken; %21,4'ü (n=9) de kontrol (plasebo) grubunu oluşturmuştur. Bireylerin tamamının cinsiyeti kadındır ve üniversite öğrenimi görmektedirler. Bireylerin demografik özelliklerine ilişkin dağılımlar Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının 19 ile 30 arasında değiştiği ve yaş ortalamalarının $21,24 \pm 2,26$ yıl olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %71,4'ünün (n=30) evde, %28,6'sının (n=12) da yurttan yaşadığı saptanmıştır. Bunlar içerisinde yalnız yaşayanların oranı %14,3 (n=6), arkadaşıyla yaşayanların oranı %35,7 (n=15) ve ailesiyle yaşayanların oranı %50,0 (n=21) olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin kardeşinin olma durumu değerlendirildiğinde; %85,7'sinin (n=36) kardeşi olduğu, %14,3'ünün (n=6) ise kardeşi olmadığı görülmüştür. Kardeşi olan bireylerin ise %38,9'unun (n=14) 1 kardeşi, %44,4'ünün (n=16) 2 kardeşi ve %16,7'sinin (n=6) 3 ve daha fazla kardeşi olduğu belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin anne-babalarının eğitim durumları değerlendirildiğinde, annelerin %30,0'unun (n=13) ilkokul, %9,5'inin (n=4) ortaokul, %38,1'inin (n=16) lise ve %21,4'ünün (n=9) üniversite mezunu; babaların %14,3'ünün (n=6) ilkokul, %7,1'inin (n=3) ortaokul, %47,6'sının (n=20) lise ve %31,0'inin (n=13) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1: Demografik Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	19-30 (21)
	<i>Ort±Ss</i>	21,24±2,26
Yaşanılan yer	Ev	30 (71,4)
	Yurt	12 (28,6)
Yaşanılan kişi	Yalnız	6 (14,3)
	Arkadaş	15 (35,7)
	Aile	21 (50,0)
Kardeş durumu	Evet	36 (85,7)
	Hayır	6 (14,3)
Kardeş sayısı (n=36)	1 kardeş	14 (38,9)
	2 kardeş	16 (44,4)
	≥3 kardeş	6 (16,7)
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1-6 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	1,94±1,15
Anne eğitim durumu	İlkokul	13 (30,0)
	Ortaokul	4 (9,5)
	Lise	16 (38,1)
	Üniversite	9 (21,4)
Baba eğitim durumu	İlkokul	6 (14,3)
	Ortaokul	3 (7,1)
	Lise	20 (47,6)
	Üniversite	13 (31,0)

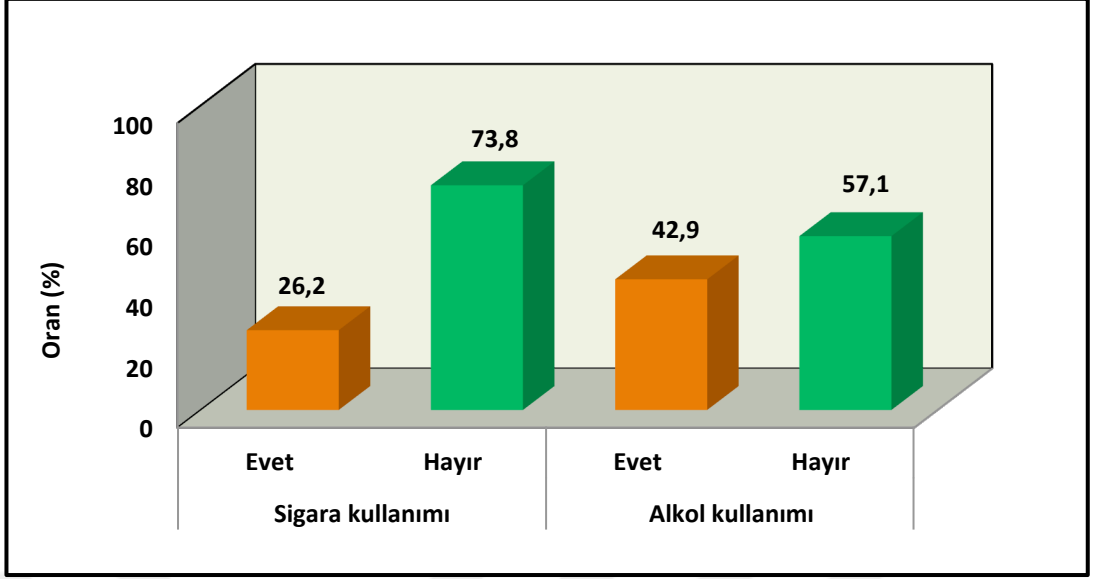
4.2. Bireylerin Genel Alışkanları

Çalışmaya katılan bireylerin sigara ve alkol kullanımına ilişkin özellikleri Tablo 4.2’de ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireyler arasında sigara kullananların oranı %26,2 (n=11), sigara kullanmayanların oranı ise %73,8 (n=31) olarak bulunmuştur. Günlük kullanılan sigara miktarının 0,1 ile 13 adet arasında değiştiği ve ortalama $6,06 \pm 4,94$ adet olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireyler arasında alkol kullananların oranı %42,9 (n=18), kullanmayanların oranı %57,1 (n=24) olarak bulunmuştur. Günlük kullanılan alkol miktarının 0,6 ile 150 ml arasında değiştiği ve ortalama $26,16 \pm 37,51$ ml olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.2: Sigara ve Alkol Kullanımına İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Sigara kullanımı	Evet	11 (26,2)
	Hayır	31 (73,8)
Sigara miktarı (adet/gün) (n=11)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,1-13 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	$6,06 \pm 4,94$
Alkol kullanımı	Evet	18 (42,9)
	Hayır	24 (57,1)
Alkol miktarı (ml/gün) (n=18)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,6-150 (13)
	<i>Ort±Ss</i>	$26,16 \pm 37,51$



Şekil 4.1: Sigara ve Alkol Kullanımına İlişkin Dağılımlar

4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanları

Çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıklarına ilişkin özellikleri Tablo 4.3'te ve Şekil 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin %19,0'u (n=8) 2 öğün, %42,9'u (n=18) 3 öğün, %38,1'i (n=16) 4 ve daha fazla öğün yemek yediklerini belirtmişlerdir. Bireylerin öğün atlama durumları incelendiğinde; %76,2'sinin (n=32) öğün atladığı belirlenmiştir. Atlanılan öğünlerin %37,5 (n=12) oranında sabah, %34,4 (n=11) oranında öğle, %6,2 (n=2) oranında akşam ve %21,9 (n=7) oranında ara öğün olduğu saptanmıştır. Öğün atlama nedeni olarak da bireylerin %37,5'i (n=12) zamanının olmadığını, %53,1'i (n=17) canının istemediğini, %6,3'ü (n=2) zayıflamak istediğini ve %15,6'sı (n=5) unuttuğunu ifade etmiştir.

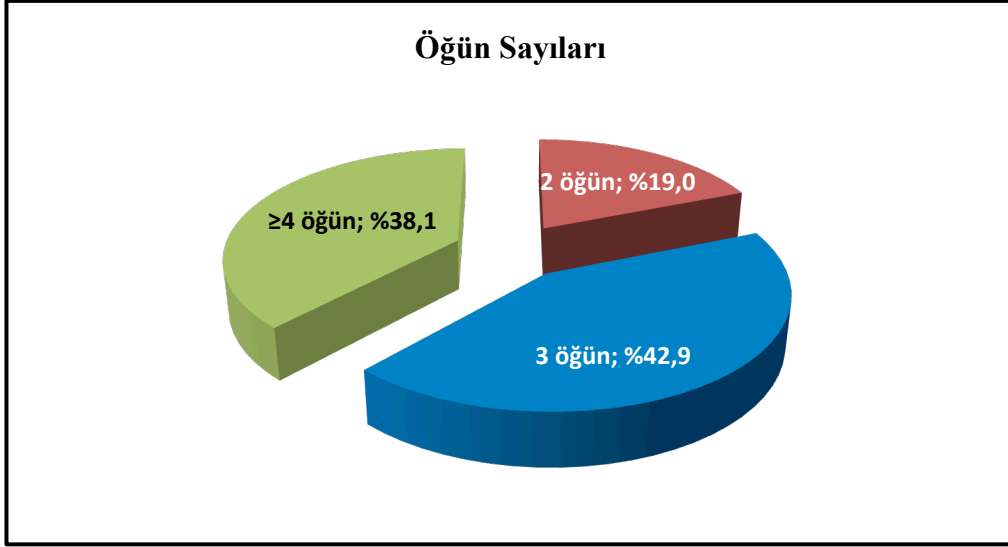
Çalışmaya katılan bireylerin ağırlık kontrolü girişimleri sorgulandığında; bireylerin %40,5'inin (n=17) ağırlık kontrolü girişiminde bulunduğu, %59,5'inin (n=25) ise bu konuda bir girişimde bulunmadığı belirlenmiştir. Ağırlık kontrolü

girişiminde bulunan bireylerin bu amaçla %23,5'inin (n=4) diyet, %76,5'inin (n=13) diyet + egzersiz yöntemini uyguladığı saptanmıştır.

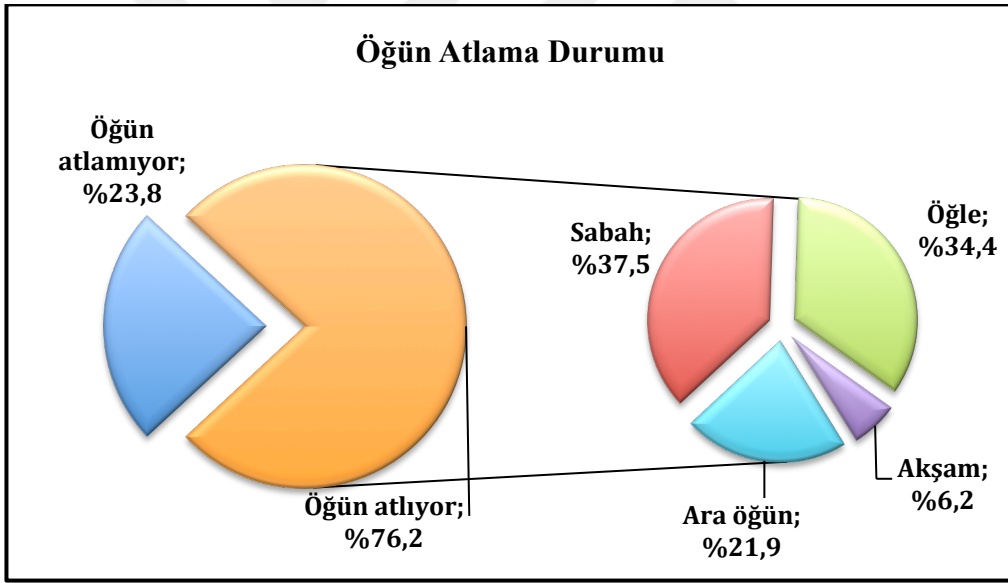
Tablo 4.3: Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Öğün sayısı	2 öğün	8 (19,0)
	3 öğün	18 (42,9)
	≥4 öğün	16 (38,1)
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2-6 (3)
	<i>Ort±Ss</i>	3,36±1,01
Öğün atlama durumu	Evet	32 (76,2)
	Hayır	10 (23,8)
Atlanılan öğün (n=32)	Sabah	12 (37,5)
	Öğle	11 (34,4)
	Akşam	2 (6,2)
	Ara öğün	7 (21,9)
•Öğün atlama nedeni (n=32)	Zaman yetersizliği	12 (37,5)
	İsteksizlik	17 (53,1)
	Zayıflamak isteme	2 (6,3)
	Unutma	5 (15,6)
Ağırlık kontrolü girişimi	Evet	17 (40,5)
	Hayır	25 (59,5)
Ağırlık kontrolü yöntemi (n=17)	Diyet	4 (23,5)
	Diyet + Egzersiz	13 (76,5)

•Birden çok seçim yapılmıştır.



Şekil 4.2: Günlük Tüketilen Öğün Sayılarının Dağılımları



Şekil 4.3: Öğün Atlama Durumu ve Atlanılan Öğüne İlişkin Dağılımlar

4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri

Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümlerine ilişkin dağılımlar Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Bireylerin boy uzunluklarının 157 ve 180 cm arasında değiştiği ve boy uzunluğu ortalamalarının $166,95 \pm 5,16$ cm olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin çalışma başlangıcında vücut ağırlıklarının 42,1 ve 87,4 kg arasında değiştiği ve ortalama $57,73 \pm 9,73$ kg olduğu; çalışma sonunda ise 41,2 ve 86,7 kg arasında değiştiği ve ortalama $58,14 \pm 9,57$ kg olduğu saptanmıştır. Bireylerin BKİ ortalamaları ise başlangıçta $20,65 \pm 2,88$ ve sonda $20,80 \pm 2,87$ kg/m^2 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin bel çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde; çalışma başlangıcında 61 ve 94 cm arasında değiştiği ve ortalamasının $72,82 \pm 7,36$ cm olduğu, çalışma sonunda 60 ve 96 cm arasında değiştiği ve ortalamasının $73,21 \pm 7,67$ cm olduğu görülmüştür.

Çalışmaya katılan bireylerin vücut bileşimleri değerlendirildiğinde; vücut yağ kütlesinin başlangıçta ortalama $14,32 \pm 6,12$ kg ve çalışma sonunda $14,05 \pm 6,39$ kg olduğu, vücut yağ oranının ise başlangıçta ortalama $\%23,86 \pm 6,57$ ve çalışma sonunda $\%23,30 \pm 7,06$ olduğu belirlenmiştir. Bireylerin vücut kas kütleleri başlangıçta ortalama $41,08 \pm 4,06$ kg, çalışma sonunda $41,08 \pm 4,06$ kg olduğu görülmüştür. Bireylerin toplam vücut su miktarı (Total body water-TBW) çalışmanın başında ortalama $31,33 \pm 3,07$ kg ve sonunda $31,39 \pm 2,89$ kg olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.4: Antropometrik Ölçümlerin Dağılımları

	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Boy (cm)	157-180 (167)	166,95±5,16
Başlangıç vücut ağırlığı (kg)	42,1-87,4 (58,6)	57,73±9,73
Son vücut ağırlığı (kg)	41,2-86,7 (59,6)	58,14±9,57
Başlangıç BKI (kg/m²)	15,7-27 (20,6)	20,65±2,88
Son BKI (kg/m²)	15,3-26,8 (20,8)	20,80±2,87
Başlangıç bel çevresi (cm)	61-94 (72)	72,82±7,36
Son bel çevresi (cm)	60-96 (72,5)	73,21±7,67
Başlangıç yağ kütlesi (kg)	4,7-31,7 (14,3)	14,32±6,12
Son yağ kütlesi (kg)	5,4-32,5 (13,2)	14,05±6,39
Başlangıç yağ oranı (%)	10,6-36,2 (23,3)	23,86±6,57
Son yağ oranı (%)	11,1-37,5 (22,4)	23,30±7,06
Başlangıç kas kütlesi (kg)	32,6-52,9 (41)	41,08±4,06
Son kas kütlesi (kg)	33,3-51,5 (41,5)	41,41±3,83
Başlangıç TBW (kg)	24,9-40,1 (31,2)	31,33±3,07
Son TBW (kg)	25,7-39,1 (31,5)	31,39±2,89
Başlangıç TBW (%) (n=3)	48,1-51,1 (50,7)	49,97±1,63
Son TBW (%) (n=4)	47,3-58,6 (50,3)	51,60±4,87

4.5. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları

Çalışmaya katılan bireylerin enerji ve makro besin ögesi alımlarına ilişkin dağılımlar Tablo 5'te verilmiştir. Bireylerin enerji alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama 1502,66±388,36 kcal; 1507,75±378,00 kcal ve 1494,38±381,35 kcal olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin karbonhidrat alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama 158,06±49,80 g, 150,38±47,16 g ve

154,00±47,25 g olduğu ve bu miktarların toplam enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla %43,24±8,89, %41,21±8,48 ve %43,14±11,98 olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin protein alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama 51,93±17,90 g, 55,83±16,92 g ve 55,89±15,74 g olduğu ve bu miktarların toplam enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla %14,10±2,99, %15,40±3,56 ve %15,86±3,94 olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin yağ alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama 72,48±24,63g , 73,15±23,34 g ve 70,16±30,22 g olduğu ve bu miktarların toplam enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla %42,67±8,69, %43,36±7,50 ve %41,71±10,00 olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.5: Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Dağılımlar

	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Başlangıç Enerji (kcal)	666,7-2554,5 (1458,7)	1502,66±388,36
Orta Enerji (kcal)	520,5-2412,2 (1459)	1507,75±378,00
Son Enerji (kcal)	597,8-2481,8 (1470)	1494,38±381,35
Başlangıç KH (g)	71,9-293,9 (155,4)	158,06±49,80
Orta KH (g)	51,8-255,8 (150,9)	150,38±47,16
Son KH (g)	51,8-246,3 (155,3)	154,00±47,25
Başlangıç KH (%)	27-71 (43,5)	43,24±8,89
Orta KH (%)	19-64 (40)	41,21±8,48
Son KH (%)	19-81 (43)	43,14±11,98
Başlangıç Protein (g)	22,8-98,9 (51,2)	51,93±17,90
Orta Protein (g)	13,8-103,3 (56,4)	55,83±16,92
Son Protein (g)	27,6-85,7 (54,3)	55,89±15,74
Başlangıç Protein (%)	8-21 (13,5)	14,10±2,99
Orta Protein (%)	9-24 (15)	15,40±3,56
Son Protein (%)	9-29 (15)	15,86±3,94
Başlangıç Yağ (g)	26,1-139 (70,1)	72,48±24,63
Orta Yağ (g)	25,8-116,7 (70,7)	73,15±23,34
Son Yağ (g)	3,7-137,8 (62,9)	70,16±30,22
Başlangıç Yağ (%)	21-62 (43,5)	42,67±8,69
Orta Yağ (%)	24-59 (44)	43,36±7,50
Son Yağ (%)	18-63 (42)	41,71±10,00

4.6. Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri

Çalışmaya katılan bireylerin OGTT, HbA1c ve GLP-1 düzeylerine ilişkin dağılımlar Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Bireylerin çalışmanın başlangıcındaki 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz değeri ortalamaları sırasıyla 91,55±5,13; 120,38±33,85; 102,05±24,53 ve 78,26±17,44 mg/dL olarak; çalışma sonunda ise 89,02±4,47; 123,69±35,22; 95,62±21,23 ve 77,67±18,92 mg/dL olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin değeri ortalamaları sırasıyla $7,48 \pm 4,11$; $73,69 \pm 51,25$; $57,83 \pm 47,87$ ve $18,57 \pm 13,83$ uIU/mL olarak; çalışma sonunda ise $7,15 \pm 3,20$; $77,29 \pm 63,66$; $50,71 \pm 29,14$ ve $21,27 \pm 20,40$ uIU/mL olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin HbA1c değeri ortalamaları çalışma başlangıcında $5,39 \pm 0,30$ ve çalışma sonunda $5,04 \pm 0,29$ olarak belirlenmiştir. GLP-1 düzeyleri ise çalışma başlangıcında ortalama $585,89 \pm 76,77$ pg/mL bulunurken, çalışmanın sonunda $508,72 \pm 83,62$ pg/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6: OGTT, HbA1c, GLP-1 Düzeylerinin Dağılımları

	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Başlangıç Glukoz (mg/dL)		
0.dakika	80-99 (91,5)	91,55±5,13
60.dakika	61-218 (114)	120,38±33,85
120.dakika	68-183 (97)	102,05±24,53
180.dakika	45-110 (76)	78,26±17,44
Son Glukoz (mg/dL)		
0.dakika	82-99 (88)	89,02±4,47
60.dakika	65-192 (116)	123,69±35,22
120.dakika	63-144 (94)	95,62±21,23
180.dakika	40-119 (77)	77,67±18,92
Başlangıç İnsülin (uIU/mL)		
0.dakika	1,2-23,5 (6,8)	7,48±4,11
60.dakika	9,1-239 (59,3)	73,69±51,25
120.dakika	15,7-278 (46,2)	57,83±47,87
180.dakika	2,3-60,1 (13,7)	18,57±13,83
Son İnsülin (uIU/mL)		
0.dakika	0,9-16 (7,2)	7,15±3,20
60.dakika	3-327 (54,8)	77,29±63,66
120.dakika	15,9-160 (43,4)	50,71±29,14
180.dakika	1-89,6 (14,4)	21,27±20,40
Başlangıç HbA1c (%)	4,8-5,9 (5,4)	5,39±0,30
Son HbA1c (%)	4,5-5,9 (5,1)	5,04±0,29
Başlangıç GLP-1 (pg/mL)	396,9-718,5 (604,2)	585,89±76,77
Son GLP-1 (pg/mL)	359,3-660 (517,3)	508,72±83,62

4.7. Bireylerin Demografik Özelliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, vb. demografik faktörlerinin beslenme düzeni, beslenme alışkanlıkları ve kan glikoz ve insülin düzeylerini etkileyebileceği bilinmektedir. Bu nedenle demografik özelliklerin gruplar arası

benzer olması hedeflenmiştir. Bu açıdan çalışmaya katılan bireylerin demografik özelliklerine ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Bireylerin yaş ortalamasının sakarin grubunda $21,18 \pm 1,40$, sükraloz grubunda $21,82 \pm 3,16$, aspartam+asesülfam-K grubunda $21,64 \pm 2,54$ ve kontrol grubunda $20,11 \pm 1,05$ yıl olduğu belirlenmiş ve gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerden sakarin grubunda yer alanların %90,9’unun ($n=10$), sükraloz grubunda yer alanların %63,6’sının ($n=7$), aspartam+asesülfam-K grubunda yer alanların %54,5’inin ($n=6$) ve kontrol grubunda yer alanların %77,8’inin ($n=7$) evde yaşadığı; diğerlerinin ise yurttan yaşadığı belirlenmiştir. Bireyler birlikte yaşadıkları kişiler bakımından değerlendirildiklerinde, sakarin grubunda yer alanların %27,3 ($n=3$) yalnız, %27,3 ($n=3$) arkadaş ve %45,5 ($n=5$) aile ile; sükraloz grubunda yer alanların %45,5 ($n=5$) arkadaş ve %54,5 ($n=6$) aile ile; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alanların %27,3 ($n=3$) yalnız, %36,4 ($n=4$) arkadaş ve %36,4 ($n=4$) aile ile yaşadıkları ve kontrol grubunda yer alanların %33,3 ($n=3$) arkadaş ve %66,7 ($n=6$) aile ile yaşadıkları belirlenmiştir. Yaşanılan yer ve kişiye göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerden sakarin grubunda yer alanların %63,6’sının ($n=7$), sükraloz grubunda yer alanların %90,9’unun ($n=10$), aspartam+asesülfam-K grubunda yer alanların %100’ünün ($n=11$) ve kontrol grubunda yer alanların %88,9’unun ($n=8$) kardeşe sahip olduğu; diğerlerinin ise kardeşlerinin olmadığı belirlenmiştir. Kardeşi olan bireylerden ise sakarin grubunda olanların %42,9’unun ($n=1$) 1 kardeşi, %42,9’unun ($n=3$) 2 kardeşi ve %14,3’ünün ($n=1$) 3 ve daha fazla kardeşi; sükraloz grubunda olanların %40’ünün ($n=4$) 1 kardeşi, %40’ünün ($n=4$) 2 kardeşi ve %20’sinin ($n=2$) 3 ve daha fazla kardeşi; aspartam+asesülfam-K grubunda

olanların %45,5'inin (n=5) 1 kardeşi, %45,5'inin (n=5) 2 kardeşi ve %9,1'inin (n=1) 3 ve daha fazla kardeşi olduğu ve kontrol grubunda olanların %25'inin (n=2) 1 kardeşi, %50'sinin (n=4) 2 kardeşi ve %25'inin (n=2) 3 ve daha fazla kardeşi olduğu belirlenmiştir. Kardeş durumu ve sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin annelerinin eğitim durumu değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin annelerinin %27,3'ünün (n=3) ilkokul, %36,4'ünün (n=4) lise ve %36,4'ünün (n=4) mezunu; sükraloz grubunda yer alan bireylerin annelerinin %36,4'ünün (n=4) ilkokul, %18,2'sinin (n=2) ortaokul, %36,4'ünün (n=4) lise ve %9,1'inin (n=1) üniversite; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin annelerinin %18,2'sinin (n=2) ilkokul, %18,2'sinin (n=2) ortaokul, %45,5'inin (n=5) lise ve %18,2'sinin (n=2) üniversite ve kontrol grubunda yer alan bireylerin annelerinin %44,4'ünün (n=4) ilkokul, %33,3'ünün (n=3) lise ve %22,2'sinin (n=2) üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Babaların eğitim durumu değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin babalarının %18,2'sinin (n=2) ilkokul, %9,1'inin (n=1) ortaokul, %18,2'sinin (n=2) lise ve %54,5'inin (n=6) üniversite; sükraloz grubunda yer alan bireylerin babalarının %18,2'sinin (n=2) ilkokul, %18,2'sinin (n=2) ortaokul, %36,4'ünün (n=4) lise ve %27,3'ünün (n=3) üniversite; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin babalarının %9,1'inin (n=1) ilkokul, %63,6'sının (n=7) lise ve %27,3'ünün (n=3) üniversite ve kontrol grubunda yer alan bireylerin babalarının %11,1'inin (n=1) ilkokul, %77,8'inin (n=7) lise ve %11,1'inin (n=1) üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Anne ve baba eğitim durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	p
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	19-23 (21)	19-30 (21)	20-29 (21)	19-21 (21)	^a 0,255
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	21,18±1,40	21,82±3,16	21,64±2,54	20,11±1,05	
Yaşanılan yer	Ev	10 (90,9)	7 (63,6)	6 (54,5)	7 (77,8)	^b 0,243
	Yurt	1 (9,1)	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (22,2)	
Yaşanılan kişi	Yalnız	3 (27,3)	0 (0)	3 (27,3)	0 (0)	^b 0,365
	Arkadaş	3 (27,3)	5 (45,5)	4 (36,4)	3 (33,3)	
	Aile	5 (45,5)	6 (54,5)	4 (36,4)	6 (66,7)	
Kardeş durumu	Evet	7 (63,6)	10 (90,9)	11 (100)	8 (88,9)	^b 0,110
	Hayır	4 (36,4)	1 (9,1)	0 (0)	1 (11,1)	
Kardeş sayısı (n=36)	1 kardeş	3 (42,9)	4 (40)	5 (45,5)	2 (25)	^b 0,977
	2 kardeş	3 (42,9)	4 (40)	5 (45,5)	4 (50)	
	≥3 kardeş	1 (14,3)	2 (20)	1 (9,1)	2 (25)	
	<i>Min-Mak</i>	1-6 (2)	1-3 (2)	1-4 (2)	1-5 (2)	
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	2,14±1,77	1,80±0,79	1,73±0,90	2,25±1,28	
Anne eğitim durumu	İlkokul	3 (27,3)	4 (36,4)	2 (18,2)	4 (44,4)	^b 0,713
	Ortaokul	0 (0)	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0)	
	Lise	4 (36,4)	4 (36,4)	5 (45,5)	3 (33,3)	
	Üniversite	4 (36,4)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (22,2)	
Baba eğitim durumu	İlkokul	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (11,1)	^b 0,210
	Ortaokul	1 (9,1)	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)	
	Lise	2 (18,2)	4 (36,4)	7 (63,6)	7 (77,8)	
	Üniversite	6 (54,5)	3 (27,3)	3 (27,3)	1 (11,1)	

^aKruskal Wallis Test^bFisher Freeman Halton Test

4.8. Bireylerin Genel Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin genel alışkanlıklarına ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Bireylerin sigara kullanım durumları değerlendirildiğinde; sakarın grubunda yer alan bireylerden %54,5’i (n=6), sükraloz grubunda yer alan bireylerden %9,1’inin (n=1), aspartam+asesülfam-K

grubunda yer alan bireylerden %18,2'sinin (n=2) ve kontrol grubunda yer alan bireylerden %22,2'sinin (n=2) sigara kullandığı; diğerlerinin sigara kullanımının olmadığı belirlenmiştir. Sigara kullanımı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Kişi sayıları yetersiz olduğundan sigara sayısı değerlendirilememiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin alkol kullanım durumları değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerden %63,6'sının (n=7), sükraloza grubunda yer alan bireylerden %45,5'inin (n=5), aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerden %45,5'inin (n=5) ve kontrol grubunda yer alan bireylerden %11,1'inin (n=1) alkol kullandığı; diğerlerinin alkol kullanımının olmadığı belirlenmiştir. Alkol kullanım durumu ve miktarı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin fiziksel aktivite puanları çalışma başlangıcında; sakarin grubunda ortalama $1135,3\pm 953,9$ MET-dk/hf, sükraloza grubunda $1313,4\pm 791,7$ MET-dk/hf, aspartam+asesülfam-K grubunda $1381,5\pm 1174,7$ MET-dk/hf ve kontrol grubunda $1711,7\pm 562$ MET-dk/hf olarak bulunmuştur. Gruplara göre fiziksel aktivite puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fiziksel aktivite düzeyleri sınıflamalarına göre de gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.8: Gruplara Göre Sigara ve Alkol Kullanımı ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler

		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	<i>p</i>
Sigara kullanımı	Evet	6 (54,5)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (22,2)	^b 0,126
	Hayır	5 (45,5)	10 (90,9)	9 (81,8)	7 (77,8)	
Sigara miktarı (adet/gün) (n=11)	Min-Mak (Medyan)	0,1-13 (6,3)	10-10 (10)	0,1-12 (6,1)	3-4 (3,5)	-
	Ort±Ss	6,27±5,36	10,00±0	6,05±8,41	3,50±0,71	
Alkol kullanımı	Evet	7 (63,6)	5 (45,5)	5 (45,5)	1 (11,1)	^b 0,108
	Hayır	4 (36,4)	6 (54,5)	6 (54,5)	8 (88,9)	
Alkol miktarı (ml/gün) (n=18)	Min-Mak (Medyan)	2-150 (16,6)	1,4-16 (6,6)	0,6-83 (33)	10-10 (10)	^a 0,592
	Ort±Ss	36,19±51,73	7,90±5,47	33,60±34,77	10,00±0	
Fiziksel Aktivite Puanları	Min-Mak (Medyan)	700-3490 (1746)	500-3490 (1386)	450-4200 (875)	777-27701 (1700)	^a 0,242
	Ort±Ss	1135,3±953,9	1313,4±791,7	1381,5±1174,7	1711,7±562	
Fiziksel Aktivite Düzeyleri						
	İnaktif (<600 MET)	0 (0)	1 (9,1)	3 (27,3)	0 (0)	^b 0,325
	Minimal aktif(600-3000 MET)	10 (90,9)	9 (81,8)	7 (63,6)	9 (100)	
	Çok aktif (>3000 MET)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0)	

^aKruskal Wallis Test

^bFisher Freeman Halton Test

4.9. Bireylerin Beslenme Alışkanlarının Gruplar Arası Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıklarına ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Bireylerin öğün sayıları değerlendirildiğinde; sakarın grubunda yer alan bireylerden %63,6'nın (n=7) 3 öğün, %36,4'ünün (n=4) 4 öğün ve daha fazla; sükraloz grubunda yer alan bireylerden %36,4'ünün (n=4) 2 öğün, %27,3'ünün (n=3) 3 öğün, %36,4'ünün (n=4) 4 öğün ve daha fazla; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerden %9,1'inin (n=1) 2 öğün, %27,3'ünün (n=3) 3 öğün, %63,6'sının (n=7) 4 öğün ve daha fazla ve kontrol grubunda yer alan bireylerden %33,3'ünün (n=3) 2 öğün, %55,6'sının (n=5) 3 öğün, %11,1'inin (n=1) 4 öğün ve daha fazla yemek yediği

saptanmıştır. Gruplara göre tüketilen öğün sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin öğün atlama durumları değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alanların %81,8'inin ($n=9$), sükraloz grubunda yer alanlardan % 90,9'unun ($n=10$), aspartam+asesülfam-K grubunda yer alanlardan %54,5'inin ($n=6$) ve kontrol grubunda yer alanlardan %77,8'inin ($n=7$) öğün atladığı belirlenmiştir. Öğün atladığını beyan eden bireyler değerlendirildiğinde; en çok atlanan öğünlerin sakarin grubunda %55,6 oranında ($n=5$) sabah; sükraloz grubunda %40 oranında ($n=4$) sabah ve %40 oranında ($n=4$) öğle; aspartam+asesülfam-K grubunda % 50 oranında ($n=3$) öğle ve kontrol grubunda %57,1 oranında ($n=4$) öğle öğünlerinin olduğu belirlenmiştir. Öğün atlama nedenlerinin başında ise tüm gruplarda isteksizliğin geldiği görülmüştür. Gruplara göre öğün atlama durumu, atlanılan öğün ve öğün atlama nedenleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin ağırlık kontrolü girişimi sorgulandığında; sakarin grubunda yer alan bireylerden %45,5'inin ($n=5$), sükraloz grubunda yer alan bireylerden %18,2'sinin ($n=2$), aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerden %45,5'inin ($n=5$) ve kontrol grubunda yer alan bireylerden %55,6'sının ($n=5$) ağırlık kontrolü girişiminde bulunduğu; ağırlık kontrolünde kullanılan yöntemlerin başında ise diyet+egzersizin geldiği görülmüştür. Gruplara göre ağırlık kontrolü girişimi ve yöntemine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.9: Gruplara Göre Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirmesi

		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam- K (n=11)	Kontrol (n=9)	<i>^bp</i>	
Öğün sayısı	2 öğün	0 (0)	4 (36,4)	1 (9,1)	3 (33,3)	0,063	
	3 öğün	7 (63,6)	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (55,6)		
	≥4 öğün	4 (36,4)	4 (36,4)	7 (63,6)	1 (11,1)		
	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	3-5 (3) 3,45±0,69	2-5 (3) 3,18±1,17	2-6 (4) 3,91±1,14	2-4 (3) 2,78±0,67		
Öğün atlama durumu	Evet	9 (81,8)	10 (90,9)	6 (54,5)	7 (77,8)	0,269	
	Hayır	2 (18,2)	1 (9,1)	5 (45,5)	2 (22,2)		
Atlanılan öğün (n=32)	Sabah	5 (55,6)	4 (40)	1 (16,7)	2 (28,6)	0,258	
	Öğle	0 (0)	4 (40)	3 (50)	4 (57,1)		
	Akşam	1 (11,1)	1 (10)	0 (0)	0 (0)		
	Ara öğün	3 (33,3)	1 (10)	2 (33,3)	1 (14,3)		
•Öğün atlama nedeni (n=32)	Zaman yetersizliği	3 (33,3)	4 (40)	3 (50)	2 (28,6)	0,883	
	İsteksizlik	4 (44,4)	7 (70)	3 (50)	3 (42,9)		0,652
	Zayıflamak isteme	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)		0,675
	Unutma	3 (33,3)	0 (0)	1 (16,7)	1 (14,3)		0,212
Ağırlık kontrolü girişimi	Evet	5 (45,5)	2 (18,2)	5 (45,5)	5 (55,6)	0,370	
	Hayır	6 (54,5)	9 (81,8)	6 (54,5)	4 (44,4)		
Ağırlık kontrolü yöntemi (n=17)	Diyet	2 (40,0)	1 (50,0)	0 (0)	1 (20,0)	0,579	
	Diyet+Egze rsiz	3 (60,0)	1 (50,0)	5 (100)	4 (80,0)		

^aBirden çok seçim yapılmıştır.

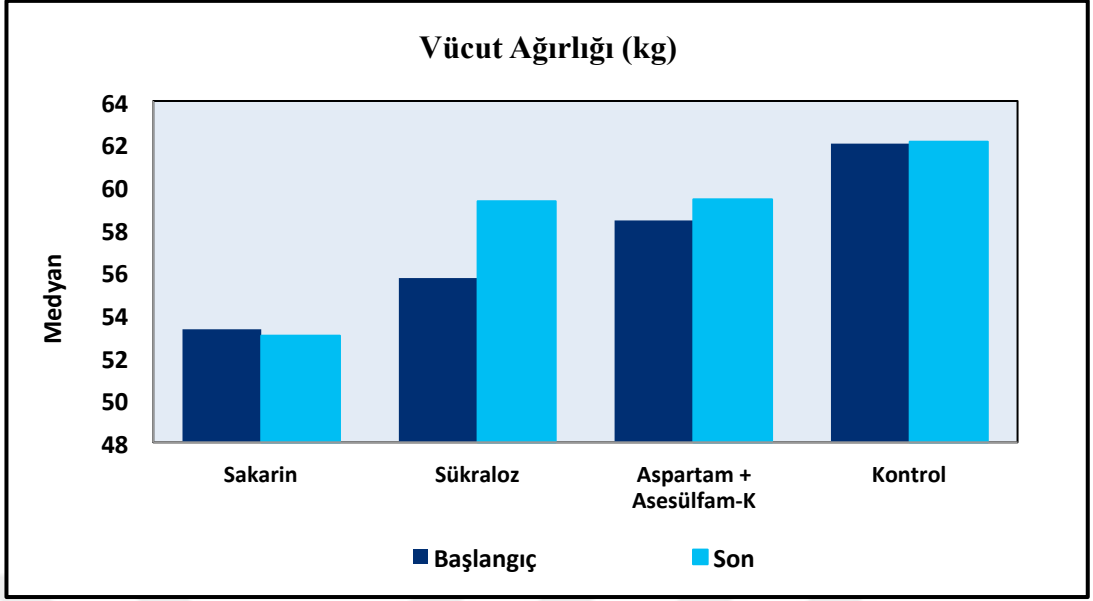
^bFisher Freeman Halton Test

4.10. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

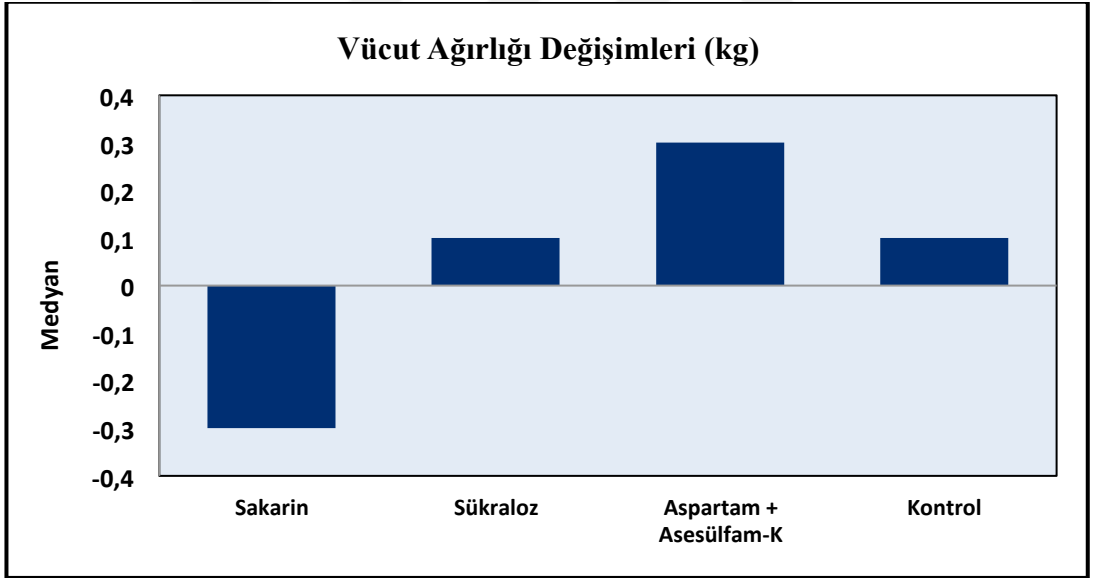
Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümlerine ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.10, Şekil 4.4 ve Şekil 5.5'te gösterilmiştir. Bireylerin boy uzunlukları ortalaması sakarın grubunda 66,82±6,11 cm, sükraloz grubunda 163,73±4,56 cm, aspartam+asesülfam-K grubunda 167,36±3,91 cm ve

170,56±3,91 cm olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre boy uzunluğu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,024$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu, kontrol grubunun ölçümleri sükraloz grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,015$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığındaki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin vücut ağırlığının ortalama $0,20±0,60$ kg azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin vücut ağırlığının ortalama $1,57±5,21$ kg arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin vücut ağırlığının ortalama $0,25±0,76$ kg arttığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin vücut ağırlığının ortalama $0,07±0,58$ kg azaldığı saptanmıştır. Vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,359$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,811$) ve son ($p=0,945$) vücut ağırlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,212$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,265$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,350$; $p>0,05$). Kontrol grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,812$; $p>0,05$).



Şekil 4.4: Vücut Ağırlığı Ölçümlerinin Dağılımları



Şekil 4.5: Vücut Ağırlığı Ölçümlerindeki Değişimlerin Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin BKİ değerlerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin BKİ değerlerinin ortalama $0,07 \pm 0,22 \text{ kg/m}^2$ azaldığı; sükruloz grubunda yer alan bireylerin BKİ değerlerinin ortalama $0,58 \pm 1,94 \text{ kg/m}^2$ arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan

bireylerin BKİ değerlerinin ortalama $0,09 \pm 0,28 \text{ kg/m}^2$ arttığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin BKİ değerlerinin ortalama $0,03 \pm 0,20 \text{ kg/m}^2$ azaldığı saptanmıştır. BKİ ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,372$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,997$) ve son ($p=0,903$) BKİ ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,213$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,328$; $p>0,05$). Aspartam + Asesülfam-K grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,328$; $p>0,05$). Kontrol grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,767$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin bel çevresi ölçümlerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin bel çevresi ölçümlerinin ortalama $0,82 \pm 1,79 \text{ cm}$ azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin bel çevresi ölçümlerinin ortalama $0,05 \pm 1,81 \text{ cm}$ arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin bel çevresi ölçümlerinin ortalama $0,50 \pm 1,53 \text{ cm}$ arttığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin bel çevresi ölçümlerinin ortalama $0,17 \pm 1,77 \text{ cm}$ arttığı saptanmıştır. Bel çevresi ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,708$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,925$) ve son ($p=0,914$) bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,126$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,918$; $p>0,05$). Aspartam + Asesülfam-K grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,298$; $p>0,05$). Kontrol grubunda; başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,826$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin vücut yağ kütlelerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin vücut yağ kütlelerinin ortalama $0,25\pm 0,88$ kg azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin vücut yağ kütlelerinin ortalama $0,34\pm 0,94$ kg azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin vücut yağ kütlelerinin ortalama $0,48\pm 1,15$ kg azaldığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin vücut yağ kütlelerinin ortalama $0,04\pm 1,00$ kg arttığı saptanmıştır. Yağ ağırlığı ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,917$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,989$) ve son ($p=0,926$) yağ ağırlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,423$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,477$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,213$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,813$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin vücut yağ oranlarındaki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin vücut yağ oranının ortalama $\%0,36\pm 1,31$ azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin vücut yağ oranının ortalama $\%0,72\pm 1,82$ azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin vücut yağ oranının ortalama $\%1,17\pm 2,02$ azaldığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin vücut yağ oranının ortalama $\%0,12\pm 1,55$ arttığı saptanmıştır. Yağ oranı ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,668$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,993$) ve son ($p=0,950$) yağ oranı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,477$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,333$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son

ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,110$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,953$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin vücut kas kütlelerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin vücut kas kütlelerinin ortalama $0,35\pm 1,48$ kg arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin vücut kas kütlelerinin ortalama $0,38\pm 1,06$ kg arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin vücut kas kütlelerinin ortalama $0,63\pm 0,65$ kg arttığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin vücut kas kütlelerinin ortalama $0,11\pm 0,99$ kg azaldığı saptanmıştır. Kas ağırlığı ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,337$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,379$) ve son ($p=0,371$) kas ağırlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,563$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,398$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$; $p<0,01$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,594$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin TBW'deki değişimleri değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin vücutlarındaki TBW'sinin $0,06\pm 0,80$ kg azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin TBW'sinin ortalama $0,16\pm 0,67$ kg arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin TBW'sinin ortalama $0,48\pm 0,46$ kg arttığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin TBW'sinin ortalama $0,07\pm 0,73$ kg azaldığı saptanmıştır. TBW'deki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,163$; $p>0,05$).

Gruplara göre başlangıç ($p=0,471$) ve son ($p=0,344$) TBW ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,859$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,683$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$; $p<0,01$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,594$; $p>0,05$).



Tablo 4.10: Gruplara Göre Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirmesi

		Sakarin (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a p
Boy (cm)	<i>Min-Mak</i>	160-180 (166)	157-172 (163)	162-173 (168)	163-175 (171)	0,024*
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	166,82±6,11	163,73±4,56	167,36±3,91	170,56±3,91	
Başlangıç vücut ağırlığı (kg)	<i>Min-Mak</i>	42,3-87,4 (53,3)	43,9-70,1 (55,7)	42,1-70,8 (58,4)	44,3-68,9 (62)	0,811
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	59,07±14,06	55,62±8,52	57,35±7,51	59,12±8,12	
Son vücut ağırlığı (kg)	<i>Min-Mak</i>	41,3-86,7 (53)	44-70,5 (59,3)	41,2-71 (59,4)	44,5-68,3 (62,1)	0,945
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	58,87±13,98	57,19±7,97	57,61±7,83	59,05±8,09	
	^c p	0,212	0,265	0,350	0,812	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-1-1,1 (-0,3)	-1,4-17,2 (0,1)	-0,9-1,4 (0,3)	-1-0,7 (0,1)	0,359
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,20±0,60	1,57±5,21	0,25±0,76	-0,07±0,58	
Başlangıç BKİ (kg/m²)	<i>Min-Mak</i>	15,9-27 (18,6)	17-24,2 (20)	15,7-24,5 (21)	15,9-24,4 (20,6)	0,997
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	21,06±3,91	20,70±2,67	20,46±2,43	20,3±2,61	
Son BKİ (kg/m²)	<i>Min-Mak</i>	15,5-26,8 (19)	17,8-24,2 (21,7)	15,3-24,6 (20,9)	16-24,2 (20,7)	0,903
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	21,00±3,92	21,28±2,42	20,55±2,58	20,28±2,56	
	^c p	0,213	0,328	0,328	0,767	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-0,4-0,4 (-0,1)	-0,5-6,4 (0,1)	-0,3-0,5 (0,1)	-0,3-0,2 (0)	0,372
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,07±0,22	0,58±1,94	0,09±0,28	-0,03±0,20	
Başlangıç bel çevresi (cm)	<i>Min-Mak</i>	61-94 (74)	65-84 (72)	62-80,5 (72)	61-79 (73)	0,925
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	74,64±11,19	73,18±6,37	71,32±5,47	72,00±4,95	
Son bel çevresi (cm)	<i>Min-Mak</i>	60-96 (72)	63-82,5 (74)	60-80 (72)	63-80 (72)	0,914
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	75,45±11,67	73,23±6,45	71,82±6,05	72,17±4,76	
	^c p	0,126	0,918	0,298	0,826	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-2-3 (2)	-2-3 (0)	-2-2 (1)	-2-2 (0,5)	0,708
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	0,82±1,79	0,05±1,81	0,50±1,53	0,17±1,77	

^aKruskal Wallis Test

^cWilcoxon Signed Ranks Test

*p<0,05

Tablo 4.10 (devam): Gruplara Göre Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirmesi

		Sakarin (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a <i>p</i>
Başlangıç yağ kütlesi (kg)	<i>Min-Mak</i>	6-31,7 (11,1)	4,7-22 (14,9)	7,4-20,9 (14,8)	7,1-22,5 (13,8)	0,989
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	15,47±8,87	13,44±5,50	13,90±4,31	14,51±5,44	
Son yağ kütlesi (kg)	<i>Min-Mak</i>	5,8-32,5 (11,2)	5,4-22,5 (13,2)	5,5-21,3 (13,3)	6,7-22,4 (14)	0,926
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	15,21±8,88	13,10±5,84	13,43±5,21	14,55±5,48	
	^c <i>p</i>	0,423	0,477	0,213	0,813	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-2,5-0,9 (-0,2)	-1,8-0,7 (0,1)	-2,3-1,2 (-0,6)	-1,2-2,2 (-0,1)	0,917
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,25±0,88	-0,34±0,94	-0,48±1,15	0,04±1,00	
Başlangıç yağ (%)	<i>Min-Mak</i>	14,2-36,2 (21,1)	10,6-31,3 (25,2)	15-30,9 (23,5)	14,2-32,6 (22,2)	0,993
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	24,38±8,65	23,34±6,63	23,79±4,92	23,94±6,44	
Son yağ (%)	<i>Min-Mak</i>	14-37,5 (21,2)	12,1-31,9 (23,8)	11,1-31,4 (22,2)	13,5-32,8 (22,5)	0,950
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	24,02±8,63	22,62±7,07	22,62±6,59	24,07±6,54	
	^c <i>p</i>	0,477	0,333	0,110	0,953	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-3,3-1,3 (-0,2)	-3,7-1,5 (-0,1)	-4,9-1,4 (-1,5)	-1,9-3,1 (0,2)	0,668
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,36±1,31	-0,72±1,82	-1,17±2,02	0,12±1,55	
Başlangıç kas kütlesi (kg)	<i>Min-Mak</i>	34,5-52,9 (39,5)	35,1-45,7 (38,7)	32,6-47,3 (41,2)	33,7-46,8 (42,5)	0,379
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	41,09±5,21	39,88±3,22	41,23±3,78	42,33±3,96	
Son kas kütlesi (kg)	<i>Min-Mak</i>	33,7-51,5 (39,6)	35,7-45,6 (40,2)	33,8-47,2 (41,5)	33,3-47,9 (42,3)	0,371
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	41,44±4,93	40,25±2,78	41,86±3,55	42,23±4,06	
	^c <i>p</i>	0,563	0,398	0,009**	0,594	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-1,5-3,5 (0,1)	-1,7-2 (0,1)	-0,1-1,8 (0,3)	-1,7-1,5 (-0,1)	0,337
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	0,35±1,48	0,38±1,06	0,63±0,65	-0,11±0,99	
Başlangıç TBW (kg)	<i>Min-Mak</i>	26,2-40,1 (31)	26,7-34,7 (30,1)	24,9-35,9 (30,7)	26-35,5 (32,3)	0,471
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	31,68±4,23	30,46±2,36	31,18±2,90	32,21±2,89	
Son TBW (kg)	<i>Min-Mak</i>	25,7-39,1 (30,2)	27,2-34,6 (30,6)	25,8-35,9 (31,5)	25,7-36,4 (32,1)	0,344
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	31,28±3,76	30,62±2,06	31,66±2,73	32,14±2,97	
	^c <i>p</i>	0,859	0,683	0,007**	0,594	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak</i>	-1,1-1 (-0,3)	-1,3-1,1 (0)	0-1,3 (0,3)	-1,3-1,1 (-0,1)	0,163
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,06±0,80	0,16±0,67	0,48±0,46	-0,07±0,73	

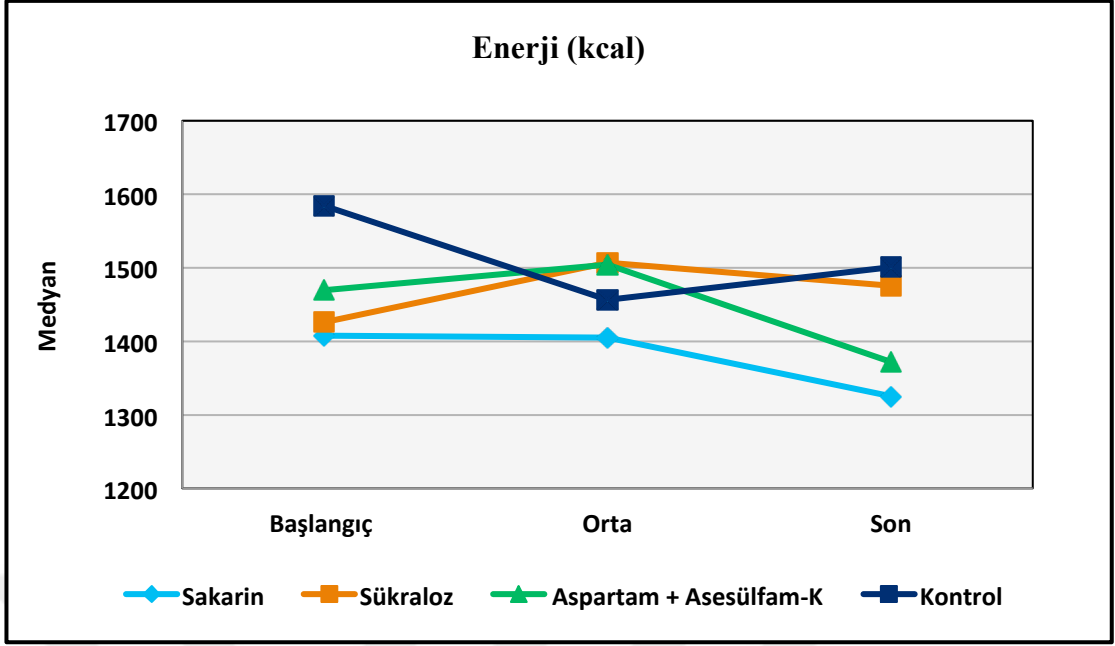
^aKruskal Wallis Test

^cWilcoxon Signed Ranks Test

***p*<0,01

4.11. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin enerji ve makro besin ögesi alımlarına ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.11 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Bireylerin enerji alımları değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki enerji alımları sırasıyla ortalama $1429,67 \pm 424,30$ kcal, $1418,13 \pm 443,53$ kcal ve $1346,24 \pm 406,24$ kcal; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki enerji alımları sırasıyla ortalama $1517,85 \pm 431,89$ kcal, $1577,15 \pm 391,30$ kcal ve $1614,18 \pm 373,80$ kcal; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki enerji alımları sırasıyla ortalama $1470,76 \pm 409,78$ kcal, $1542,50 \pm 382,31$ kcal ve $1450,83 \pm 439,58$ kcal ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki enerji alımları sırasıyla ortalama $1612,30 \pm 286,90$ kcal, $1490,02 \pm 304,33$ kcal ve $1582,25 \pm 248,30$ kcal olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç ($p=0,641$), orta ($p=0,845$) ve son ($p=0,330$) enerji alımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, enerji alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,529$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, enerji alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,234$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, enerji alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,529$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, enerji alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,236$; $p>0,05$).



Şekil 4.6: Enerji Alımlarının Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin karbonhidrat alımları değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımları sırasıyla ortalama $142,86 \pm 43,92$ g, $153,98 \pm 56,98$ g ve $144,02 \pm 53,33$ g; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımları sırasıyla ortalama $159,96 \pm 55,95$ g, $167,46 \pm 42,95$ ve $169,72 \pm 41,34$ g; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımları sırasıyla ortalama $163,00 \pm 53,47$ g, $151,10 \pm 42,92$ g ve $146,14 \pm 62,43$ g ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımları sırasıyla ortalama $168,28 \pm 48,37$ g, $124,24 \pm 39,26$ g ve $156,60 \pm 17,59$ g olarak belirlenmiştir. Gruplara göre başlangıç ($p=0,728$), orta ($p=0,146$) ve son ($p=0,680$) karbonhidrat alımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, karbonhidrat alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,913$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, karbonhidrat alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,529$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, karbonhidrat alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,441$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, karbonhidrat alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,097$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin karbonhidrat alımlarının enerji alımlarına katkısı değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $41,18 \pm 6,10$, $44,27 \pm 8,93$ ve $43,73 \pm 9,79$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $43,64 \pm 11,30$, $44,00 \pm 7,43$ ve $44,64 \pm 7,38$; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $45,45 \pm 8,78$, $41,36 \pm 6,53$ ve $42,73 \pm 19,75$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki karbonhidrat alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $42,56 \pm 9,44$, $33,89 \pm 7,90$ ve $41,11 \pm 7,22$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç ($p=0,618$) ve son ($p=0,645$) karbonhidrat oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre orta dönemdeki karbonhidrat oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; sakarin grubu ($p=0,011$) ve sükraloz grubu ($p=0,009$) oranları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sakarin grubunda, karbonhidrat oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,529$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, karbonhidrat oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,761$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, karbonhidrat oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,336$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, karbonhidrat oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,092$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin protein alımları değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımları sırasıyla ortalama $50,36 \pm 18,28$ g, $50,09 \pm 16,46$ g ve $60,88 \pm 15,38$ g; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımları

sırasıyla ortalama $52,00 \pm 21,50$ g, $57,49 \pm 18,02$ ve $55,97 \pm 17,95$ g; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımları sırasıyla ortalama $50,97 \pm 20,36$ g, $53,11 \pm 19,57$ g ve $51,16 \pm 17,59$ g ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımları sırasıyla ortalama $54,93 \pm 10,63$ g, $64,16 \pm 10,31$ g ve $55,48 \pm 10,91$ g olarak belirlenmiştir. Gruplara göre başlangıç ($p=0,737$), orta ($p=0,246$) ve son ($p=0,564$) protein alımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, protein alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,078$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, protein alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,336$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, protein alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,913$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, protein alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,121$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin protein alımlarının enerji alımlarına katkısı değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%14,64 \pm 3,29$, $\%14,45 \pm 3,11$ ve $\%19,36 \pm 4,30$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%13,82 \pm 3,82$, $\%15,00 \pm 2,49$ ve $\%14,55 \pm 2,58$; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%14,00 \pm 2,65$, $\%14,55 \pm 4,59$ ve $\%14,82 \pm 3,71$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki protein alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%13,89 \pm 2,20$, $\%18,11 \pm 2,85$ ve $\%14,44 \pm 2,79$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç ($p=0,932$) ve orta ($p=0,070$) dönemdeki protein oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre son protein oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; sakarin

grubu oranları sükraloz grubu ($p=0,033$), aspartam+asesülfam-K grubu ($p=0,046$) ve kontrol grubu ($p=0,043$) oranlarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sakarin grubunda, protein oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; başlangıca göre ($p=0,006$) ve orta döneme göre ($p=0,023$) son ölçümlerdeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Başlangıca göre orta dönem ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Sükraloz grubunda, protein oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,739$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, protein oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,905$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, protein oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,100$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin yağ alımları değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımları sırasıyla ortalama $71,38\pm 24,07$ g, $65,91\pm 24,94$ g ve $57,15\pm 23,76$ g; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımları sırasıyla ortalama $73,46\pm 29,91$ g, $72,91\pm 23,52$ g ve $72,92\pm 26,56$ g; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımları sırasıyla ortalama $67,24\pm 22,27$ g, $74,83\pm 24,44$ g ve $71,87\pm 39,90$ g ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımları sırasıyla ortalama $79,01\pm 23,61$ g, $80,24\pm 21,07$ g ve $80,60\pm 27,06$ g olarak belirlenmiştir. Gruplara göre başlangıç ($p=0,832$), orta ($p=0,609$) ve son ($p=0,202$) yağ alımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, yağ alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,307$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, yağ alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,695$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, yağ alımlarındaki değişim istatistiksel olarak

anlamli değildir ($p=0,761$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, yağ alımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamli değildir ($p=0,895$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin yağ alımlarının enerji alımlarına katkısı değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%44,09\pm6,47$, $\%41,27\pm7,34$ ve $\%37,00\pm8,61$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%42,73\pm10,80$, $\%41,00\pm8,12$ ve $\%40,64\pm7,21$; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%40,73\pm8,15$, $\%43,82\pm4,83$ ve $\%45,45\pm13,34$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin çalışma başı, ortasında ve sonundaki yağ alımlarının enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla ortalama $\%43,22\pm9,87$, $\%48,22\pm8,29$ ve $\%44,22\pm8,57$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç ($p=0,769$), orta ($p=0,316$) ve son ($p=0,180$) yağ oranları istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, yağ oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamli değildir ($p=0,310$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, yağ oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamli değildir ($p=0,695$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, yağ oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamli değildir ($p=0,406$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, yağ oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamli değildir ($p=0,264$; $p>0,05$).

Tablo 4.11: Gruplara Göre Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirmesi

		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a <i>p</i>
Başlangıç Enerji (kcal)	<i>Min-Mak</i>	666,7-2377,5	1043,8-2554,5	740-2027,2	1280,4-2129,2	0,641
	<i>(Medyan)</i>	(1408)	(1425,9)	(1469,6)	(1584,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	1429,67±424,30	1517,85±431,89	1470,76±409,78	1612,30±286,90	
Orta Enerji (kcal)	<i>Min-Mak</i>	520,5-2296,2	1075,2-2412,2	872,2-2005,1	1111,3-2143,7	0,845
	<i>(Medyan)</i>	(1405,2)	(1506,6)	(1504,1)	(1456,4)	
	<i>Ort±Ss</i>	1418,13±443,53	1577,15±391,30	1542,50±382,31	1490,02±304,33	
Son Enerji (kcal)	<i>Min-Mak</i>	597,8-2168,6	1183,2-2481,8	795-2162,1	1229,4-1978,9	0,330
	<i>(Medyan)</i>	(1325,3)	(1475,4)	(1371,7)	(1501,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	1346,24±406,24	1614,18±373,80	1450,83±439,58	1582,25±248,30	
	^a <i>p</i>	0,529	0,234	0,529	0,236	
Başlangıç CHO (g)	<i>Min-Mak</i>	71,9-220,5 (139,3)	100,3-293,9 (145,6)	84,9-253,6	98,5-246,1	0,728
	<i>(Medyan)</i>			(161,8)	(156,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	142,86±43,92	159,96±55,95	163,00±53,47	168,28±48,37	
Orta CHO (g)	<i>Min-Mak</i>	56,5-255,8 (155,4)	87-240,5 (167,6)	94,9-233,9	51,8-194,9	0,146
	<i>(Medyan)</i>			(153,8)	(126,1)	
	<i>Ort±Ss</i>	153,98±56,98	167,46±42,95	151,10±42,92	124,24±39,26	
Son CHO (g)	<i>Min-Mak</i>	73,8-234,2 (154,2)	114,7-246,3 (161,8)	51,8-234,2	136,3-184,3	0,680
	<i>(Medyan)</i>			(145)	(151,6)	
	<i>Ort±Ss</i>	144,02±53,33	169,72±41,34	146,14±62,43	156,60±17,59	
	^a <i>p</i>	0,913	0,529	0,441	0,097	
Başlangıç CHO (%)	<i>Min-Mak</i>	31-52 (40)	27-71 (43)	29-63 (46)	30-56 (44)	0,618
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	41,18±6,10	43,64±11,30	45,45±8,78	42,56±9,44	
Orta CHO (%)	<i>Min-Mak</i>	33-64 (45)	33-60 (42)	33-51 (43)	19-45 (37)	0,036*
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	44,27±8,93	44,00±7,43	41,36±6,53	33,89±7,90	
Son CHO (%)	<i>Min-Mak</i>	25-55 (48)	33-55 (46)	19-81 (37)	30-50 (43)	0,645
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	43,73±9,79	44,64±7,38	42,73±19,75	41,11±7,22	
	^a <i>p</i>	0,529	0,761	0,336	0,092	
^a Kruskal Wallis Test		^d Friedman Test		* <i>p</i> <0,05		

Tablo 4.11 (devam): Gruplara Göre Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirmesi

		Sakarin (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a p
Başlangıç Protein (g)	<i>Min-Mak</i>	31,9-98,9 (44,9)	22,8-88,4 (51,7)	25,4-93,5 (50,4)	35,5-69,9 (52,4)	0,737
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	50,36±18,28	52,00±21,50	50,97±20,36	54,93±10,63	
Orta Protein (g)	<i>Min-Mak</i>	13,8-67,7 (52,8)	40,4-103,3 (49,9)	22,8-83,1 (48,1)	57-89,5 (60,3)	0,246
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	50,09±16,46	57,49±18,02	53,11±19,57	64,16±10,31	
Son Protein (g)	<i>Min-Mak</i>	31,9-84,9 (59,9)	33,5-85,7 (47,2)	27,6-80,3 (43,9)	39,4-79,9 (54,3)	0,564
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	60,88±15,38	55,97±17,95	51,16±17,59	55,48±10,91	
	^a p	0,078	0,336	0,913	0,121	
Başlangıç Protein (%)	<i>Min-Mak</i>	9-21 (15)	8-19 (13)	10-19 (14)	11-17 (13)	0,932
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	14,64±3,29	13,82±3,82	14,00±2,65	13,89±2,20	
Orta Protein (%)	<i>Min-Mak</i>	10-20 (15)	10-18 (15)	9-24 (14)	14-22 (17)	0,070
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	14,45±3,11	15,00±2,49	14,55±4,59	18,11±2,85	
Son Protein (%)	<i>Min-Mak</i>	11-29 (19)	11-18 (15)	9-22 (14)	11-19 (15)	0,011*
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	19,36±4,30	14,55±2,58	14,82±3,71	14,44±2,79	
	^a p	0,002**	0,739	0,905	0,100	
Başlangıç Yağ (g)	<i>Min-Mak</i>	26,1-119,6 (68,5)	29,6-139 (65,5)	32,1-103,6 (73,6)	52,5-123,5 (72,1)	0,832
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	71,38±24,07	73,46±29,91	67,24±22,27	79,01±23,61	
Orta Yağ (g)	<i>Min-Mak</i>	25,8-114,3 (61,5)	32,5-113,2 (72,4)	39,5-116,7 (70,3)	55,4-111,8 (74,6)	0,609
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	65,91±24,94	72,91±23,52	74,83±24,44	80,24±21,07	
Son Yağ (g)	<i>Min-Mak</i>	15,2-108,3 (56,5)	44,6-127 (63,9)	3,7-137,8 (73,1)	43,9-122,6 (73)	0,202
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	57,15±23,76	72,92±26,56	71,87±39,90	80,60±27,06	
	^a p	0,307	0,695	0,761	0,895	
Başlangıç Yağ (%)	<i>Min-Mak</i>	34-54 (45)	21-62 (45)	27-54 (39)	28-58 (43)	0,769
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	44,09±6,47	42,73±10,80	40,73±8,15	43,22±9,87	
Orta Yağ (%)	<i>Min-Mak</i>	26-51 (44)	24-52 (42)	38-52 (43)	37-59 (45)	0,316
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	41,27±7,34	41,00±8,12	43,82±4,83	48,22±8,29	
Son Yağ (%)	<i>Min-Mak</i>	23-49 (34)	32-52 (39)	18-63 (49)	32-58 (43)	0,180
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	37,00±8,61	40,64±7,21	45,45±13,34	44,22±8,57	
	^a p	0,310	0,695	0,406	0,264	

^aKruskal Wallis Test

^dFriedman Test

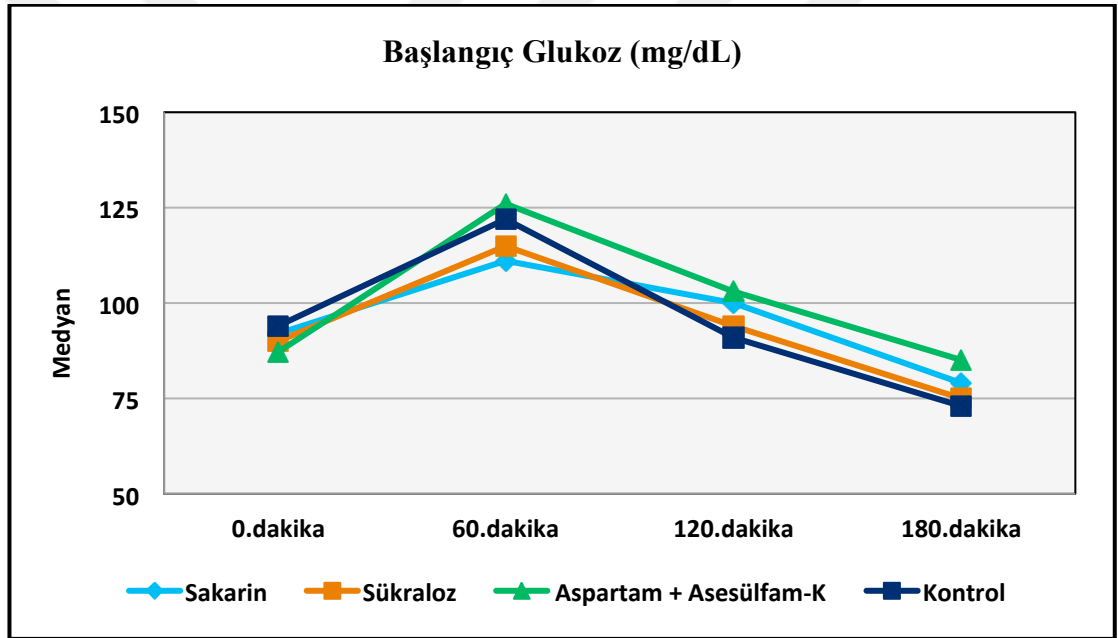
*p<0,05

**p<0,01

4.12. Bireylerin Başlangıç OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c ve GLP-1 Düzeylerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç OGTT, HbA1c, insulin, HOMA-IR ve GLP-1 düzeylerine ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.12 ve Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Bireylerin çalışmanın başlangıcındaki OGTT ölçümlerine ilişkin kan glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla 91,27±6,21, 115,73±30,74, 101,18±19,31 ve 77,18±19,66 mg/dL; sükraloz grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla 91,27±3,95, 118,36±42,05, 100,36±32,41 ve 75,00±14,18 mg/dL; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla 90,18±6,08, 127,18±35,56, 106,73±21,95 ve 80,18±18,14 mg/dL ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla 93,89±3,48, 120,22±28,29, 99,44±25,66 ve 81,22±19,57 mg/dL olarak belirlenmiştir. Gruplara göre 0.dk (p=0,342), 60.dk (p=0,855), 120.dk (p=0,688) ve 180.dk (p=0,896) glukoz ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Sakarin grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007; p<0,01). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 60.dk (p=0,010) ve 120.dk (p=0,049) ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Sükraloz grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; p<0,01). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine

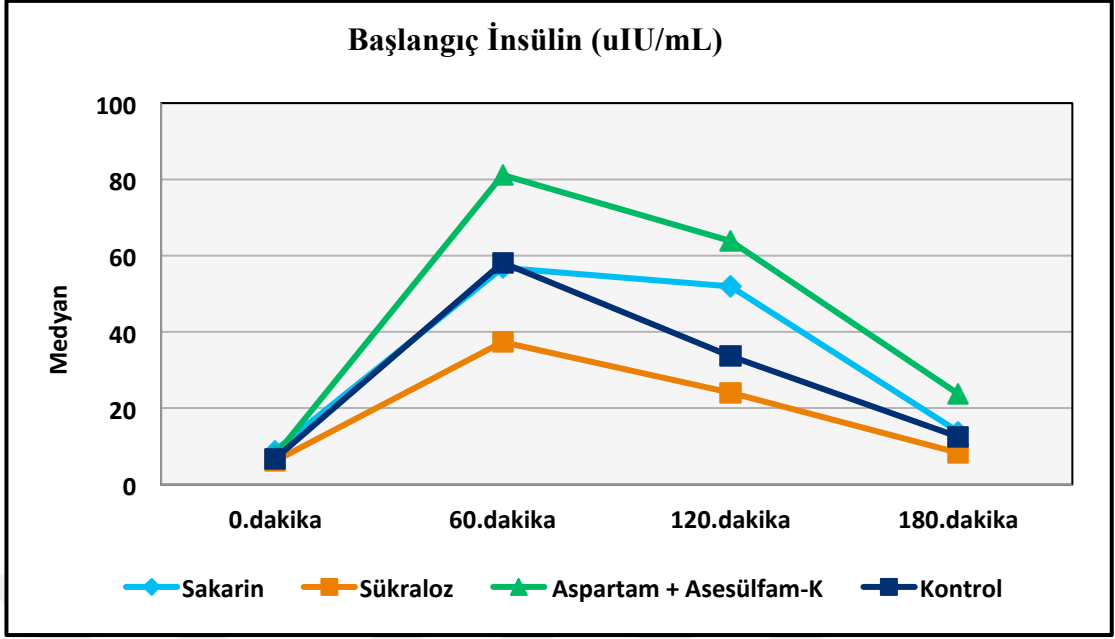
göre 60.dk ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$; $p<0,05$). Glukoz 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.7: Başlangıç Glukoz Ölçümlerinin Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki OGTT ölçümlerine ilişkin kan insülin düzeyleri değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $8,47\pm 2,86$, $64,38\pm 37,65$, $60,68\pm 36,68$ ve $17,77\pm 11,48$ uIU/mL; sükraloz grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $6,06\pm 2,30$, $55,38\pm 41,14$, $42,85\pm 42,91$ ve $12,44\pm 9,87$ uIU/mL; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması

sırasıyla $8,59 \pm 6,63$, $86,89 \pm 46,89$, $79,30 \pm 69,35$ ve $24,54 \pm 16,88$ uIU/mL ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $6,63 \pm 2,90$, $91,32 \pm 75,20$, $99,44 \pm 25,66$ ve $81,22 \pm 19,57$ uIU/mL olarak belirlenmiştir. Gruplara göre 0.dk ($p=0,410$), 60.dk ($p=0,343$), 120.dk ($p=0,069$) ve 180.dk ($p=0,230$) insülin ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sakarin grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,001$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). İnsülin 60.dk ($p=0,010$) ve 120.dk ($p=0,018$) ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sükraloz grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,010$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). İnsülin 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,001$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). İnsülin 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,006$) ve 120.dk ($p=0,001$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.8: Başlangıç İnsülin Ölçümlerinin Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki HOMA-IR hesaplamalarına ilişkin veriler değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,92 \pm 0,73$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,38 \pm 0,55$; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,96 \pm 1,55$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,54 \pm 0,71$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç HOMA-IR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,437$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki HbA1c ölçümlerine ilişkin oranlar değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $5,41 \pm 0,23$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $5,36 \pm 0,33$; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $5,36 \pm 0,31$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $5,41 \pm 0,38$

olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,951$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki GLP-1 ölçümlerine ilişkin veriler değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $558,60\pm91,07$; sükraloza grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $630,40\pm63,57$; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $589,32\pm57,07$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $560,63\pm78,95$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre başlangıç GLP-1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,145$; $p>0,05$).

Tablo 4.12: Gruplara Göre Başlangıç OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c, GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirmesi

		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a p
Başlangıç Glukoz (mg/dL)						
0.dakika	<i>Min-Mak</i>	80-99 (92)	87-99 (90)	83-99 (87)	89-99 (94)	0,342
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	91,27±6,21	91,27±3,95	90,18±6,08	93,89±3,48	
60.dakika	<i>Min-Mak</i>	83-184 (111)	61-218 (115)	78-183 (126)	85-171 (122)	0,855
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	115,73±30,74	118,36±42,05	127,18±35,56	120,22±28,29	
120.dakika	<i>Min-Mak</i>	70-145 (100)	68-183 (94)	77-151 (103)	71-157 (91)	0,688
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	101,18±19,31	100,36±32,41	106,73±21,95	99,44±25,66	
180.dakika	<i>Min-Mak</i>	45-110 (79)	53-94 (75)	52-104 (85)	60-110 (73)	0,896
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	77,18±19,66	75,00±14,18	80,18±18,14	81,22±19,57	
	^a p	0,007**	0,002**	0,001**	0,002**	
Başlangıç İnsülin (uIU/mL)						
0.dakika	<i>Min-Mak</i>	5,1-14,2 (8,8)	2,2-9,3 (6,1)	1,3-23,5 (7,5)	1,2-11,8 (6,7)	0,410
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	8,47±2,86	6,06±2,30	8,59±6,63	6,63±2,90	
60.dakika	<i>Min-Mak</i>	28,8-169 (56,9)	12-133 (37,4)	20,1-182 (81,2)	9,1-239 (58,1)	0,343
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	64,38±37,65	55,38±41,14	86,89±46,89	91,32±75,20	
120.dakika	<i>Min-Mak</i>	17,8-133 (52)	15,7-154	30,1-278 (63,8)	19,5-102 (33,6)	0,069
	<i>(Medyan)</i>		(24,1)			
	<i>Ort±Ss</i>	60,68±36,68	42,85±42,91	79,30±69,35	46,44±25,50	
180.dakika	<i>Min-Mak</i>	9,2-45,5 (13,8)	3,9-34,4 (8,4)	2,6-60,1 (23,7)	2,3-45,6 (12,5)	0,230
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	17,77±11,48	12,44±9,87	24,54±16,88	19,72±15,30	
	^a p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç HOMA-IR	<i>Min-Mak</i>	1,1-3,5 (1,8)	0,5-2,2 (1,4)	0,3-5,3 (1,6)	0,3-2,9 (1,6)	0,437
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	1,92±0,73	1,38±0,55	1,96±1,55	1,54±0,71	
Başlangıç HbA1c	<i>Min-Mak</i>	5-5,7 (5,5)	4,9-5,8 (5,3)	5-5,9 (5,2)	4,8-5,9 (5,4)	0,951
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	5,41±0,23	5,36±0,33	5,36±0,31	5,41±0,38	
Başlangıç GLP-1 (pg/mL)	<i>Min-Mak</i>	396,9-664,7	530,2-718,5	501,1-683,8	417-637,1	0,145
	<i>(Medyan)</i>	(561)	(655,3)	(581,2)	(597,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	558,60±91,07	630,40±63,57	589,32±57,07	560,63±78,95	

^aKruskal Wallis Test

^dFriedman Test

**p<0,01

4.13. Bireylerin Son OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c ve GLP-1 Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin çalışma sonundaki OGTT, HbA1c, insulin, HOMA-IR ve GLP-1 düzeylerine ilişkin gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler Tablo 4.13 ve Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'de gösterilmiştir. Bireylerin çalışmanın sonundaki OGTT ölçümlerine ilişkin kan glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla $91,73\pm 4,69$, $136,91\pm 31,70$, $102,73\pm 19,03$ ve $80,45\pm 16,32$ mg/dL; sükraloz grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla $88,09\pm 4,76$, $115,27\pm 39,35$, $91,73\pm 19,43$ ve $76,91\pm 15,52$ mg/dL; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla $86,55\pm 2,70$, $134,00\pm 32,64$, $97,00\pm 23,31$ ve $74,27\pm 25,38$ mg/dL ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla $89,89\pm 4,14$, $105,22\pm 31,11$, $90,00\pm 24,01$ ve $79,33\pm 19,09$ mg/dL olarak belirlenmiştir.

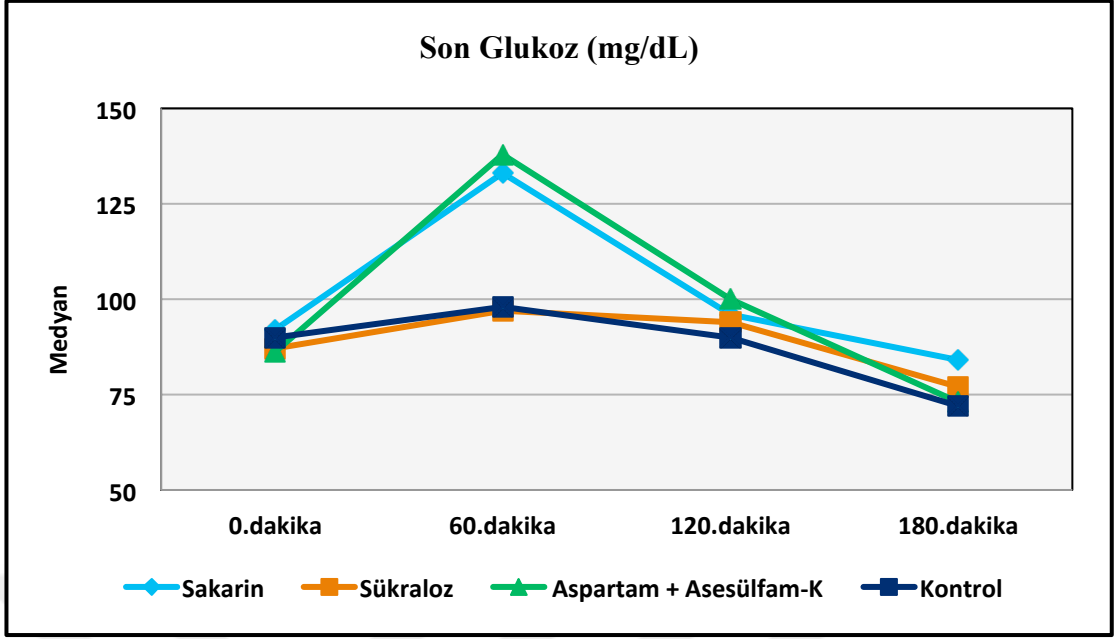
Gruplara göre 0.dk glukoz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,035$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; sakarin grubunun ölçümleri aspartam+asesülfam-K grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,035$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplara göre 60.dk ($p=0,119$), 120.dk ($p=0,483$) ve 180.dk ($p=0,833$) glukoz ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Sakarin grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$; $p<0,01$). Glukoz 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sükraloz grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Aspartam+Asesülfam-K grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$; $p<0,01$). Glukoz 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda, glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,075$; $p>0,05$).



Şekil 4.9: Son Glukoz Ölçümlerinin Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın sonundaki OGTT ölçümlerine ilişkin kan insülin düzeyleri değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $8,48 \pm 3,91$, $94,84 \pm 90,63$, $60,34 \pm 40,73$ ve $20,25 \pm 17,84$ uIU/mL; sükrالoz grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $6,62 \pm 1,29$, $42,59 \pm 18,96$, $33,79 \pm 13,49$ ve $13,83 \pm 7,52$ uIU/mL; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $7,47 \pm 3,44$, $113,12 \pm 64,69$, $67,29 \pm 26,28$ ve $31,72 \pm 31,52$ uIU/mL ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin düzeyleri ortalaması sırasıyla $5,79 \pm 3,39$, $54,46 \pm 19,71$, $39,40 \pm 12,05$ ve $18,83 \pm 13,74$ uIU/mL olarak belirlenmiştir. Gruplara göre 0.dk insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,383$; $p>0,05$). Gruplara göre son 60.dk insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aspartam+asesülfam-K grubunun ölçümleri sükrالoz grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,017$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplara göre son

120.dk insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,010$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aspartam+asesülfam-K grubunun ölçümleri sükraloz grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,011$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplara göre 180.dk insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,756$; $p>0,05$).

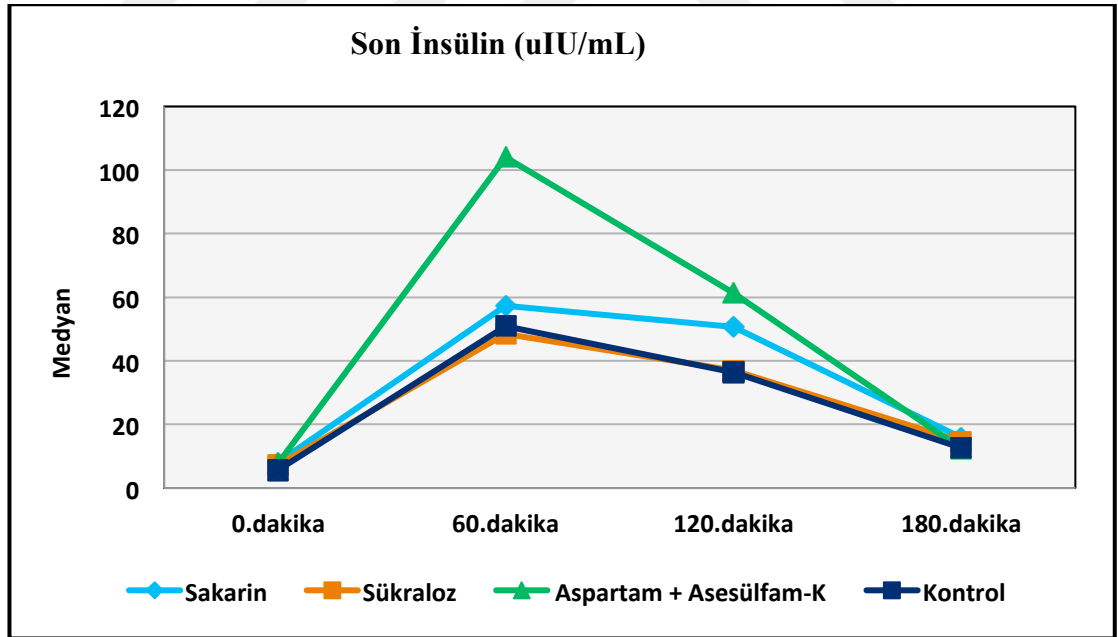
Sakarın grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,008$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). İnsülin 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sükraloz grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,013$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). İnsülin 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Aspartam+Asesülfam-K grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi

takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,006$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). İnsülin 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda, insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; 0.dk ölçümlerine göre 60.dk ($p=0,001$) ve 120.dk ($p=0,006$) ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). İnsülin 60.dk ölçümlerine göre 180.dk ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.10: Son İnsülin Ölçümlerinin Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın sonundaki HOMA-IR hesaplamalarına ölçümlerine ilişkin veriler değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,94\pm 0,96$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,43\pm 0,26$; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,6\pm 0,73$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması $1,29\pm 0,78$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre son HOMA-IR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,356$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın sonundaki HbA1c ölçümlerine ilişkin oranlar değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $\%5,03\pm 0,23$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $\%4,95\pm 0,33$; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $\%5,09\pm 0,36$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HbA1c ortalaması $\%5,08\pm 0,22$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre son HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,877$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın sonundaki GLP-1 ölçümlerine ilişkin veriler değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $510,05\pm 86,20$; sükraloz grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $515,83\pm 104,74$; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $496,45\pm 78,94$ ve kontrol grubunda yer alan bireylerin GLP-1 ortalaması $513,41\pm 68,86$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre son GLP-1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,938$; $p>0,05$).

Tablo 4.13: Gruplara Göre Son OGTT, İnsülin, HbA1c, HOMA-IR, GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirmesi

		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam- K (n=11)	Kontrol (n=9)	^ap
Son Glukoz (mg/dL)						
0.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	83-99 (92)	82-95 (87)	83-92 (86)	84-96 (90)	0,035*
	<i>Ort±Ss</i>	91,73±4,69	88,09±4,76	86,55±2,70	89,89±4,14	
60.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	105-184 (133)	68-192 (97)	88-185 (138)	65-154 (98)	0,119
	<i>Ort±Ss</i>	136,91±31,70	115,27±39,3	134,00±32,64	105,22±31,11	
120.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	81-144 (96)	63-124 (94)	63-131 (100)	63-141 (90)	0,483
	<i>Ort±Ss</i>	102,73±19,03	91,73±19,43	97,00±23,31	90,00±24,01	
180.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	54-104 (84)	56-103 (77)	40-119 (73)	61-119 (72)	0,833
	<i>Ort±Ss</i>	80,45±16,32	76,91±15,52	74,27±25,38	79,33±19,09	
	^d p	0,001**	0,004**	0,001**	0,075	
Son İnsülin (uIU/mL)						
0.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-16 (8)	4,1-8,3 (7,2)	2,6-13,2 (7,6)	0,9-10,5 (5,6)	0,383
	<i>Ort±Ss</i>	8,48±3,91	6,62±1,29	7,47±3,44	5,79±3,39	
60.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-327 (57,4)	7-73,7 (48,4)	40,1-241 (104)	21,4-80,7 (50,8)	0,020*
	<i>Ort±Ss</i>	94,84±90,63	42,59±18,96	113,12±64,69	54,46±19,71	
120.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15,9-160 (50,6)	16,7-54,5 (37)	34,8-118 (61,3)	23,2-58,7 (36,4)	0,010*
	<i>Ort±Ss</i>	60,34±40,73	33,79±13,49	67,29±26,28	39,40±12,05	
180.dakika	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,9-56,6 (15,9)	1-23,5 (14,6)	4,4-89,6 (12,5)	5,5-50,4 (12,7)	0,756
	<i>Ort±Ss</i>	20,25±17,84	13,83±7,52	31,72±31,52	18,83±13,74	
	^d p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Son HbA1c	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4,6-5,3 (5)	4,5-5,4 (5,1)	4,7-5,9 (5,1)	4,8-5,3 (5)	0,877
	<i>Ort±Ss</i>	5,03±0,23	4,95±0,33	5,09±0,36	5,08±0,22	
Son HOMA-IR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,8-3,8 (1,8)	1-1,7 (1,5)	0,5-2,8 (1,6)	0,2-2,3 (1,2)	0,356
	<i>Ort±Ss</i>	1,94±0,96	1,43±0,26	1,6±0,73	1,29±0,78	
Son GLP-1 (pg/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	367,1-660 (504,7)	359,3-660 (526,5)	380,3-606,3 (515,5)	408,3-655,3 (526,5)	0,938
	<i>Ort±Ss</i>	510,05±86,20	515,83±104,	496,45±78,94	513,41±68,86	
			74			
	^a Kruskal Wallis Test		^d Friedman Test	[*] p<0,05	^{**} p<0,01	

4.14. Bireylerin Başlangıç ve Son Glukoz Düzeylerindeki Değişimin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç ve son glukoz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmasına ilişkin veriler Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Bireylerin 0. dk kan glukoz düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $0,45 \pm 6,68$ mg/dL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $3,18 \pm 5,13$ mg/dL azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $3,64 \pm 5,97$ mg/dL azaldığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $4,00 \pm 6,30$ mg/dL azaldığı belirlenmiştir. Glukoz ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,459$; $p>0,05$).

Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,838$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,061$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,082$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,183$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin 60. dk kan glukoz düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $21,18 \pm 32,39$ mg/dL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan

glukoz düzeylerinin ortalama $3,09 \pm 23,76$ mg/dL azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $6,82 \pm 32,57$ mg/dL arttığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $15,00 \pm 24,34$ mg/dL azaldığı belirlenmiştir. Glukoz ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,084$; $p>0,05$).

Sakarın grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,091$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,859$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,657$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,086$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin 120. dk kan glukoz düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarın grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $1,55 \pm 26,22$ mg/dL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $8,64 \pm 27,63$ mg/dL azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $9,73 \pm 25,66$ mg/dL azaldığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $9,44 \pm 23,28$ mg/dL azaldığı belirlenmiştir. Glukoz ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,674$; $p>0,05$).

Sakarın grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,756$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son

ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,477$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,213$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,139$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin 180. dk kan glukoz düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $3,27\pm 19,17$ mg/dL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $1,91\pm 14,77$ mg/dL arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $5,91\pm 31,76$ mg/dL azaldığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan glukoz düzeylerinin ortalama $1,89\pm 21,60$ mg/dL azaldığı belirlenmiştir. Glukoz ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,822$; $p>0,05$).

Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,722$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,894$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,386$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,766$; $p>0,05$).

Tablo 4.14: Gruplara Göre Glukoz Düzeylerinin Değerlendirmesi

<i>Glukoz ölçümleri (mg/dL)</i>		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	<i>^ap</i>
Başlangıç	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	80-99 (92)	87-99 (90)	83-99 (87)	89-99 (94)	0,342
0.dk	<i>Ort±Ss</i>	91,27±6,21	91,27±3,95	90,18±6,08	93,89±3,48	
Son 0.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	83-99 (92)	82-95 (87)	83-92 (86)	84-96 (90)	0,035*
	<i>Ort±Ss</i>	91,73±4,69	88,09±4,76	86,55±2,70	89,89±4,14	
	<i>^cp</i>	0,838	0,061	0,082	0,183	
Fark	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-10-17 (1)	-10-7 (-4)	-14-3 (-2)	-14-3 (-1)	
(Son- Başlangıç)	<i>Ort±Ss</i>	0,45±6,68	-3,18±5,13	-3,64±5,97	-4,00±6,30	0,459
Başlangıç	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	83-184 (111)	61-218 (115)	78-183 (126)	85-171 (122)	0,855
60.dk	<i>Ort±Ss</i>	115,73±30,74	118,36±42,05	127,18±35,56	120,22±28,29	
Son 60.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	105-184 (133)	68-192 (97)	88-185 (138)	65-154 (98)	0,119
	<i>Ort±Ss</i>	136,91±31,70	115,27±39,35	134,00±32,64	105,22±31,11	
	<i>^cp</i>	0,091	0,859	0,657	0,086	
Fark	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-24-88 (22)	-42-34 (0)	-38-60 (2)	-57-19 (-20)	0,084
(Son- Başlangıç)	<i>Ort±Ss</i>	21,18±32,39	-3,09±23,76	6,82±32,57	-15,00±24,34	
Başlangıç	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-145 (100)	68-183 (94)	77-151 (103)	71-157 (91)	0,688
120.dk	<i>Ort±Ss</i>	101,18±19,31	100,36±32,41	106,73±21,95	99,44±25,66	
Son	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	81-144 (96)	63-124 (94)	63-131 (100)	63-141 (90)	0,483
120.dk	<i>Ort±Ss</i>	102,73±19,03	91,73±19,43	97,00±23,31	90,00±24,01	
	<i>^cp</i>	0,756	0,477	0,213	0,139	
Fark	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-26-62 (-6)	-85-14 (-4)	-43-39 (-19)	-62-25 (-5)	0,674
(Son- Başlangıç)	<i>Ort±Ss</i>	1,55±26,22	-8,64±27,63	-9,73±25,66	-9,44±23,28	
Başlangıç	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	45-110 (79)	53-94 (75)	52-104 (85)	60-110 (73)	0,896
180.dk	<i>Ort±Ss</i>	77,18±19,66	75,00±14,18	80,18±18,14	81,22±19,57	
Son	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	54-104 (84)	56-103 (77)	40-119 (73)	61-119 (72)	0,833
180.dk	<i>Ort±Ss</i>	80,45±16,32	76,91±15,52	74,27±25,38	79,33±19,09	
	<i>^cp</i>	0,722	0,894	0,386	0,766	
Fark	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-26-48 (1)	-18-28 (-1)	-50-58 (-2)	-36-29 (-6)	0,822
(Son- Başlangıç)	<i>Ort±Ss</i>	3,27±19,17	1,91±14,77	-5,91±31,76	-1,89±21,60	
	<i>^aKruskal Wallis Test</i>	<i>^cWilcoxon Signed Ranks Test</i>			<i>*p<0,05</i>	

4.15. Bireylerin Başlangıç ve Son İnsülin Düzeylerindeki Değişimin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç ve son insülin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmasına ilişkin veriler Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Bireylerin 0. dk kan insülin düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $0,01\pm 2,77$ uIU/mL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $0,56\pm 2,79$ uIU/mL arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $1,12\pm 7,17$ uIU/mL azaldığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $0,84\pm 3,60$ uIU/mL azaldığı belirlenmiştir. İnsülin ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,744$; $p>0,05$).

Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,575$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,328$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,594$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,314$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin 60. dk kan insülin düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $30,46\pm 64,37$ uIU/mL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $15,30\pm 41,64$ uIU/mL azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $26,23\pm 55,48$ uIU/mL

arttığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $36,86 \pm 75,09$ uIU/mL azaldığı belirlenmiştir. İnsülin ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,058$; $p>0,05$).

Sakarın grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,131$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,534$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,131$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,214$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin 120. dk kan insülin düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarın grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $0,35 \pm 45,99$ uIU/mL azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $9,05 \pm 46,25$ uIU/mL azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $12,01 \pm 54,25$ uIU/mL azaldığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $7,04 \pm 26,00$ uIU/mL azaldığı belirlenmiştir. İnsülin ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,979$; $p>0,05$).

Sakarın grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,929$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,722$; $p>0,05$).

Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=1,000$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,678$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin 180. dk kan insülin düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $2,47\pm 13,57$ uIU/mL arttığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $1,40\pm 9,35$ uIU/mL arttığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $7,17\pm 30,79$ uIU/mL arttığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan insülin düzeylerinin ortalama $0,89\pm 16,51$ uIU/mL azaldığı belirlenmiştir. İnsülin ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,988$; $p>0,05$).

Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,722$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,657$; $p>0,05$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,859$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,953$; $p>0,05$).

Tablo 4.15: Gruplara Göre İnsülin Düzeylerinin Değerlendirmesi

İnsülin ölçümleri (uIU/mL)		Sakarın (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a p
Başlangıç 0.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,1-14,2 (8,8)	2,2-9,3 (6,1)	1,3-23,5 (7,5)	1,2-11,8 (6,7)	0,410
	<i>Ort±Ss</i>	8,47±2,86	6,06±2,30	8,59±6,63	6,63±2,90	
Son 0.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-16 (8)	4,1-8,3 (7,2)	2,6-13,2 (7,6)	0,9-10,5 (5,6)	0,383
	<i>Ort±Ss</i>	8,48±3,91	6,62±1,29	7,47±3,44	5,79±3,39	
		^cp	0,575	0,328	0,594	0,314
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-2,5-6,9 (-0,7)	-3,9-4,2 (0,6)	-14,1-10,8 (0,2)	-7-5,5 (-1,3)	0,744
	<i>Ort±Ss</i>	0,01±2,77	0,56±2,79	-1,12±7,17	-0,84±3,60	
Başlangıç 60.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28,8-169 (56,9)	12-133 (37,4)	20,1-182 (81,2)	9,1-239 (58,1)	0,343
	<i>Ort±Ss</i>	64,38±37,65	57,89±44,09	86,89±46,89	91,32±75,20	
Son 60.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-327 (57,4)	7-73,7 (48,4)	40,1-241 (104)	21,4-80,7 (50,8)	0,020*
	<i>Ort±Ss</i>	94,84±90,63	42,59±18,96	113,12±64,69	54,46±19,71	
		^cp	0,131	0,534	0,131	0,214
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-72,4-158 (22,7)	-97,3-26,8 (0,1)	(-38-161,9 (28)	-193,4-60,9 (7,4)	0,058
	<i>Ort±Ss</i>	30,46±64,37	-15,30±41,64	26,23±55,48	-36,86±75,09	
Başlangıç 120.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17,8-133 (52)	15,7-154 (24,1)	30,1-278 (63,8)	19,5-102 (33,6)	0,069
	<i>Ort±Ss</i>	60,68±36,68	42,85±42,91	79,30±69,35	46,44±25,50	
Son 120.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15,9-160 (50,6)	16,7-54,5 (37)	34,8-118 (61,3)	23,2-58,7 (36,4)	0,010*
	<i>Ort±Ss</i>	60,34±40,73	33,79±13,49	67,29±26,28	39,40±12,05	
		^cp	0,929	0,722	1,000	0,678
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-95,1-96,7 (1,3)	-134,4-30,3 (1)	-160-43,4 (4,6)	-63,6-22,8 (2,8)	0,979
	<i>Ort±Ss</i>	-0,35±45,99	-9,05±46,25	-12,01±54,25	-7,04±26,00	
Başlangıç 180.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	9,2-45,5 (13,8)	3,9-34,4 (8,4)	2,6-60,1 (23,7)	2,3-45,6 (12,5)	0,230
	<i>Ort±Ss</i>	17,77±11,48	12,44±9,87	24,54±16,88	19,72±15,30	
Son 180.dk	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,9-56,6 (15,9)	1-23,5 (14,6)	4,4-89,6 (12,5)	5,5-50,4 (12,7)	0,756
	<i>Ort±Ss</i>	20,25±17,84	13,83±7,52	31,72±31,52	18,83±13,74	
		^cp	0,722	0,657	0,859	0,953
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-10-36,2 (-0,7)	-14,1-15,1 (1,8)	-29-76,3 (1,8)	-32,9-21,8 (2,2)	0,988
	<i>Ort±Ss</i>	2,47±13,57	1,40±9,35	7,17±30,79	-0,89±16,51	
		^a Kruskal Wallis Test	^c Wilcoxon Signed Ranks Test		* ^p <0,05	

4.16. Bireylerin Başlangıç ve Son HbA1c, HOMA-IR ve GLP-1 Düzeylerindeki Değişimin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç ve son HbA1c ve GLP-1 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmasına ilişkin veriler Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Bireylerin

HbA1c düzeyindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan HbA1c düzeylerinin ortalama $0,38\pm0,27$ azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan HbA1c düzeylerinin ortalama $0,41\pm0,24$ azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan HbA1c düzeylerinin ortalama $0,41\pm0,24$ azaldığı; kontrol grubunda yer alan bireylerin kan HbA1c düzeylerinin ortalama $0,33\pm0,27$ azaldığı belirlenmiştir. HbA1c ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,776$; $p>0,05$).

Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$; $p<0,01$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$; $p<0,01$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,072$; $p>0,05$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$; $p<0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin HOMA-IR ölçümlerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR düzeylerinin ortalama $0,02\pm0,77$ azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR düzeylerinin ortalama $0,06\pm0,67$ azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR düzeylerinin ortalama $0,36\pm1,64$ azaldığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR düzeylerinin ortalama $0,25\pm0,82$ azaldığı belirlenmiştir. HOMA-IR hesaplamalarındaki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,766$; $p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin GLP-1 düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde; sakarin grubunda yer alan bireylerin kan GLP-1 düzeylerinin ortalama $48,56 \pm 138,70$ azaldığı; sükraloz grubunda yer alan bireylerin kan GLP-1 düzeylerinin ortalama $114,57 \pm 116,67$ azaldığı; aspartam+asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin kan GLP-1 düzeylerinin ortalama $92,87 \pm 74,93$ azaldığı ve kontrol grubunda yer alan bireylerin kan GLP-1 düzeylerinin ortalama $47,22 \pm 106,42$ azaldığı belirlenmiştir. GLP-1 ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,264$; $p>0,05$).

Sakarin grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,534$; $p>0,05$). Sükraloz grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$). Aspartam+Asesülfam-K grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$; $p<0,01$). Kontrol grubunda, başlangıca göre son ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,327$; $p>0,05$).

Tablo 4.16: Gruplara Göre HbA1c, HOMA-IR ve GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirmesi

		Sakarin (n=11)	Sükraloz (n=11)	Aspartam + Asesülfam-K (n=11)	Kontrol (n=9)	^a p
Başlangıç HbA1c	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5-5,7 (5,5)	4,9-5,8 (5,3)	5-5,9 (5,2)	4,8-5,9 (5,4)	0,951
	<i>Ort±Ss</i>	5,41±0,23	5,36±0,33	5,36±0,31	5,41±0,38	
Son HbA1c	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4,6-5,3 (5)	4,5-5,4 (5,1)	4,7-5,9 (5,1)	4,8-5,3 (5)	0,877
	<i>Ort±Ss</i>	5,03±0,23	4,95±0,33	5,09±0,36	5,08±0,22	
	^c p	0,005**	0,005**	0,072	0,019*	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-0,6-0,3 (-0,4)	-0,6-0,2 (-0,5)	-0,7-0,9 (-0,4)	-0,6-0,2 (-0,5)	0,776
	<i>Ort±Ss</i>	-0,38±0,27	-0,41±0,24	-0,41±0,24	-0,33±0,27	
Başlangıç HOMA-IR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,1-3,5 (1,8)	0,5-2,2 (1,4)	0,3-5,3 (1,6)	0,3-2,9 (1,6)	
	<i>Ort±Ss</i>	1,92±0,73	1,38±0,55	1,96±1,55	1,54±0,71	
Son HOMA-IR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,8-3,8 (1,8)	1-1,7 (1,5)	0,5-2,8 (1,6)	0,2-2,3 (1,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	1,94±0,96	1,43±0,26	1,6±0,73	1,29±0,78	
	^c p	0,424	0,657	0,477	0,314	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-2-0,7 (0,3)	-1-1 (-0,1)	-2,3-3,4 (0,2)	-1,2-1,5 (0,5)	0,766
	<i>Ort±Ss</i>	-0,02±0,77	-0,06±0,67	0,36±1,64	0,25±0,82	
Başlangıç GLP-1 (pg/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	396,9-664,7 (561)	530,2-718,5 (655,3)	501,1-683,8 (581,2)	417-637,1 (597,8)	0,145
	<i>Ort±Ss</i>	558,60±91,07	630,40±63,57	589,32±57,07	560,63±78,95	
Son GLP-1 (pg/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	367,1-660 (504,7)	359,3-660 (526,5)	380,3-606,3 (515,5)	408,3-655,3 (526,5)	0,938
	<i>Ort±Ss</i>	510,05±86,20	515,83±104,74	496,45±78,94	513,41±68,86	
	^c p	0,534	0,003**	0,007**	0,327	
Fark (Son-Başlangıç)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-297,6-172,1 (3,2)	-329,3/-4,7 (-63,3)	-184,7-14,3 (-90,2)	-193,8-109,5 (0)	0,264
	<i>Ort±Ss</i>	-48,56±138,70	-114,57±116,67	-92,87±74,93	-47,22±106,42	
	^a Kruskal Wallis Test		^c Wilcoxon Signed Ranks Test	*p<0,05	**p<0,01	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

LNCS kullanımını FDA, EFSA, FAO/WHO gibi otorite kuruluşlar tarafından onaylanmış ve güvenli kabul edilen tatlandırıcılardır. Bu kuruluşlar tarafından standardize toksisite testlerinden geçerek insanlar tarafından kullanılması güvenli olan dozlar (ADI-Acceptable Daily Intake) belirlenmiş ve birçok yiyecek ve içeceğin içerisinde kullanılmaktadır (2-4).

LNCS'ler 1800'lü yılların sonunda sakarinin keşfedilmesiyle hayatımıza girmiştir (1). Takip eden yıllarda düşük maliyeti, kalori içermemesi ve ağırlık kontrolü ve kan glukoz kontrolünün sağlanması konusunda beyan edilen sağlık yararları nedeniyle popülarite kazanmıştır (98). Beslenme ve Diyetetik Akademisi, Amerikan Diyabet Birliği, Amerikan Kalp Birliği, Ulusal Kanser Enstitüsü, İngiliz Diyetetik Birliği gibi farklı birçok otorite kuruluşun da rehberlerinde kalori içermeyen tatlandırıcıların kullanımına yönelik öneriler bulunmaktadır (1, 5-8).

LNCS'ler konusunda literatür değerlendirildiğinde sağlık üzerine etkileri konusunda son yıllardaki yayınlarda sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Yapılan deneysel ve gözlemsel çalışmalar birlikte ele alındığında deneysel/kontrollü çalışmalarda LNCS'lerin vücut ağırlığı üzerine etkisiz ya da azaltıcı etkisi ortaya konurken (14, 121); gözlemsel/epidemiolojik çalışmalarda ağırlık kazanımı, obezite, metabolik sendrom, T2DM ile ilişkili bulunmaktadır (14-16). LNCS'ler ile istenmeyen metabolik sonuçlar arasındaki bu paradoksal ilişki iki şekilde açıklanabilmektedir. Bunlardan ilki ters nedenselliktir, yani metabolik hastalıklara veya ağırlık kazanımına yatkınlığı olan kişiler ilave şeker ve kalori alımını azaltmak

için LNCS tüketmeye daha eğilimlidirler. İkincisi ise, LNCS'lerin enerji ve glukoz homeostazisini düzenleyen biyolojik süreçlerle etkileşime girebileceği düşüncesidir (20, 124). Bu biyolojik süreçlerle olan etkileşimde öne sürülen olası 4 mekanizma ise şöyledir; LNCS'ler glukoz ve enerji homeostazisinin kontrolüne katkıda bulunan öğrenilmiş yanıtlarla karışabilir yani sefalik faz üzerinden etki gösterebilirler, tat tercihlerinde değişiklik yaratarak tatlı tadı daha fazla tercih etmeye teşvik edebilirler, sindirim sistemindeki tatlı tat reseptörleri ile etkileşerek inkretinlerin salınması yoluyla glukoz emiliminde rol oynayabilir ve insulin salınımını tetikleyebilirler ve son olarak bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek glukoz toleransını değiştirebilirler (20-22).

Bu çalışma ile LNCS'lerin glukoz toleransı ve inkretin salınımı üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla da sakarin, sükraloz, aspartam-asesülfam-K, kontrol grupları 4 hafta süre ile takip edilerek, düzenli olarak ve günlük içeceklerle alınan miktara benzer bir miktarda alınan tatlandırıcının glukoz toleransı ve inkretin salınımı üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

5.1. Bireylerin Demografik Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Erkekler ve kadınlar, insülin direnci ve vücut kompozisyonu bakımından önemli ölçüde farklılık gösterir. Yağ dokusu dağılımı, özellikle yüksek viseral ve hepatik yağlanma varlığı, insülin direncinin gelişiminde merkezi bir rol oynar. Belirli bir beden kütle indeksi için, erkeklerin daha yüksek yağsız kütleye, kadınların daha yüksek yağlanmaya sahip olduğu bildirilmiştir. Erkekler ayrıca daha fazla viseral ve hepatik yağ dokusuna sahipken, kadınlar daha fazla periferik veya subkütan yağ dokusuna sahiptir. Bu farklılıklar, ayrıca seks hormonları ve adipokinlerdeki farklılıklar, kadınlarda erkeklerden daha insüline duyarlı bir ortama katkıda

bulunabilir. Bu durum cinsiyetin glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı üzerine etkisini göstermektedir (165). Bu nedenle bu araştırmada araştırmaya katılanların hepsi kadın cinsiyetten seçilmiş ve bu sayede cinsiyetin glukoz toleransına etkisinin dışlanması amaçlanmıştır.

Erçim ve ark.'nın üniversite öğrencileri üzerine yürüttükleri bir araştırmada kadınların yaş ortalamasının $21,7\pm 3,0$ yıl olduğu ve önemli bir çoğunluğunun (%42,9) aile veya akrabaları ile birlikte yaşadıkları belirlenmiştir (166). Bu araştırmada da benzer şekilde bireylerin yaş ortalamalarının $21,24\pm 2,26$ yıl olduğu ve %71,4'ünün ($n=30$) evde; arkadaşıyla (%35,7) veya ailesiyle (%50,0) birlikte yaşadığı belirlenmiştir (Tablo 4.1). Yaşadıkları yer ve kişiler bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Hiperglisemi gelişimi birçok faktöre bağlı olmasına rağmen, insülin direnci ve pankreas insülin sekresyonunda bozulma diyabetle ilişkili en sık bildirilen patogenetik mekanizmalar arasındadır. Yaşlanmanın ise bu mekanizmaları etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. İnsülin sekresyonu, yaşlılıkta sıklıkla meydana gelen ve pankreası etkileyebilen ilerleyici organ bozukluğunun bir sonucu olarak azalabilir. Öte yandan, yaşlanma insülin direncinin gelişmesinin de başlıca nedenlerinden biridir. Ko ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada plazma glikoz düzeylerinin yaşla birlikte giderek arttığı belirlenmiştir (167). Bu çalışmaya katılan bireyler 19-30 yaş arası bireyler arasından seçilerek yaşla birlikte glukoz toleransında oluşan bozulmaların yaratacağı farklılığın dışlanması amaçlanmış ve bireyler gruplara ayrılırken de yaşların benzer tutulmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.7).

WHO tarafından sağlığın tanımı yalnızca hastalık veya sakatlık durumunun bulunmaması değil; fiziksel, sosyal ve ruhsal yönden kişinin refah içerisinde bulunduğu durum olarak ifade edilmektedir (168). Bu nedenle sosyal ilişkilerin devamlılığı, çevreye uyum sağlanması ve psikolojik iyilik halinin sürdürülmesinde önem taşımaktadır. Sosyal ilişkilerin yetersizliği ve ilişkilerden alınan doyumun düşük oluşu bireyin yalnız hissetmesine yol açar. Bu durumla başa çıkılmasında sosyal destek önem arz etmektedir ve böyle durumlarda bireyler genellikle doğal yardımcı olarak görülen aile üyeleri ve arkadaşlarından destek alma ihtiyacı duyarlar. Bu doğal yardımcıların verdiği destek bireyin uyum süreci ve sağlığı üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Üniversite öğrencileri ile yapılan bir çalışmada bireylerin %46,0'sının 1-2 kardeşe sahip olduğu ve bu grupta yer alan bireylerin algılanan sosyal destek puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (169). Yapılan bu çalışmada da bireylerin %85,7'sinin en az bir kardeşe sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.1). Ayrıca kardeş durumu ve kardeş sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre Türkiye'de 18 yaş ve üzeri nüfusta bir okul bitirmeyenlerin oranı %0,3, ilkokul mezunu olanların oranı %0,4, ilköğretim veya ortaokul mezunu olanların oranı %5,8, lise mezunu olanların oranı %37,4 ve yükseköğretim mezunu olanların oranı %12,1 olarak belirlenmiştir (170). Ailenin sosyo-demografik özelliklerinin çocukların beslenme alışkanlıkları ve diyet farkındalığına etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 11-13 yaş arası 130 çocuk ve ailesi ile görüşülmüştür. Elde edilen veriler sonucunda annelerin eğitim düzeyi ilkokul %6,1, ortaokul %43,9, lise %40,8 ve üniversite ve üzeri %9,2; babaların eğitim düzeyi ilkokul %8,5, ortaokul %53,0, lise %31,6 ve üniversite ve üzeri %6,9 olarak bulunmuştur. Ailelerin çalışma durumları ve beslenme bilgilerinin de sorgulandığı çalışmanın sonucunda ebeveynlerin sosyo-demografik özellikleri (özellikle meslek ve eğitim), diyet farkındalığı ve yaşam tarzı ile çocukların beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı arasında güçlü bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (171). Bu çalışmada da benzer şekilde annelerin %30,0'unun (n=13)

ilkokul, %9,5'inin (n=4) ortaokul, %38,1'inin (n=16) lise ve %21,4'ünün (n=9) üniversite mezunu; babaların %14,3'ünün (n=6) ilkokul, %7,1'inin (n=3) ortaokul, %47,6'sının (n=20) lise ve %31,0'inin (n=13) üniversite mezunu olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1). Ancak Türkiye ortalamaları ile kıyaslandığında görülen farklılıkların bireylerin özel bir vakıf üniversitesinde eğitim görmeleri ve Türkiye'nin farklı bölgelerinden gelmeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ebeveynlerin sosyo-ekonomik özelliklerinin çocukların beslenme alışkanlıkları ve sağlık durumu üzerine etkili olabileceği bilindiğinden grupların bu konuda benzerlik taşıması önemlidir. Bu çalışmada da anne ve baba eğitim durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.7).

5.2. Bireylerin Genel Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Türkiye'de üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmalarda, sigara kullanımının %27.3-57.5, alkol kullanımının %26.7-76 oranında görüldüğü belirlenmiştir. Sigara ve alkol kullanımını cinsiyet, arkadaş ortamı, okul yaşantısı, bireysel özellikleri, aile ortamı, toplumsal ve çevresel faktörler gibi birçok faktör etkileyebilmektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, genetik özellik, fizyolojik ve hormonal yapının farklılığı kadınlarda alkol kullanımının erkeklerden farklı olabilmesine neden olmakta ve toplumsal olarak kadınlara atfedilen rollerin de sigara ve alkol kullanımını etkileyebileceği belirtilmektedir (172). Bu çalışmada da bireyler arasında sigara kullananların oranı %26,2 (n=11), alkol kullananların oranı %42,9 (n=18) olarak bulunmuştur. Sonuçlar Türkiye yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte belirlenen ortalamaların oranların alt sınırlarında bulunmasının çalışmaya katılan bireylerin tamamının kadın olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4.1).

Sigara ile T2DM arasında nedensel bir ilişki olabileceği çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilmektedir. Sigara içmek oral glikoz testini takiben kan glukoz seviyelerini arttırır ve insülin duyarlılığını bozabilir. Sigara içenler, insülin aracılı glukoz alımına sigara içmeyenlere göre daha dirençlidir ve oral glikoz yüklemesine yanıt olarak daha hiperinsülinemiktir. Oluşan bu insülin direncinin kısmen dislipidemi ve artmış koroner kalp hastalıkları riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sigara içenlerdeki vasküler değişiklikler ve iskelet kaslarına olan azalmış kan akımı da insülin direncine katkı verebilir. Ayrıca sigara, serbest radikal oluşumuna bağlı oksidatif hasar ve oksidatif stresi arttırmaktadır. Buna ek olarak, nikotin, karbon monoksit veya sigaranın diğer kimyasal bileşenleri pankreas, beta hücre fonksiyonu ve insülin reseptör duyarlılığı üzerinde doğrudan toksik etkilere sahip olabilir. Epidemiyolojik veriler de bu ilişkiyi desteklemekte ve sigaranın T2DM riskini arttıran değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu sonucuna varmaktadır (173-175). Ayrıca riskin doza bağımlı şekilde arttığı belirtilmektedir; buna göre hiç sigara içmeyenlerle kıyaslandığında günde ≥ 20 sigara içenler için rölatif risk (RR) 1.7 (%95 güven aralığı: 1.3-2.3), günde < 20 sigara içenler için 1.5 (%95 güven aralığı: 1.0-2.2), geçmişte sigara içmiş olanlarda 1.1 (%95 güven aralığı: 1.0-1.4) olarak bulunmuştur (173). Yapılan bu çalışmada günlük kullanılan sigara miktarı ortalama $6,06 \pm 4,94$ adet/gün olarak saptanmıştır (Tablo 4.2). Ayrıca sigara kullanımının gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.8). Tüm gruplarda sigara kullanım durumunun benzer olması bu durumun çalışma sonuçlarını etkilemeyeceğini düşündürmektedir.

Alkol tüketiminin diyabet riskini etkileyen bir faktör olduğu konusunda giderek artan bir fikir birliği bulunmaktadır. Bu ilişkiyi açıklayacak biyolojik mekanizma net değildir, ancak ilişkiyi açıklayabilecek çeşitli olası mekanizmalar ortaya atılmaktadır. Bunlar; orta düzeyde alkol tüketiminden sonra insülin duyarlılığında artış gözlemlenmesi, alkol metabolitlerindeki değişiklikler, HDL kolesterol konsantrasyonlarındaki artışlar veya alkolün anti-inflammatuar etkileri bu mekanizmalar içerisinde sayılmaktadır (176). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar

orta düzey alkol tüketiminin kadınlarda ve erkeklerde T2DM için koruyucu olduğunu; alkol tüketimi ile bozulmuş açlık glukozu ve T2DM arasında U-şeklinde bir ilişki olduğunu rapor etmektedir (176-179). Baliunas ve ark'nın yaptığı meta-analizde, kadınlarda 24 g/gün alkol tüketiminin en yüksek oranda koruyucu etkiyi gösterdiği; 50 g/gün üzerinde tüketim gerçekleştiğinde zararlı olmaya başladığı belirlenmiştir (176). Bu çalışmada alkol kullananların oranı %42,9 (n=18) olduğu; günlük kullanılan alkol miktarının da 0,6 ile 150 ml arasında değiştiği ve ortalama $26,16 \pm 37,51$ ml/gün tüketildiği belirlenmiştir (Tablo 4.2). Ayrıca alkol kullanım durumu ve miktarı açısından gruplar benzer bulunmuş; istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.8).

İskelet kası, egzersiz sırasında bir enerji kaynağı olarak karbonhidrat gereksinimini karşılamak için kandan glikoz alır. Burada gerçekleşen glukoz alımı, insülin tarafından aktive edilenlerden farklı olan kompleks moleküler sinyalizasyon süreçlerini içerir. Egzersize bağlı glikoz alımı, insülin direnci olan kasta da sürdürülür; egzersiz insülininden bağımsız olarak glukoz alımını 50 kata kadar artırır. Bu özellik egzersizi, obezite ve T2DM gibi insüline dirençli durumlarda hiperglisemiye azaltmak için farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemi haline getirir. (180).

Smith ve ark. tarafından yapılan 28 prospektif kohort çalışmanın meta-analizinde orta düzey fiziksel aktiviteye sahip olanların T2DM riskinin %26, bunun 2 kat daha yüksek olması durumunda riskin %36 daha az bulunduğu; haftalık 60 MET sa aktiviteyi geçenlerde ise riskin %53 azaldığı belirlenmiştir (181). Bu nedenle kan glukoz düzeyleri ve glisemik kontrolü etkilememesi bakımından bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin de benzer tutulması hedeflenmiştir. Bireylerin çalışma başlangıcındaki fiziksel aktivite düzeyleri IPAQ-kısa form ile belirlenmiştir. Yapılan

değerlendirmeler sonucu tüm gruplarda fiziksel aktivite düzeyinin benzer olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.8).

5.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulguların Tartışılması

Uysal'ın üniversite öğrencilerinde yaptığı çalışmada kadınların günde ortalama $2,47 \pm 0,52$ ana öğün, $1,32 \pm 0,92$ ara tükettiği bulunurken; öğrencilerin %86,0'sının öğün atladığı ve en çok atlanan öğünün %48,7 ile öğle öğünü olduğu belirlenmiştir (182). Ankara'da öğrencilerle yapılan bir başka çalışmada %84,5'inin öğün atladığı ve en çok atlanan öğünün sabah kahvaltısı olduğu bulunmuştur (183). Yardımcı ve ark'nın yaptığı bir başka çalışmada öğrencilerin %74,0'ünün öğün atladığı ve en çok atlanan öğünlerin sırasıyla öğle (%57,3) ve sabah (%57,3) öğünleri olduğu görülmüştür. Öğün atlama nedenleri sorgulandığında zamanın olmaması (%32,6), yemek yeme isteğinin bulunmaması (%29,8) ve geç kalkılması (%21,3) en yüksek oranda verilen yanıtlar olarak bulunmuştur (184). Bu çalışmada, bireylerin %19,0'u (n=8) 2 öğün, %42,9'u (n=18) 3 öğün, %38,1'i (n=16) 4 ve daha fazla öğün yemek yedikleri belirlenmiştir. Bireylerin öğün atlama durumları incelendiğinde; %76,2'sinin (n=32) öğün atladığı belirlenmiş ve en çok atlanan öğünlerin sırasıyla sabah (%37,5) ve öğle (%34,4) öğünleri olduğu görülmüştür. Öğün atlama nedenlerinin başında ise yemek yeme isteklerinin bulunmaması (%53,1) ve zamanın olmaması (%37,5) yanıtları gelmiştir (Tablo 4.3). Elde edilen sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir.

Öğün sıklığı ve düzeninin metabolik etkileri üzerine yapılan bir çalışmada düzenli öğün tüketiminin (6 öğün/gün) düzensiz öğün tüketimine (3-9 öğün/gün düzensiz) kıyasla daha düşük enerji alımı, daha yüksek termogenez ve daha düşük total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Açlık glukoz ve

insülin değerleri ise öğün düzeninden etkilenmezken, postprandiyal pik insülin konsantrasyonu ve insülin yanıtları düzenli öğün tüketenlerde daha düşük bulunmuştur (185). Varady ise öğün sıklığının metabolik hastalık riskine etkisini değerlendirmek amacı ile 12 ay içerisinde yayınlanan tüm müdahale çalışmalarının sonuçlarını birlikte değerlendirdiğinde, izokalorik koşullar altında azalmış öğün sıklığına kıyasla (2 öğün/gün) yüksek öğün sıklığının (6 öğün/gün) vücut ağırlığı, plazma lipid konsantrasyonları ve glukoz düzenleyici faktörler (açlık glukoz, insülin ve insülin duyarlılığı) üzerine bir etkisini olmadığını belirlemiştir (186). AHA'nın 2017 yılında yayınladığı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde öğün sıklığının etkilerine yönelik bilimsel görüş raporunda epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde kahvaltı öğününün glukoz ve insülin metabolizmasıyla ilişkili parametreleri olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca öğün sıklığı açısından epidemiyolojik çalışmalar değerlendirildiğinde artan öğün sıklığı ile DM ve KVH riskinin azaldığı; klinik çalışmalarda ise kalori kısıtlaması olmaksızın öğün sıklığının değiştirilmesi durumunda açlık glukoz ve insülin düzeylerinin değişmediği sonucuna varılmış. Ancak klinik çalışmaların küçük gruplarla, kısa süreli yapılmış olmaları nedeniyle dikkatle yorumlanması gerektiği de vurgulanmıştır. Yapılan tüm değerlendirmeler sonucunda da öğün örüntülerindeki düzensizliğin kardiyometabolik profili olumsuz etkileyeceği sonucuna varılmıştır (187). Bu çalışmada da, tüketilen öğün sayıları, kahvaltı tüketimleri ve atlanan öğünlerin benzerlik taşımasının metabolik sonuçlara etkisi bakımından önemli olduğu düşünülmektedir (Tablo 4.9).

Üniversite dönemi öğrencilerin yaşlarının genç olması ve birçok kronik hastalık yükünün önlenabilir olması nedeniyle yaşam boyu sürdürülecek sağlıklı alışkanlıkların kazanılması bakımından stratejik ve önemli bir zaman dilimi olarak düşünülmektedir (188). Ağırlık kontrolü de bu alışkanlıklardan biri olup, sağlıklı vücut ağırlığının korunması birçok kronik hastalıktan korunmayı sağlayacaktır. Ancak bu dönem aynı zamanda bireylerin vücut ağırlıkları konusundaki endişelerin arttığı, beden algısının değişmeye başladığı bir dönem de olabilmektedir. Bu durum

da bireylerin kusma, laksatif kullanımı gibi uygun olmayan ağırlık kontrolü yöntemlerine yönelmelerine neden olabilmektedir. Amerika'da üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir araştırmada öğrencilerin %28'inin kilolu veya obez sınıfta olmasına rağmen yarısının (%50) ağırlık kaybı girişimi olduğu; bunlar içerisinde de %12'sinin beden algısının uygun olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, beden algısı bozuk olan bireylerin olmayanlara kıyasla uygun olmayan ağırlık kaybı yöntemlerine yönelimlerinin daha yüksek olduğu da görülmüştür. Ağırlık kaybı sağlamaya çalışan öğrencilerin tamamı değerlendirildiğinde ise %38'inin diyet ve egzersiz yöntemlerini kullandığı belirlenmiştir (189). Malezya'da özel bir üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmada da öğrencilerin %51,5'inin ağırlık kaybı için farklı yöntemler denediği; en çok tercih edilen yöntemlerin başında besin alımının kısıtlanması (%42,4) ve egzersizin (%25,3) geldiği belirlenmiştir (190). Bu çalışmada da araştırmaya katılan bireylerin %40,5'inin ağırlık kontrolü girişimi olduğu ve tercih edilen yöntemlerin başında diyet+egzersizin (%76,5) geldiği belirlenmiştir (Tablo 4.3). Tercih edilen yöntemler literatür ile benzerlik taşımakla birlikte diyet+egzersiz oranının daha yüksek bulunması, öğrencilerin Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğrencisi olmalarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ağırlık kontrolünün sağlanmasında diyet, egzersiz gibi yöntemlerin yanı sıra kusma, laksatif kullanımı, diüretik kullanımı gibi uygun olmayan yöntemler de tercih edilebilmektedir. Bu gibi yöntemlerin genç kadınlarda daha yaygın olarak görüldüğü, prevalansının %2,1'e kadar; tüm yaş grupları değerlendirildiğinde ise prevalansın %16,5'e kadar çıktığı bildirilmektedir. Bu uygulamaların sağlığı olumsuz etkileyen birçok komplikasyonu da beraberinde getirdiği bilinmektedir. Dehidrasyon, elektrolit kaybı, dış çürükleri, dış eti çekilmeleri, özofajit, gastroözofajial reflü, rektal kanamalar, renal inflamasyon, diyare, konstipasyon bu komplikasyonlar içerisinde bildirilmektedir (191). Bu çalışmaya katılan bireyler arasında bu yöntemleri tercih eden kişiler bulunmamaktadır. Bu nedenle tercih edilen ağırlık kontrol yöntemi yönünden çalışma sonuçlarını etkileyecek bir durum olmayacağı düşünülmektedir.

Ayrıca ağırlık kontrolü girişimi ve tercih edilen yöntemle göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.9).

5.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Antropometri, insan vücudunun boyutunu, oranlarını ve kompozisyonunu değerlendirmek için mevcut en evrensel, uygulanabilir, ucuz ve invaziv olmayan tek yöntemdir. Ayrıca, çocuklarda büyüme ve tüm yaşlardaki bireylerde vücut boyutları, bireylerin ve popülasyonların genel sağlık ve refahını yansıtır. Ayrıca antropometri, performans, sağlık ve sağ kalımı tahmin etmek için de kullanılmaktadır (192). Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kütle indeksi, çap ve çevre ölçümleri (bel çevresi, kalça çevresi, kulaç uzunluğu, vb.), deri kıvrım kalınlığı, BİA ölçümü (vücut yağ oranı, yağsız vücut kütlesi, vb.) sıklıkla tercih edilen antropometrik ölçüm yöntemleridir (155).

Şanlıer tarafından üniversite öğrencilerinde yürütülen bir araştırmada kadınların ortalama vücut ağırlığı 56,3±9,0 kg, boy uzunluğu 163,5±6,6 cm, BKİ değerleri 21,0±2,7 kg/m² ve bel çevresi ölçümleri 71,3±7,6 cm olarak bulunmuştur. Ayrıca kadınların % 33,3'ünün zayıf, % 60,3'ünün normal BKİ sınırlarında olduğu belirlenmiştir (193). 19-35 yaş arası üniversite öğrencilerinde yürütülen bir başka çalışmada ise kadınların ortalama vücut ağırlığı 58,1±9,7 kg, boy uzunluğu 161,0±5,6 cm, BKİ değerleri 22,4±3,5 kg/m² ve bel çevresi ölçümleri 71,6±8,1 cm olarak saptanmıştır (165). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 sonuçlarına göre 19-30 yaş arası kentte yaşayan kadınlarda boy uzunluğu 159,8±5,8 cm, vücut ağırlığı 62,4±13,1 kg, BKİ değerleri 24,5±5,2 kg/m² ve bel çevresi ölçümleri 86,2±11,1 cm olarak saptanmıştır (194). Bu çalışmada da bireylerin boy uzunluğu ortalama 166,95±5,16 cm, vücut ağırlıkları 57,73±9,73 kg, BKİ

ortalamaları $20,65 \pm 2,88 \text{ kg/m}^2$ ve bel çevresi ölçümleri $72,82 \pm 7,36 \text{ cm}$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.4). Sonuçlar literatür ile benzerlik göstermekte olup, TBSA ortalamalarının altında kaldığı görülmektedir. Bunun nedeninin, bu araştırmanın yalnızca üniversite öğrencileri üzerinde yürütülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadınlarda eğitim düzeyinin artması ile birlikte obezite ve hafif şişmanlığın görülme sıklığının azaldığı da TBSA sonuçlarında yer almaktadır (194). Bu sonuç da bu hipotezi desteklemektedir.

Vücut bileşimi terimi, vücudun oluştuğu yağ, kemik, kas hücreleri ve diğer organik maddeler ile hücre dışı sıvıların toplamına verilen addır. Vücut bileşiminin ölçümünde kullanılan en yaygın yöntem, yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi olarak yapılan iki bölümlü incelemedir. Vücut bileşiminin saptanmasında kullanılan indirek yöntemler hidrodansitometre, pletismografi, DEXA, MR, BIA, deri kıvrım kalınlığı, çap-çevre ölçümleri gibi yöntemlerdir. BIA yöntemi, yağsız doku kütlesi ile yağ dokunun elektriksel geçirgenlik farkına dayanan bir yöntemdir (195). Bu çalışmada da vücut bileşiminin belirlenmesinde hızlı sonuç vermesi, güvenli, non-invaziv ve göreceli olarak daha ekonomik olması nedeniyle BIA yöntemi kullanılmıştır (196).

Vücut yağ yüzdelerinin sınıflandırılması birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Buna göre esansiyel vücut yağı ortalama olarak erkeklerde %3, kadınlarda ise %12 olarak belirlenmiştir. Toplam vücut yağı ise erkeklerde %15-20, kadınlarda %24-30 kabul edilebilir olarak ifade edilirken, erkeklerde %24 kadınlarda da % 37'yi geçmesi obezite olarak değerlendirilir (197). Bireylerin tamamı kadın cinsiyetten oluşan bu çalışmada vücut yağ oranları ortalama $\%23,86 \pm 6,57$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.4).

Yağsız vücut kütlesi; kas, kemik, hücre içi ve hücre dışı sıvılardan oluşmaktadır. Kas dokusu yaklaşık olarak %73 su içermektedir. Bu nedenle yağsız kütle kemik yoğunluğu, vücut suyu, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmektedir. Vücut suyu ise toplam vücut ağırlığının yetişkin bireylerde ortalama olarak %60'ını oluşturmakla birlikte, bunun %40'ı hücre içi bölümde; %20'si hücre dışı sıvılarda yer almaktadır. Vücut su miktarı yaş, cinsiyet ve yağsız vücut kütlelerine bağlı olarak % 45-75 arasında değişebilmektedir (198). Behnke ve ark. tarafından kadınlarda vücut kompozisyonu için belirlenmiş referans değerler şöyledir; %27 yağ (%12 esansiyel, %15 depo), %36 kas, %12 kemik ve %25.3 diğer bileşenlerdir (199).

Kaya ve ark. tarafından Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan BIA yöntemi ile vücut kompozisyonlarının değerlendirildiği bir araştırmada kadınlarda yağ kütlesi ortalama $12,3 \pm 0,7$ kg, oransal olarak $21,99 \pm 0,8$ ve yağsız vücut kütlesi $43,72 \pm 0,3$ kg olarak bulunmuştur (200). Uysal ve ark.'nın yaptığı çalışmada üniversite öğrencilerinde BIA yöntemi ile vücut kompozisyonları değerlendirildiğinde kadınlar için yağ oranı $27,2 \pm 6,34$, kas kütlesi $39,8 \pm 4,52$ kg ve toplam vücut suyu $53,7 \pm 4,87$ olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da yağ kütlesi ortalama $14,32 \pm 6,12$ kg, yağ oranı $23,86 \pm 6,57$, kas kütlesi $41,08 \pm 4,06$ kg ve toplam vücut suyu $31,33 \pm 3,07$ kg olarak bulunmuştur (Tablo 4.4). Bulunan değerler literatür ve referans değerlerle uyumluluk göstermektedir.

Quetelet endeksi olarak da adlandırılan BKİ değeri, yetişkinlerde beslenme durumunu gösteren bir ölçütdür. Bir kişinin kilogram cinsinden kilosunun kişinin boyunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanır. BKİ aralıkları, aşırı vücut yağının hastalık ve ölüm riski üzerindeki etkisinden yola çıkılarak belirlenmekte ve adipozite ile makul derecede ilişkilidir. BKİ, hastalığın bir risk göstergesi olarak geliştirilmiştir; BKİ arttıkça, bazı hastalıkların riski de artar. Aşırı kilo ve obezite ile ilişkili bazı yaygın olarak görülen durumlar şunlardır: erken ölüm,

kardiyovasküler hastalıklar, yüksek tansiyon, osteoartrit, bazı kanserler ve diyabet. BKİ'nin ölçülmesi ve hesaplanması çok pratiktir, bu nedenle toplumsal düzeyde sağlık sorunu riskini ağırlıkla ilişkilendirmek için en yaygın kullanılan araçtır. WHO tarafından önerilen BKİ kesişim değerleri ise şöyledir; <18,5 kg/m² zayıf, 18,5-24,9 kg/m² normal, 25-29,9 kg/m² hafif şişman ve \geq 30 obez (201).

Khan ve ark. tarafından yapılan 10 farklı kohort çalışmasının verilerinin biraraya getirilerek değerlendirildiği bir çalışmada 3.2 milyon kişinin 1964-2015 yılları arası takibi sonucunda kardiyovasküler hastalık riski normal BKİ değerlerine sahip kişilere göre hafif şişman bireylerde erkeklerde %21, kadınlarda %32; obez bireylerde ise erkeklerde %67, kadınlarda %85 artmış olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini arttırmasının yanı sıra artan BKİ değerlerinin yaşam süresini de kısalttığı belirlenmiştir (202). Bu çalışmada BKİ değeri ortalamalarının tüm gruplarda normal aralıkta yer aldığı ve çalışmanın başlangıcında ve sonunda hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.10). BKİ değerlerinde farklılıkların olmaması çalışma sonucunun değerlendirilmesi ve antropometrik ölçümlerden bağımsız olarak yorumlanabilmesi bakımından önem taşımaktadır.

Bel çevresi, abdominal obezite ve vücuttaki yağın bölgesel dağılımı için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir ve kronik hastalık riski bakımından önemli bir ölçüttür. Yağın abdominal bölgede toplanması insülin direncine zemin hazırlamaktadır. İnsülin direnci ise T2DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktördür. WHO bel çevresinin erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm olmasını önermektedir. Erkeklerde 94-102 cm ve kadınlarda 80-88 cm risk varlığını gösterirken; erkeklerde \geq 102 cm ve kadınlarda \geq 88 cm yüksek risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (203).

Son yıllarda vücuttaki toplam yağ miktarından çok, yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı üzerinde daha fazla durulmaktadır çünkü vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı, hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Fan ve ark. tarafından yapılan 10.419 yetişkin bireyin 4 yıl boyunca takip edildiği prospektif kohort çalışmasında BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranının diyabet riski ile pozitif yönde ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Ancak abdominal adipozite göstergelerinin (bel çevresi ve değişimi) genel adipozite göstergelerinden çok daha yüksek bir tahmin gücü olduğu sonucuna varılmıştır (204). Benzer şekilde, Seo ve ark. tarafından yapılan meta-analizde 23 uzunlamasına gözlemsel çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde diyabet riski yönünden bel çevresinin kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm ve üzerinde olmasının $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olmasına göre daha güçlü bir tahmin aracı olduğu sonucuna varılmıştır (205). Yapılan bu çalışmada ise tüm gruplarda bel çevresi ortalama değerleri 80 cm'nin altında bulunmuştur ve çalışmanın başlangıcında ve sonunda bel çevresi ölçümlerinin hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.10). Çalışma sonucunda elde edilen verilerin yorumlanması bakımından bu bulguların önem taşıdığı düşünülmektedir.

Vücut bileşimi de diyabet gelişimi açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, obeziteden ziyade toplam vücut yağı ve dağılımının daha önemli olduğunu gösteren yayınlar artış göstermektedir. Tatsukawa ve ark.'nın yaptığı 15 yıl takipli bir çalışmada vücut yağ dağılımının diyabet riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gövdede bulunan yağ oranı diyabet gelişim riski ile pozitif ilişki gösterirken, bacaklardaki yağ oranının diyabet riski ile ters bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (206). Jo ve Mainous'un normal veya fazla kilolu yetişkinlerde anormal kan glukozu riskini değerlendirmek için BKİ ile vücut yağ yüzdesi (%) değerlerini incelemek amacıyla yaptıkları kesitsel çalışmada normal BKİ sınıfında yer alan bireylerden %64'ünün yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olduğu ve anormal kan glukozu prevalansının hafif kilolu düşük yağ yüzdesine sahip gruba (%10,5) kıyasla normal kilolu yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olanlarda (%13,5) daha yüksek

olduğu bulunmuştur. Bu sonuştan hareketle tarama ve önlem faaliyetleri kapsamında sağlıklı olduğu düşünölen gruplardaki riskli bireyleri yakalamak aşsından BKİ değerlerinin vücut yağ yüzdesi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (207).

İskelet kasının insölin direncinin önlenmesinde önemli role sahip olduğu düşünölmektedir. İskelet kaslarının egzersiz/metabolizma fonksiyonu ve oksijen tüketimi kas hücrelerine ve mitokondrilerine bağlıdır. Ayrıca iskelet kasları, insölinin hedef dokusudur ve miyokin adı verilen sitokinleri üretmek için endokrin fonksiyonuna sahiptir. Bu nedenle, iskelet kası kütesindeki bir azalma insölin direncinin gelişiminde bir faktör olabilir ve iskelet kası kütesinin korunması ve artırılmasının, insölin direncinin iyileştirilmesi için yararlı olacağı düşünölmektedir (208). Kim ve Park, Kore Beslenme ve Sağlık Araştırması verilerini kullanarak kas kütesi ve yağ kütesi ile insölin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla araştırmalarında 18-65 yaş arası 14.807 kişinin sonuçlarını değerlendirmiştir. Buna göre yüksek kas/düşük yağ kütesinin düşük kas/düşük yağ kütesine kıyasla daha düşük insölin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, düşük kas/yüksek yağ ve yüksek kas/yüksek yağ durumlarının da metabolik sendrom prevalansını arttırdığı belirlenmiştir. Elde edilen veriler ışığında metabolik sendromda kas kütesinin koruyucu etkisinin yağ kütesindeki artışa bağlı olarak azaldığı sonucuna varılmıştır (209). Yapılan bu çalışmada, çalışmanın başlangıcında ve sonunda yağ kütesi, yağsız vücut kütesi ve toplam vücut suyu ölçömlerinin hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.10). Yalnızca aspartam+asesölfam-K grubunda; kas kütesi yönünden başlangıca göre son ölçömlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. BİA ölçömlünü etkileyen faktörler değerlendirildiğinde yağsız vücut kütesi miktarında dehidrasyon ile 5 kg'a kadar farklılıklar gözlendiği rapor edilmektedir (155). Buna göre aynı gruptaki bireylerin vücut su miktarlarındaki artışın da anlamlı olması nedeniyle bu artışın vücut su miktarı ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir.

Tüm bunlara ek olarak, LNCS'lerin vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonuna etkilerine ilişkin olarak yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde LNCS'lerin vücut ağırlığı üzerine etkisiz olduğu ya da azaltıcı etkisi ortaya konmaktadır (12, 14, 121). Ayrıca bu çalışmayla benzer metodolojiye sahip son yıllarda yapılan birkaç çalışmada da 4-12 haftalık müdahalelerin sonunda bir çalışma haricinde vücut ağırlığı ve kompozisyonunda bir değişiklik rapor edilmemiştir (210-212). Sadece Higgins ve Mattes tarafından yapılan çalışmada sakarin grubunda 12 haftanın sonunda anlamlı bir artış tespit edilmiş, diğer gruplarda önemli bir fark bulunmamıştır (212). Yapılan bu çalışmada da 4 haftanın sonunda vücut ağırlığı ve kompozisyonunda önemli bir değişim gözlemlenmemiştir (Tablo 4.10).

5.5. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulguların Tartışılması

Diyet referans değerleri beslenme durumunun değerlendirilmesi, diyet planlama ve topluma özgü diyet rehberlerinin hazırlanması amacıyla oluşturulmuş değerlerdir. Farklı otorite kuruluşların kendi toplumlarına özgü oluşturmuş olduğu diyet referans değerleri bulunmaktadır (213). Bunlara örnek olarak ABD ve Kanada toplumları için Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine-IOM), Avrupa toplumları için EFSA'nın önerileri daha ön planda gelmektedir. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) ise Türk toplumuna yönelik önerilerin paylaşıldığı bir rehberdir. Buna göre 18-50 yaş arası kadınlar için makro besin öğelerinin enerji alımına katkısı proteinler için %12-20, karbonhidratlar için %45-60, yağlar için %20-35 olarak önerilmektedir. Ayrıca yeterli alım miktarı karbonhidratlar için 130 g/gün ve proteinler için 49,8 g/gün olarak belirlenmiştir (214).

Şanlıer tarafından üniversite öğrencilerinde yürütülen bir araştırmada kadınların günlük ortalama enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımları ile makro besin öğelerinin enerji alımına katkıları sırasıyla $1429,8 \pm 561,7$ kcal, $173,6 \pm 68,7$ g (%49,5 \pm 6,1), $55,6 \pm 23,8$ g (%16,0 \pm 3,7), $55,3 \pm 27,2$ g (%34,4 \pm 6,2) olarak saptanmıştır (193). Yapılan bu çalışmanın başında da bireylerin enerji ve makrobesin öğesi alımları değerlendirildiğinde günlük ortalama enerji alımları $1502,66 \pm 388,36$ kcal, karbonhidrat alımları ve enerjiye katkısı $158,06 \pm 49,80$ g (%43,24 \pm 8,89), protein alımları ve enerjiye katkısı $51,93 \pm 17,90$ g (%14,10 \pm 2,99) ve yağ alımları ve enerjiye katkısı $72,48 \pm 24,63$ g (%42,67 \pm 8,69) olarak bulunmuştur (Tablo 4.5). Enerji ve makro besin öğesi alımları yönünden bulunan değerler yağ alımları dışında öneriler ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bireylerin yağ alımlarının enerjiye katkısı ise yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arası değerlendirme yapıldığında yağ alımlarının tüm gruplarda benzer bulunması yüksek yağ alımlarının çalışma sonuçlarını etkilemeyeceğini düşündürmektedir (Tablo 4.11).

Amerikan Diyabet Önleme Programı Araştırma Grubu'nun yaptığı bir araştırmada yaşam tarzı değişikliğinin diyabet insidansını %58 azalttığı ve metformin tedavisinden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Yaşam tarzı değişikliği programının ise düşük-kalorili, düşük yağlı bir diyet ve haftalık 150 dk egzersizden oluşan bir program olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada enerji alımının düşürülmesi yoluyla sağlanan orta düzeydeki ağırlık kaybı diyabet riskini önemli ölçüde azaltmıştır (215). Doğrudan enerji ve makrobesin öğesi alımlarının enerji ve glukoz metabolizması üzerine etkilerini amaçlayan bir çalışmada diyabetli, prediyabetli ve normal glukoz toleransına sahip bireylerin besin tüketimleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda diyabetlilerde ve prediyabetlilerde daha yüksek enerji, karbonhidrat, yağ alımı ve daha düşük protein alımı saptanmıştır (216). Kang ve Kim tarafından yapılan çalışmada enerji alımındaki artışla glisemik kontrolün bozulduğu belirlenmiş; bu nedenle de glisemik kontrol açısından toplam enerji alımının, her bir makro besin öğesinin oransal katkısından daha önemli olabileceği sonucuna varılmıştır (217). Sonuç olarak yayınlar, enerji alımının artışı ile de diyabet

riskinin artış gösterdiği ve glisemik kontrolün bozulduğu yönünde sonuçlar ortaya koymaktadır.

Makro besin öğeleri vücut için gerekli enerjiyi sağlamalarının yanı sıra vücudun belirli fizyolojik fonksiyonları gerçekleştirebilmesi için de olanak sağlarlar. Makro besin öğesi alımında oransal bir dengesizlik kronik bir hastalığın (T2DM gibi) gelişim riskini arttırabilir. Az sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, diyetin makro besin öğesi dağılımının T2DM gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Alhazmi ve ark. tarafından yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde toplam karbonhidrat alımındaki artışla T2DM riski arasında pozitif ilişki bulunurken, kadınlarda yüksek bitkisel yağ alımı ile T2DM riskinin azaldığı belirlenmiştir. Diğer makro besin öğeleri ile T2DM riski arasında da bir ilişkiye rastlanmadığı belirtilmiştir (218). Kore’de yapılan 12 yıllık takipli bir başka çalışmada çok düşük yağ alımı (<%10) ve çok yüksek karbonhidrat alımı (>%80) T2DM riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Bu durumda riskin artmasında makro besin öğelerinin alımındaki dengesizliğin yanı sıra diğer besin öğelerinin yetersiz alınmasının da etkili olabileceği belirtilmiştir (219).

Kısa süreli çalışmalarda yüksek proteinli diyetlerin ağırlık kaybı üzerine olumlu etkileri bilinmektedir, ancak uzun vadede diyabet riski üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ericson ve ark.’nın yaptığı 12 yıl takipli bir kohort çalışmasında yüksek protein alımının T2DM riskini arttırdığı bulunmuştur. Enerji alımında proteinden gelen enerjinin karbonhidrattan gelecek %5’lik enerjinin yerine geçmesi durumunda T2DM riskinin %20, yağdan gelecek %5’lik enerjinin yerine geçmesi durumunda da T2DM riskinin %21 arttığı belirlenmiştir (220). Protein alımı ve T2DM riskini değerlendiren prospektif kohort çalışmalardan oluşan bir meta-analizde de toplam protein alımındaki artış ile T2DM riski arasında pozitif ilişki

bulunmuş; proteinden gelen enerjideki her %5'lik artışın T2DM riskini %8 arttırdığı belirlenmiştir (221).

Diyetsel yağ alımının T2DM riski üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda net bir sonuca varılamamıştır. Salmeron ve ark.'nın yaptığı 14 yıl takipli bir kohort çalışmasında toplam yağ alımı, doymuş yağ alımı ve tekli doymuş yağ alımının T2DM riskiyle ilişkili bulunmadığı ancak trans yağdan gelen enerjide %2'lik bir artışın riski %39 arttırdığı belirlenmiştir (222). ADA'nın diyabetin yönetiminde makrobesin ögesi örüntülerini değerlendirdiği sistematik derlemede toplam yağ alımına ilişkin klinik çalışmaların değerlendirmesinde toplam yağ alımını azaltmanın glisemik kontrol ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinde nadiren bir iyileşme sağladığı belirtilmiştir (223). Diyabetik bireylerde yapılan bir çalışmada ise yüksek miktarda toplam yağ (>%25-30), doymuş yağ (>%13) ve tekli doymuş yağ (>%10) ve düşük karbonhidrat alımının (<%35-40) glisemik kontrolü olumsuz etkilediği belirlenmiştir (224).

Yapılan bu çalışmada bireylerin besin tüketimlerine müdahale edilmemiş ancak çalışma süresince rutin beslenme alışkanlıklarını sürdürmeleri ve beslenmelerinde bir değişiklik yapmamaları istenmiş. Bunu tespit etmek amacıyla da 15 gün aralıklarla toplam 3 kez 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır. Beslenme alışkanlıkları ve besin tüketiminin glisemik kontrol üzerine etkili olabileceği bilindiğinden çalışma sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi adına çalışma süresince enerji alımı ve besin ögesi alımlarının değişiklik göstermemesi beklenmekteydi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda bireylerin enerji, karbonhidrat, protein, yağ alımları ve yağın enerji alımına katkısı bakımından çalışma başlangıç, orta ve sonunda hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.11, Şekil 4.6).

Gruplara göre orta dönemdeki karbonhidratın enerji alımına katkıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; sakarin grubu ve sükraloz grubu oranlarının kontrol grubundan yüksek bulunduğu belirlenmiştir ancak grup içi değişimler açısından anlamlı bir değişim olmadığından bu bulgunun çalışma sonucunu etkileyeceği düşünülmektedir. Benzer şekilde proteinin enerji alımına katkısı yönünden gruplar arası farklılık saptanmış ($p=0,011$; $p<0,05$). Sakarin grubu oranları sükraloz grubu, aspartam+asesülfam-K grubu ve kontrol grubu oranlarından yüksek bulunmuştur. Ancak yine, grup içi değişimler bakımından anlamlı farklılığın bulunmaması çalışma sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi yönünden önemlidir. Sakarin grubunda ise proteinin enerji alımına katkısı bakımından yapılan değerlendirmelerde başlangıca ve orta döneme göre son ölçümlerdeki artış anlamlı bulunmuştur. Ancak protein miktarlarında değişimin olmaması bu bulgunun çalışma sonucunu etkilemeyeceğini düşündürmektedir (Tablo 4.11).

5.6. Bireylerin Başlangıç OGTT, İnsülin, HbA1c, HOMA-IR ve GLP-1 Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Yapılan bu çalışmada, sakarin, sükraloz, aspartam ve asesülfam-K'nın glukoz toleransında etkilerinin belirlenmesi amaçlandığından çalışma başlangıcında glukoz metabolizmasında herhangi bir bozukluk olanların çalışma dışı bırakılacağı ifade edilmiştir. Bu nedenle bireyler, prediyabet ya da diyabet tanı kriterleri açısından değerlendirilmiştir. TEMD'nin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019'a göre prediyabet ve diyabet tanı kriterleri şöyledir; Prediyabet, plazma glukoz düzeyleri diyabet kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilen değerlerin de üzerinde olan durumları ifade eder. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) olarak bilinen her iki durum

prediyabet olarak kabul edilmektedir. İzole BAG için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl; İzole BGT için ise 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca, Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından HbA1c değerlerinin %5.7-6.4 arasında olmasının diyabet açısından yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (162).

Diyabet tanısı için APG ≥ 126 mg/dl, OGTT 2.st PG (75 g) ≥ 200 mg/dl, rastgele PG ≥ 200 mg/dl+diyabet semptomları veya HbA1c \geq %6.5 durumlarından birinin varlığı yeterli olarak kabul edilmiştir (162).

Çalışmaya katılan bireylerin bu kriterleri taşımadığı yalnız 4 kişide BGT yönünden 2. st PG değerlerinin üst sınırdan bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 4.6). Ancak bu 4 kişinin her biri farklı bir grupta yer aldığından sonuçlar açısından grup içi ve gruplar arası ortalamaları etkilemeyeceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan gruplar arası değerlendirmelerde kan glukoz düzeyleri ve HbA1c ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.12).

Açlık ve postprandiyal plazma insülin düzeyleri için ulusal veya uluslararası belirlenmiş bir referans değer bulunmamaktadır. Ancak, artmış insülin konsantrasyonu, insülin direncini tahmin etmek için kullanılan bir göstergedir. Xun ve ark. tarafından yapılan prospektif kohort çalışmalarının meta-analizinde açlık insülin konsantrasyonlarındaki artışın hipertansiyon ve koroner kalp hastalıkları riskinde artış ile anlamlı bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Serum insülinin diyabet tanısında klinik bir değeri olmamasına rağmen, birçok çalışma insülin seviyesinin T2DM için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (225, 226). Bu nedenle, bu çalışmada OGTT varlığında insülin ölçümleri de gerçekleştirilmiş ve

başlangıç ve son değerlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca, bireylerin başlangıç insülin değerlerinde gruplar arası fark saptanmamıştır (Tablo 4.6, Tablo 4.12).

Bazal durumda glikoz ve insülin arasındaki ilişki, karaciğer ve β hücreleri arasındaki bir geri besleme döngüsü ile korunan hepatik glikoz çıkışı ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi yansıtır. Pankreatik β -hücre insülin salınımının ilerleyici kaybı ile ortaya çıkan β -hücre disfonksiyonu ve bunu takip eden insülin direnci gelişimi sağlıklı glisemik durumdan hiperglisemiye geçişteki temel unsurlardır. Çok sayıda çalışma, çeşitli metabolik ve klinik koşullar altında β hücresi fonksiyonunu değerlendirmiştir ve insülinin aşırı salgılanmasının insülin direncinin telafi edemediği noktada hipergliseminin klinik olarak anlamlı hale geldiği ve β hücre rezervindeki kayıpların hızlandığını göstermektedir. Hastalığın doğal seyrinde, bireylerde başlangıçta postprandiyal hiperglisemi gelişir, ardından açlık hiperglisemi gelişir ve daha sonra hastalık klinik olarak tespit edilebilir noktaya gelir (163, 227). İnsülin direncinin erken aşamada tespiti önemlidir. Bu çalışmada insülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR hesaplaması kullanılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç HOMA-IR düzeyleri benzer bulunmuştur (Tablo 4.12).

GLP-1, 30 aminoasit içeren inkretin ailesine ait peptid yapıda bir hormondur. GLP-1, enteroendokrin L hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. L hücreleri, ince bağırsağın proksimalinden başlayarak ve kolonun distal kısmına kadar yoğunluğu giderek artan bir şekilde eksprese edilen hücrelerdir. GLP-1, salgılanması tetiklenene kadar L hücrelerinin salgı granüllerinde depolanır ve daha sonra pankreas ve merkezi sinir sisteminde işlevlerini gerçekleştirmek üzere endokrin ve nöronal yollar kullanır (228).

İnsanlarda, GLP-1'in kan konsantrasyonları açlık durumunda genellikle 5 – 15 pmol/L arasında değişir ve besin alımından sonra 2-4 kat artar. Daha detaylı ifade edilecek olursa, GLP-1 kan konsantrasyonları besin alımından sonra 15 dakika içinde yükselir ve yaklaşık 60 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. İkinci saatte, GLP-1 konsantrasyonları bir sonraki prandiyal bölüme kadar kademeli olarak azalmaya başlar (229).

GLP-1'in salınımı bifaziktir. İlk faz besin alımını takip eden 15 dakika içerisinde gerçekleşir ve daha çok nöroendokrin faktörlerden etkilenmektedir. İkinci fazı ise 30-60. dakika arasında gerçekleşir ve büyük ölçüde incebağırsağın proksimali ve kolona ulaşan besin öğelerinin etkisiyle gerçekleşmektedir (230). Monosakkaritler, kısa zincirli yağ asitleri, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin ve aminoasitlerin GPCR'lere bağlanarak GLP-1 salınımını sağladığı gösterilmiştir (228). Bu nedenle, yapılan bu çalışmada bireylerin enerji alımı ve makro besin öğesi örüntülerinin benzer bulunmasının GLP-1 salınımları ile verilen tatlandırıcıları ilişkilendirmeye imkân sağlayacağı düşünülmektedir. Bireylerin açlık GLP-1 düzeyleri değerlendirildiğinde de başlangıç GLP-1 düzeyleri gruplar arası karşılaştırmada benzer bulunmuştur (Tablo 4.6, Tablo 4.12).

5.7. Bireylerin Son OGTT, İnsülin, HOMA-IR, HbA1c ve GLP-1 Ölçümleri ve Başlangıca göre Karşılaştırmalı Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Higgins ve Mattes tarafından 4 farklı LNCS'nin (aspartam-580 mg, sakarin-730 mg, sükraloz-160 mg, rebA-660 mg) hafif kilolu ve obez bireylerde vücut ağırlığı ve glukoz toleransı üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada 123 birey 12 hafta süresince takip edilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda 75 g glukoz ile

2 saatlik OGTT yapılmış ve 0., 10., 20., 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda serum glukoz ve insülin değerleri analiz edilmiştir. Sakarin grubunda vücut ağırlığında anlamlı bir artış saptanmış olmasına rağmen, tüm gruplarda başlangıca göre serum glukoz konsantrasyonlarındaki artış anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak, başlangıç ve 12 hafta sonundaki OGTT süresince bakılan insülin konsantrasyonlarında da bir değişim saptanmamıştır (212).

Higgins ve ark.'nın aspartam ile yaptıkları çalışmada normal ağırlıkta, 18-60 yaş arası 100 katılımcı üç gruba bölerek günlük 0, 350, 1050 mg aspartamli içecek tüketmeleri istenmiş ve 12 hafta takip sağlanmıştır. 4 saatlik 75 g glukoz ile OGTT ölçümü yanı sıra, HbA1c ve insülin konsantrasyonları da değerlendirildiğinde tüm gruplarda glukoz değerlerinin başlangıca göre 12. haftada anlamlı bir artış göstermekle beraber gruplar arası fark bulunmadığı; insülin değerlerinde de başlangıca göre grup içi ve gruplar arası anlamlı bir artışın olmadığı rapor edilmiştir. HbA1c düzeyleri de çalışma süresince değişmemiştir (211).

Grotz ve ark. 47 sağlıklı, normal vücut ağırlığına sahip, normoglisemik bireyle yürüttükleri çalışmada 12 hafta boyunca bireylere günde 3 kez yemekle beraber 333 mg sükröz veya selüloz içeren kapsüller verilmiştir. Başlangıçta ve çalışma sonunda 2 saatlik 75 gr glukoz verilerek OGTT yapılmış; glukoz, insülin ve C-peptid analizleri gerçekleştirilmiş, ek olarak açlık kan örneğinde HbA1c ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde sükröz ve plasebo grubu arasında açlık glukoz, C-peptit, insülin, HbA1c ve OGTT ortalama glukoz, C-peptit, insülin ortalamaları başlangıç ve son ölçümler yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Başlangıç ve son ortalamalar arasındaki değişim açısından da iki grup arasında bir fark saptanamamıştır. Grup içi başlangıca göre görülen artışın anlamlı ancak çok küçük olduğu ve 2 grup arasında benzer olduğu da ilave edilmiştir (231).

Young ve ark. tarafından yapılan 2 hafta süreli çalışmada 27 sağlıklı birey iki gruba ayrılarak bir gruba 92 mg sükraloze ve 52 mg asesülfam-K içeren kapsül diğer gruba da plasebo verilmiştir. Çalışma başında ve sonunda endoskopi ile intraduodenal glukoz infüzyonu yapılarak glukoz emilimi ölçülmüş, ayrıca plazma glukoz, insülin ve inkretinler (GLP-1, GLP-2, GIP) analiz edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, glukoz emiliminin, kan glukoz yanıtının ve GLP-1 düzeylerinin başlangıca ve plasebo grubuna göre arttığı; insülin düzeyleri ve diğer inkretinlerin değişmediği bildirilmiştir (232).

Lertrit ve ark. 15 normoglisemik sağlıklı birey ile yürüttükleri çalışmada 75 g glukozlu OGTT sonrası 200 mg sükraloze vererek 4 hafta takip sağladıktan sonra aynı bireylere plasebo vererek aynı işlemler tekrarlanmıştır. OGTT ölçümü ile plazma glukoz, insülin, ve GLP-1 analizlerini gerçekleştirmişler. 4 haftalık çalışma süresini takiben sükraloze tüketiminin insülin duyarlılığını azalttığı, insülin ve GLP-1 salınımını arttırdığı belirlenmiştir (233).

Bonnet ve ark.'nın aspartam+asesülfam-K ile yaptıkları çalışmada sağlıklı, normal veya hafif kilolu 50 bireye 129 mg aspartam ve 13 mg asesülfam-K içeren 330 ml gazlı sudan 2 kutu verilmiştir. Ayrıca çalışma başlangıcı ve sonunda OGTT uygulanmış, insülin ölçümleri yapılarak Matsuda İnsülin Duyarlılığı İndeksi, HOMA-IR indeksi, insülinojenik indeks hesaplanmıştır. 12 haftanın sonunda insülin salınımı ve duyarlılığında bir değişim bulunmadığı rapor edilmiştir (210).

LNCS'lerin glukoz toleransına etkilerini değerlendiren uzun süreli çalışmaların aksine akut etkilerini değerlendiren çalışmalar sayıca daha fazla bulunmaktadır. Nichol ve ark. tarafından yapılan meta-analizde 29 randomize

kontrollü çalışmanın sonucu birlikte ele alındığında aspartam, sükraloz, sakarin ve stevyanın glukoz veya diğer enerji kaynağı besinlerle birlikte alınmadığı takdirde kan glukoz düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Ancak bireylerin yaş, BKİ ve diyabet durumunun glukoz yanıtlarını belli bir dereceye kadar etkileyebileceği belirtilmiştir (13).

Yapılan çalışmalarda kullanılan tatlandırıcının türü, dozu ve uygulama sürelerinin farklı olması elde edilen sonuçların literatür ile karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Bu çalışmada kullanılan sakarin, sükraloz ve aspartam-asesülfam-K dozları sırası ile 140 mg, 66 mg, 88,2 mg, 88,2 mg olarak belirlenmiştir ve bu dozlar yukarıdaki çalışmalarda verilen dozlara göre daha düşüktür. Yapılan analizlerde son ölçümlerde açlık kan glukozu değerleri sakarin grubunda aspartam+asesülfam-K grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda gruplar arası fark saptanmamıştır. 60., 120., ve 180. dk glukoz ortalamaları gruplar arası benzerdir. İnsülin ölçümlerinde ise 60. ve 120. dk insülin düzeyleri aspartam+asesülfam-K grubunda sükraloza göre yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.13). Ancak başlangıca göre son ölçümler bakımından değişimler değerlendirildiğinde kan glukoz ve insülin düzeylerinde grup içi ve gruplar arası fark saptanmamıştır (Tablo 4.14, Tablo 4.15). Bu bakımdan sonuçlar literatür ile benzer bulunmuştur.

Bonnet ve ark. ile Lertrit ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda farklı tatlandırıcıların insülin direnci üzerine etkisi değerlendirilmiştir. HOMA-IR değerleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda Lertrit ve ark. sükraloz grubunda plaseboya kıyasla değerlerin daha yüksek bulunduğunu rapor ederken; Bonnet ve ark. aspartam+asesülfam-K'nın plaseboya kıyasla HOMA-IR değerlerine bir etkisinin bulunmadığını rapor etmişlerdir (210,233). Bu çalışmada HOMA-IR değerleri

çalışma sonunda ve başlangıca göre grup içi ve gruplar arası anlamlı bir değişim göstermemiştir (Tablo 4.13, Tablo 4.16).

HbA1c, hemoglobinin glikozilasyonu ile oluşur. Ölçüm değeri bir bireyin son 2-3 aydaki glisemik durumunu yansıtır. HbA1c düzeyleri ile son 2-3 aylık ortalama plazma glukozu arasında korelasyon bulunmaktadır. Örneğin, HbA1c değerinin %6 olması ortalama kan glukoz düzeyinin 135 g/dl olduğunu göstermektedir. HbA1c değerinin glisemik durumu yansıtması için bireylerin kırmızı kan hücrelerinin normal ömürlü olması ve uygun analiz metodunun kullanılması gerekmektedir. Ayrıca akut/kronik kan kaybı, hemolitik anemi ve diğer anemi türleri, kanda üre bulunması gibi durumlar HbA1c değerleri açısından karıştırmacı tıbbi durumlar olarak belirtilmektedir (234).

Yapılan bu çalışmada gruplara göre son HbA1c ölçümleri benzerdir ancak sakarin, sükraloz ve kontrol gruplarında başlangıca göre sonda gerçekleşen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.13, Tablo 4.16). Çalışma süresinin 4 hafta olması ve HbA1c değerlerinin son 2-3 aylık ortalamayı temsil ediyor olması nedeniyle bu değerlerde önemli bir düşüş öngörülmemiştir. Yukarıda belirtilen bilinen bir karıştırmacı tıbbi durum da bulunmamaktadır. Ancak, kontrol grubunda da bir düşüşün bulunması bu etkinin tatlandırıcı müdahalesinden bağımsız olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

Plazma glukoz düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada kan glukoz düzeylerinde 35 mg/dl veya 2 mmol/l artmasının HbA1c değerlerinde %1'lik artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (235). Bu veriden yola çıkıldığında çalışmaya katılan bireylerin HbA1c değerlerindeki düşüşün

gerçekleşebilmesi için kan glukoz düzeylerinde ortalama 15 mg/dl düşüş gerçekleşmesi beklenirdi. Ancak böyle bir azalmaya da rastlanmamıştır. Bu nedenle ölçümlerde bir hata olabileceği düşünülmektedir.

LNCS'lerin inkretin hormonların salınımı üzerine etkisi tat reseptörlerinin ağız dışında farklı dokularda keşfedilmesi ve çeşitli hormonların salınımıyla ilişkilendirilmesi üzerine son yıllarda dikkat çeken bir konu haline almıştır. Brown ve Rother tarafından yapılan derlemede asesülfam-K, sakarin ve sükraloz ile yapılan 10 farklı *in vitro* çalışma değerlendirildiğinde bunlardan üç tanesi bu tatlandırıcıların GLP-1 ya da GIP salınımı üzerine etkisi olmadığını rapor ederken; diğerlerinde inkretin salınımında veya glukoz aracılı insülin salınımında artışlar olduğu saptanmıştır. *In vivo* çalışmalarda ise insan ve hayvan çalışmaları ayrı ayrı ele alındığında hayvan çalışmalarında beş farklı çalışmada tatlandırıcının türüne göre bazı çalışmalarda SGLT-1 ekspresyonu ve/veya inkretin (GLP-1 ve GIP) salınımını arttırdığı gözlemlenirken bazılarında etkinin olmadığı belirtilmiştir. İnsan çalışmalarında akut etkiyi değerlendiren çalışmalara bakıldığında on farklı çalışmadan sadece ikisinde GLP-1 salınımında artış rapor edilmiştir (136). Az sayıda bulunan ve yukarıda da detayları açıklanan uzun süreli çalışmalarda Higgins ve ark. ile Grotz ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda GLP-1 salınımlarının etkilenmediği belirtilirken; Lertrit ve ark. GLP-1 salınımının arttığı, Young ve ark ise GLP-1 salınımının azaldığı yönünde sonuç bildirmişlerdir (211, 231-233).

Yapılan bu çalışmada GLP-1 ölçümleri değerlendirildiğinde başlangıca göre son ölçümlerdeki düşüşün sükraloz ve aspartam+asesülfam-K gruplarında anlamlı bulunduğu ancak gruplar arası karşılaştırmada farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.13, 4.16). Bu nedenle bazı gruplarda anlamlı azalmalar gerçekleşse de kullanılan tatlandırıcıların GLP-1 salınımı üzerine net bir etkisinden söz edilemeyeceği düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada karşılaştırma

yapılan çalışmalardan farklı olarak yalnızca açlık GLP-1 düzeylerinin değerlendirilmiş olması bu çalışmanın sınırlılıklarından biridir. OGTT ile birlikte GLP-1 salınımının değerlendirilmesinin daha net çıkarımlar yapma olanağı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kan dolaşımında GLP-1, dipeptidil-peptidaz IV enziminin katalitik aktivitesine oldukça duyarlıdır. Terminal ucundaki iki amino asidi çıkararak biyolojik olarak inaktif olan formlarının (9-36 amid, 9-37 amid) oluşmasına neden olur. Bu nedenle yarılanma ömrü yaklaşık 1–2 dakika gibi oldukça kısadır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda dolaşıma katılan GLP-1'in ancak %25'inin karaciğere intakt olarak ulaşabildiği, burada da gerçekleşen ileri katalitik aktiviteler sonunda aktif formun ancak %10-15'inin sistemik dolaşıma katılabildiği belirtilmektedir (230). Bu nedenle, total GLP-1 ölçümünün yalnızca aktif GLP-1 ölçüme göre daha iyi bir strateji olabileceği belirtilmekte ve ileri çalışmalarda hem total hem de aktif GLP-1 ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (233).

Bireylerin besin alımlarının 15 gün aralıklarla besin tüketim kaydı aracılığıyla alınması, fiziksel aktivite düzeylerinin IPAQ-kısa form ile yalnızca çalışmanın başında belirlenmesi, tatlandırıcılı içeceklerin günlük olarak mesajla hatırlatılması, çalışma süresinde 4 hafta olarak belirlenmesi ve GLP-1 ölçümlerinin sadece açlık durumunda değerlendirilmesi bu çalışmanın sınırlılıkları olarak belirlenmiştir. Yapılacak ileri çalışmalarda bireylerin besin alımlarının daha sıkı gözlemlenmesi ve fiziksel aktivitelerinin güvenli bir araçla (akselerometre, vb.) çalışma süresince takip edilmesi ve içeceklere bir biyobelirteç daha ilave edilerek idrarda takip edilmesiyle çalışmaya uyumun ölçülmesinin elde edilecek sonuçların güvenilirliğini arttıracığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışma süresinin daha uzun tutulması ve tatlandırıcı türlerinin sayısı azaltılarak farklı dozlarda uygulamanın gerçekleştirilmesi sonuçların daha iyi değerlendirilmesine imkan verecektir. Tüm

bunlara ek olarak, GLP-1 ölçümlerinin sadece açlık ölçümü yerine OGTT süresince takip edilmesi önerilmektedir.



5.8. Sonuç ve Öneriler

5.8.1. Sonuçlar

Çalışma yaşları 19-30 arası değişen sağlıklı, normoglisemik, tamamı kadın cinsiyetten oluşan, 42 üniversite öğrencisi ile yürütülmüştür. Bazı LNCS'lerin glukoz toleransı ve inkretin salınımının etkilerini değerlendirmek amacıyla katılımcıların 4 gruba bölünerek takip edildiği çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmaya katılan bireylerin tamamı kadınlardan oluşmakta ve yaş ortalamaları $21,24 \pm 2,26$ yıldır.
2. Bireylerin yaş ortalamasının sakarin grubunda $21,18 \pm 1,40$, sükraloz grubunda $21,82 \pm 3,16$, aspartam+asesülfam-K grubunda $21,64 \pm 2,54$ ve kontrol grubunda $20,11 \pm 1,05$ yıl olduğu belirlenmiş ve gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
3. Bireylerin %71,4'ünün ($n=30$) evde, %28,6'sının ($n=12$) da yurttta yaşadığı saptanmıştır. Bunlar içerisinde yalnız yaşayanların oranı %14,3 ($n=6$), arkadaşıyla yaşayanların oranı %35,7 ($n=15$) ve ailesiyle yaşayanların oranı %50,0 ($n=21$) olarak belirlenmiştir. Ayrıca yaşanılan yer ve kişiye göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
4. Çalışmaya katılan bireylerin kardeş durumları değerlendirildiğinde; %85,7'sinin ($n=36$) kardeşi olduğu, %14,3'ünün ($n=6$) ise kardeşi olmadığı

görülmüştür. Ayrıca kardeş durumu ve sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. Çalışmaya katılan bireylerin anne-babalarının eğitim durumları değerlendirildiğinde, annelerin %30,0'unun ($n=13$) ilkokul mezunu, %9,5'inin ($n=4$) ortaokul mezunu, %38,1'inin ($n=16$) lise mezunu ve %21,4'ünün ($n=9$) üniversite mezunu; babaların %14,3'ünün ($n=6$) ilkokul mezunu, %7,1'inin ($n=3$) ortaokul mezunu, %47,6'sının ($n=20$) lise mezunu ve %31,0'inin ($n=13$) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır.
6. Bireylerin anne ve baba eğitim durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
7. Çalışmaya katılan bireyler arasında sigara kullananların oranı %26,2 ($n=11$), alkol kullananların oranı %42,9 ($n=18$) olarak belirlenmiştir. Sigara ve alkol kullanımı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
8. Bireylerin çalışma başlangıcında gruplara göre fiziksel aktivite puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fiziksel aktivite düzeyleri sınıflamalarına göre de gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).
9. Çalışmaya katılan bireylerin %19,0'u ($n=8$) 2 öğün, %42,9'u ($n=18$) 3 öğün, %38,1'i ($n=16$) 4 ve daha fazla öğün yemek yedikleri; %76,2'sinin ($n=32$) öğün atladığı; en fazla atlanılan öğünlerin %37,5 ($n=12$) oranında sabah, %34,4 ($n=11$) oranında öğle öğünü olduğu saptanmıştır. Öğün atlama nedeni olarak da bireylerin %37,5'i ($n=12$) zamanının olmadığını, %53,1'i ($n=17$)

canının istemediğini, %6,3'ü (n=2) zayıflamak istediğini ve %15,6'sı (n=5) unuttuğunu ifade etmiştir.

10. Gruplara göre tüketilen öğün sayısı, öğün atlama durumu, atlanılan öğün ve öğün atlama nedenleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
11. Çalışmaya katılan bireylerin ağırlık kontrolü girişimleri sorgulandığında; bireylerin %40,5'inin (n=17) ağırlık kontrolü girişiminde bulunduğu; bu amaçla %23,5'inin (n=4) diyet, %76,5'inin (n=13) diyet + egzersiz yöntemine başvurduğu belirlenmiştir. Gruplara göre ağırlık kontrolü girişimi ve yöntemine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
12. Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunlukları ortalama $166,95\pm 5,16$ cm, vücut ağırlıkları ortalama $57,73\pm 9,73$ kg ve BKİ ortalamaları $20,65\pm 2,88$ kg/m² olarak belirlenmiştir.
13. Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı ve BKİ değerlerindeki başlangıç ve son ölçümleri gruplar arası benzerdir ($p>0,05$). Başlangıca göre değişimleri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
14. Çalışmaya katılan bireylerin bel çevresi ölçümleri ortalama $72,82\pm 7,36$ cm olarak saptanmıştır. Bel çevresi ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,708$; $p>0,05$). Gruplara göre başlangıç ($p=0,925$) ve son ($p=0,914$) bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
15. Çalışmaya katılan bireylerin vücut bileşimleri değerlendirildiğinde; vücut yağ oranlarının ortalama $\%23,86\pm 6,57$; vücut kas kütlelerinin ortalama $41,08\pm 4,06$ kg, toplam vücut su miktarlarının ortalama $31,33\pm 3,07$ kg olduğu belirlenmiştir.

16. Gruplara göre çalışma başlangıcında ve sonunda vücut bileşimleri benzer bulunmuş, değişimler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
17. Bireylerin enerji alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama $1502,66\pm388,36$, $1507,75\pm378,00$ ve $1494,38\pm381,35$ kcal olarak hesaplanmıştır.
18. Çalışmaya katılan bireylerin karbonhidrat alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama $158,06\pm49,80$, $150,38\pm47,16$ ve $154,00\pm47,25$ g olduğu ve bu miktarların toplam enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla $\%43,24\pm8,89$, $\%41,21\pm8,48$ ve $\%43,14\pm11,98$ olduğu saptanmıştır.
19. Çalışmaya katılan bireylerin protein alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama $51,93\pm17,90$, $55,83\pm16,92$ ve $55,89\pm15,74$ g olduğu ve bu miktarların toplam enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla $\%14,10\pm2,99$, $\%15,40\pm3,56$ ve $\%15,86\pm3,94$ olduğu saptanmıştır.
20. Çalışmaya katılan bireylerin yağ alımları çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonunda sırasıyla ortalama $72,48\pm24,63$, $73,15\pm23,34$ ve $70,16\pm30,22$ g olduğu ve bu miktarların toplam enerji alımlarına katkısı oransal olarak sırasıyla $\%42,67\pm8,69$, $\%43,36\pm7,50$ ve $\%41,71\pm10,00$ olduğu saptanmıştır.
21. Çalışmaya katılan bireylerin enerji ve makro besin ögesi alımları çalışma süresince benzer bulunmuştur ($p>0,05$).
22. Bireylerin çalışmanın başlangıcındaki 0., 60., 120. ve 180. dk kan glukoz değeri ortalamaları sırasıyla $91,55\pm5,13$, $120,38\pm33,85$, $102,05\pm24,53$ ve

78,26±17,44 mg/dL olarak belirlenmiş ve gruplara göre fark saptanmamıştır (p>0,05).

23. Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki 0., 60., 120. ve 180. dk kan insülin değeri ortalamaları sırasıyla 7,48±4,11, 73,69±51,25, 57,83±47,87 ve 18,57±13,83 uIU/mL olarak belirlenmiş ve gruplara göre fark saptanmamıştır (p>0,05).

24. Çalışmaya katılan bireylerin HbA1c değeri ortalamaları çalışma başlangıcında %5,39±0,30; GLP-1 düzeyleri ise ortalama 585,89±76,77 pg/mL ve bulunmuştur ve gruplar arası fark yoktur (p>0,05).

25. Çalışma başlangıcında sakarin grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması 1,92±0,73; sükraloz grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması 1,38±0,55; aspartam-asesülfam-K grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması 1,96±1,55 ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HOMA-IR ortalaması 1,54±0,71 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

26. Çalışmaya katılan bireylerin OGTT ile elde edilen glukoz ve insülin değerleri yönünden çalışma sonunda gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

27. Çalışma sonunda gruplara göre son HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

28. Başlangıca göre sondaki HbA1c ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken(p>0,05);

sakarın, sükraloğ ve kontrol grubundaki düşüşler anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

29. Çalışma sonunda gruplara göre son HOMA-IR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

30. Çalışma sonunda gruplara göre son GLP-1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

31. Başlangıca göre sondaki GLP-1 ölçümlerindeki değişimler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); sükraloğ ve aspartam+asesülfam-K gruplarındaki düşüşler anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

5.8.2. Öneriler

LNCS'ler FDA, EFSA, JECFA gibi otorite kuruluşlar tarafından kullanımı güvenli kabul edilen tatlandırıcılardır. Enerji alımını azaltarak ağırlık kaybı/kontrolünü hedefleyen ya da glisemik kontrolü sağlamayı isteyen bireyler tarafından tatlandırıcı kullanımı giderek artmaktadır. Kısa süreli kontrollü çalışmalarda şeker yerine kullanıldığında enerji alımını azalttığı ve ağırlık kaybı/kontrolüne ve glisemik kontrolü sağlamaya yardımcı olduğu gösterilmekte ancak bazı epidemiyolojik çalışmalarda özellikle LNCS içeren içeceklerin tüketimindeki artışla ağırlık artışı, T2DM, metabolik sendrom gibi risklerin artışı ilişkilendirilmektedir. Bu artışla ilgili olarak öne sürülen hipotezlerden biri de LNCS'lerin intestinal hücrelerde bulunduğu keşfedilen tat reseptörleri ile etkileşime girerek glukoz emilimi ve inkretin salınımını arttıracığı düşüncesidir.

Yapılan bu çalışmada bu etki gösterilememiş; 4 haftalık müdahale sonrası bireylerin kan glukoz, insülin, GLP-1 değerlerinde ve HOMA-IR, HbA1c değerlerinde gruplar arası fark bulunmamıştır. Ancak sükraloz ve aspartam+asesülfam-K gruplarındaki GLP-1 düşüşlerinin anlamlı bulunması dikkat çekicidir. Ayrıca, LNCS'lerin tüketimini takiben bireylerin enerji ve makro besin ögesi alımı, vücut ağırlığı ve bileşimi, bel çevresi gibi ölçümlerinde epidemiyolojik çalışmaların aksine bir değişime rastlanmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda belirlenen süre ve miktarda kullanılan tatlandırıcıların etkilerinin metabolik olarak birbirine benzer olduğu ve çalışmanın başlangıcında ortaya atılan hipotezlerin desteklenmediği görülmüştür. Elde edilen bu sonuçların çalışma süresiyle ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Literatürde bulunan az sayıdaki konuya ilişkin çalışmaların müdahale süreleri değerlendirildiğinde 12 haftanın üzerinde çalışma bulunmamaktadır. Öte yandan LNCS'lerin olumsuz metabolik etkileri olabileceğini belirleyen epidemiyolojik çalışmalar çok uzun yıllar boyunca süren kronik kullanımla ilişkilidir.

ADA'nın Diyabette Tıbbi Bakım Standartları raporlarına bakıldığında 2019 yılına kadar yayınlanan raporlarda LNCS'lerin toplam kalori ve karbonhidrat alımını azaltma potansiyeline sahip olduğu ve belirlenen ADI düzeyi içerisinde kullanıldığında güvenilir oldukları belirtilirken, 2019 yılı raporunda bu öneriye şekerli tatlandırılmış içecekleri düzenli olarak tüketenler için LNCS'li içeceklerin kısa vadeli bir değiştirme stratejisi olabileceği ancak genel olarak, insanların hem şekerli hem de LNCS'li içecekleri azaltmaları ve su gibi diğer sağlıklı alternatiflerin vurgulanması ifadesi eklenmiştir.

Bu çalışmada da 4 haftalık müdahale süresi sonunda kullanılan LNCS'lerin glukoz toleransı ve inkretin salınımına etkisi olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmada kullanılan LNCS'lerin verilen dozlarda kısa vadeli bir değiştirme stratejisi olarak kullanımları önerilebilir ancak uzun vadede tüketimleri sonucu oluşabilecek metabolik etkileri yeterince bilinmemektedir. Bu önerinin genellenebilmesi ya da tam tersi yönde değiştirilebilmesi için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112: 739-758.
- 2) Food and Drug Administration. High intensity sweeteners. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/high-intensity-sweeteners> . last updated 19.05.2014 <erişim 19.02.2020>
- 3) The European Commission's science and knowledge service. Sugars and sweeteners. <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition/sugars-sweeteners> . Last updated 01.02.2020 <erişim 19.02.2020>
- 4) World Health Organization. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Search.aspx?fc=66> . Last updated 06.2019 <erişim 19.02.2020>
- 5) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diab Care*. 2017; 40 (Suppl 1): S35.
- 6) Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, et al. A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives. *Diab Care*. 2012; 35:1798-1808.
- 7) National Cancer Institute. Artificial sweeteners and cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/artificial-sweeteners-fact-sheet> Last updated 10.08.2016. <erişim 19.02.2020>
- 8) British Dietetic Association. Policy Statement, The use of artificial sweeteners. <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/11ea5867-96eb-43df-b61f2cbe9673530d/policystatementsweetners.pdf> Last updated 11.2019 <erişim 19.02.2020>
- 9) Deshpande G, Mapanga RF, Essop MF. Frequent sugar-sweetened beverage consumption and the onset of cardiometabolic diseases: cause for concern? *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1(11):1372–1385.
- 10) Pereira MA. Diet beverages and the risk of obesity, diabetes, and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Nutrition Reviews*. 2013; 71 (7): 433–440.
- 11) Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J*. 2017; 16 (1): 55.
- 12) Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2019; 2 (364):k4718.

- 13) Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 72: 796–804.
- 14) Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (3):765-77.
- 15) Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Cordova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: systematic review of observational prospective studies and clinical trials. *Plos One*. 2016; 11 (8): e0161264.
- 16) Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Canadian Medical Association Journal*. 2017; 189: E929-39.
- 17) Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr*. 2014; 112 (5): 725-34.
- 18) Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015; 351: h3576.
- 19) Gravina SA, Yep GL, Khan M. Human biology of taste. *Ann Saudi Med*. 2013; 33 (3): 217-222.
- 20) Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav*. 2015; 152: 450–455.
- 21) Burke MV and Small DM. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiol Behav*. 2015; 152: 381-388.
- 22) Sylvestsky AC, Rother KI. Nonnutritive sweeteners in weight management and chronic disease: a review. *Obesity*. 2018; 26 (4): 635-640.
- 23) Mortensen A. Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition*. 2006; 50:3, 104-116.
- 24) Stanner S. Conference Report: The science of low-calorie sweeteners –separating fact from fiction. *Nutrition Bulletin*. 2010; 35: 357–362.
- 25) Serra-Majem L, Raposo A, Aranceta-Bartrina J. Ibero–american consensus on low- and no-calorie sweeteners: safety, nutritional aspects and benefits in food and beverages. *Nutrients*. 2018; 10 (7): 818.
- 26) Larsen JC. Artificial sweeteners. A brief review of their safety issues. *Nutrafoods*. 2012; 11: 3-9.
- 27) EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Guidance for submission for food additive evaluations. *EFSA Journal*. 2012; 10 (7): 2760.
- 28) İnan-Eroğlu E, Ayaz A. Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri: risk değerlendirme. *Bes Diy Derg*. 2018; 46 (3): 311-319.

- 29) T.C. Resmi Gazete. Türk Gıda Kodeksi gıda katkı maddeleri yönetmeliği. Sayı: 28693, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Ankara. 30 Haziran 2013.
- 30) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 806. Geneva, 1991.
- 31) Scientific Committee on Food (SCF). Opinion Re-evaluation of acesulfame K with reference to the previous SCF opinion of 1991. 13 March 2000. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out52_en.pdf <erişim 19.02.2020>
- 32) Food and Drug Administration. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption. Acesulfame Potassium. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=172.800> last updated 14.08.2017 <erişim 19.02.2020>
- 33) Nabors LO. Alternative Sweeteners. 4th edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2012.
- 34) O'Donnell K, Kearsley MW. Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology. 2nd edition. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2012.
- 35) Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev.* 2016; 74 (11): 670-689.
- 36) Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2010; 3:626-33.
- 37) Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, Bua L. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med.* 2010; 53 (12): 1197-206.
- 38) EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal.* 2013; 11 (12): 3496.
- 39) Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2002; 35 (suppl):S1–S93.
- 40) Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, et al. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *CRC Crit Rev Toxicol.* 2007; 37: 629–727.
- 41) World Health Organization. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=6181> . 2019 <erişim 19.02.2020>
- 42) EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food). Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal.* 2013; 11 (7): 3301.
- 43) Food and Drug Administration. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for use in Food in the United States. <https://www.fda.gov/food/food-additives->

petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states last updated 02.08.2018 <erişim 19.02.2018>

44) Otabe A, Fujieda T, Masuyama T, Ubukata K, Lee C. Advantame--an overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49 (Suppl 1): S2-7.

45) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives. Fifty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 913. Geneva, 2002.

46) Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J Food Sci Technol.* 2014; 51 (4): 611–621.

47) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 922. Geneva, 2004.

48) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from European Commission on Neotame as a sweetener and flavour enhancer . *The EFSA Journal.* 2007; 581: 1-43.

49) Commission Of The European Communities. Reports of the scientific committee for food. Twenty-first series. Luxembourg, 1989.

50) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 837. Geneva, 1993.

51) Renvick AG. The metabolism of intense sweeteners. *Xenobiotica.* 1986; 16 (10-11): 1057-71.

52) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 683. Geneva, 1982.

53) Scientific Committee on Food (SCF). Revised Opinion On Cyclamic Acid And Its Sodium And Calcium Salts. 13 March 2000. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out53_en.pdf <erişim 20.02.2020>

54) Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose. 12/9/2000. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out68_en.pdf <erişim 20.02.2020>

55) Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food and Chemical Toxicology.* 2000; 38 (Suppl 2): S31-41.

56) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives. Sixty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 952. Geneva, 2009.

57) EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS); Scientific Opinion on safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal.* 2010; 8 (4): 1537.

58) WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. No. 733. Geneva, 1986.

59) EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on the safety of the extension of use of thaumatin (E 957). *EFSA Journal.* 2015; 13 (11): 4290.

60) Khan R, Aroulmoji V. Low calorie high-intensity sweeteners. *Int. J. Adv. Sci. Eng.* 2018; 5 (2): 934-947.

- 61) Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger C. Gut sweet taste receptors and their role in metabolism. Delhanty PJD, van der Lely AJ (eds): *How Gut and Brain Control Metabolism*. Front Horm Res. Basel: Karger; 2014; 42: 123-133.
- 62) Cygankiewicz AI, Masłowska A, Krajewska WM. Molecular basis of taste sense: involvement of gpcr receptors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014; 54 (6): 771-780.
- 63) Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 2015. 24. baskı, Çeviri editörü: Gökbel H, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2015.
- 64) Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, Besnard P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest*. 2005; 115 (11): 3177-84.
- 65) Gravina SA, Yep GL, Khan M. Human Biology of Taste. *Ann Saudi Med*. 2013; 33 (3): 217-222.
- 66) Preston PR, Wilson TE. Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları: Fizyoloji. 2016. Çeviri editörü: İsoğlu-Alkaç Ü, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2016.
- 67) Tuteja N. Signaling through G protein-coupled receptors. *Plant Signal Behav*. 2009; 4: 942-947.
- 68) Janssen S, Depoortere I. Nutrient sensing in the gut: new roads to therapeutics? *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24 (2): 92-100.
- 69) Park JH, Song DK. Sweet taste receptors as a tool for an amplifying pathway of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β cells. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2019; 471 (4): 655-657.
- 70) Lee AA, Owyang C. Sugars, sweet taste receptors, and brain responses. *Nutrients*. 2017; 9 (7): 653.
- 71) Han P, Bagenna B, Fu M. The sweet taste signalling pathways in the oral cavity and the gastrointestinal tract affect human appetite and food intake: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2019; 70 (2): 125-135.
- 72) Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014; 17: 379-385.
- 73) Fernstrom JD, Munger SD, Selaiani A, Araujo IE, Roberts A, Molinary S. Mechanisms for Sweetness. Supplement in: *Low-Calorie Sweeteners and Weight Control—What the Science Tells Us*. *J. Nutr*. 2012; 142 (Suppl): 1134S-1141S.
- 74) Belloir C, Neiers F, Briand L. Sweeteners and sweetness enhancers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017; 20: 279-285.
- 75) Shirazi-Beechey SP, Moran AW, Batchelor DJ, Daly K, Al-Rammahi M. Glucose sensing and signalling; regulation of intestinal glucose transport. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70 (2): 185-93.
- 76) Shirazi-Beechey SP, Daly K, Al-Rammahi M, Moran AW, Bravo D. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing. *Br J Nutr*. 2014; 111 (Suppl 1): S8-15.
- 77) Höfer D, Püschel B, Drenckhahn D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 6631-4.

- 78) Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnott-Smith J, Rozengurt E: Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 2392–2397.
- 79) Rossler P, Kroner C, Freitag J, Noe J, Breer H. Identification of a phospholipase C beta subtype in rat taste cells. *Eur J Cell Biol*. 1998; 77: 253-61.
- 80) Perez CA, Huang L, Rong M, Kozak JA, Preuss AK, Zhang H, Max M, Margolskee RF. A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells. *Nat Neurosci*. 2002; 5: 1169-76.
- 81) Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33 (Pt 1): 302-5.
- 82) Bezencon C, le Coutre J, Damak S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses*. 2007; 32:41-9.
- 83) Kojima I, Nakagawa Y. The Role of the Sweet Taste Receptor in Enteroendocrine Cells and Pancreatic β -Cells. *Diabetes Metab J*. 2011; 35: 451-457.
- 84) Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (38): 15069-15074.
- 85) Gerspach AC, Steinert RE, Schönenberger L, Graber-Maier A, Beglinger C. The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 301 (2): E317-25.
- 86) Kreuch D, Keating DJ, Wu T, Horowitz M, Rayner CK and Young RL. Gut Mechanisms Linking Intestinal Sweet Sensing to Glycemic Control. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 741.
- 87) Mace OJ, Lister N, Morgan E, Shepherd E, Affleck J, Helliwell P, Bronk JR, Kellett GL, Meredith D, Boyd R, Pieri M, Bailey PD, Pettcrew R, Foley D. An energy supply network of nutrient absorption coordinated by calcium and T1R taste receptors in rat small intestine. *J Physiol*. 2009; 587 (Pt 1): 195-210.
- 88) Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol*. 2007; 582 (Pt 1): 379-92.
- 89) Dyer J, Vayro S, King TP, Shirazi-Beechey SP. Glucose sensing in the intestinal epithelium. *Eur J Biochem*. 2003; 270: 3377–3388.
- 90) Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (38): 15075–80.
- 91) Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One*. 2009; 4: e5106.

- 92) Nakagawa Y, Nagasawa M, Medina J, Kojima I. Glucose Evokes Rapid Ca²⁺ and Cyclic AMP Signals by Activating the Cell-Surface Glucose-Sensing Receptor in Pancreatic β -Cells. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0144053.
- 93) Sanchez-Andres JV, Malaisse WJ, Kojima I. Electrophysiology of the pancreatic islet β -cell sweet taste receptor T1R3. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2019; 471: 647–654.
- 94) Williams KW; Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat. Neurosci*. 2012; 15: 1350–1355.
- 95) Kojima I, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Hamano K, Medina J, Nagasawa M. Return of the glucoreceptor: Glucose activates the glucose-sensing receptor T1R3 and facilitates metabolism in pancreatic β -cells. *J Diabetes Investig*. 2015; 6 (3): 256–263.
- 96) Ren X, Zhou L, Terwilliger R, Newton SS, Araujo IE. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucosensor. *Front. Integr. Neurosci*. 2009; 3:12.
- 97) Kohno D, Koike M, Ninomiya Y, Kojima I, Kitamura T, Yada T. Sweet taste receptor serves to activate glucose- and leptin-responsive neurons in the hypothalamic arcuate nucleus and participates in glucose responsiveness. *Front Neurosci*. 2016; 10: 502.
- 98) Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering gut microbiota. *Nature*. 2014; 514: 181-86.
- 99) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diab Care*. 2019; 42 (Suppl 1): S46-60.
- 100) Piernas C, Ng SW, Popkin B. Trends in purchases and intake of foods and beverages containing caloric and low-calorie sweeteners over the last decade in the United States. *Pediatr Obes*. 2013; 8 (4): 294-306.
- 101) Sylvetsky AC, Welsh JA, Brown RJ, Vos MB. Low-calorie sweetener consumption is increasing in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (3): 640-6.
- 102) Sylvetsky AC, Rother KI. Trends in the consumption of low-calorie sweeteners. *Physiol Behav*. 2016; 164 (Pt B): 446-450.
- 103) Choudhary AK, Lee YY. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutr Neurosci*. 2018; 21 (5): 306-316.
- 104) Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-life exposure to non-nutritive sweeteners and the developmental origins of childhood obesity: global evidence from human and rodent studies. *Nutrients*. 2018; 10 (2): 194.
- 105) Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2017; 46 (5): 1499-1508.
- 106) Bruyere O, Ahmed SH, Atlan C, et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. *Arch Public Health*. 2015; 73: 41.
- 107) Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich D. Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (6): 1419-28.

- 108) Berry C, Brusick D, Cohen SM, Hardisty JF, Grotz VL, Williams GM. Sucralose Non-Carcinogenicity: A Review of the Scientific and Regulatory Rationale. *Nutr Cancer*. 2016; 68 (8): 1247-1261.
- 109) Guercio BJ, Zhang S, Niedzwiecki D, et al. Associations of artificially sweetened beverage intake with disease recurrence and mortality in stage III colon cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance). *PLoS ONE*. 2018; 13 (7): e019924.
- 110) Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, Hu FB. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation*. 2019; 139 (18): 2113-2125.
- 111) Karalius VP, Shoham DA. Dietary sugar and artificial sweetener intake and chronic kidney disease: a review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20 (2): 157-64.
- 112) Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Kittanamongkolchai W, Erickson SB. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19 (12): 791-7.
- 113) Choudhary AK, Lee YY. The debate over neurotransmitter interaction in aspartame usage. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018; 56: 7–15.
- 114) Humphries P, Pretorius E, Naude H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 62: 451–462.
- 115) Ashok I, Sheeladevi R, Wankhar D. Acute effect of aspartame-induced oxidative stress in Wistar albino rat brain. *The Journal of Biomedical Research*. 2015; 29 (5): 390-396.
- 116) Iyaswamy A, Kammella AK, Thavasimuthu C, Wankupar W, Dapkupar W, Shanmugam S, Rajan R, Rathinasamy S. Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of NMDAR-CaMKII-ERK/CREB signalling on consumption of aspartame in rat model. *J Food Drug Anal*. 2018; 26 (2): 903-916.
- 117) Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Erickson SB. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37 (7): 587-93.
- 118) Kim Y, Je Y. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109 (4): 242-53.
- 119) Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Haugen M, et al. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (3): 552–559.
- 120) Petherick ES, Goran MI, Wright J. Relationship between artificially sweetened and sugar-sweetened cola beverage consumption during pregnancy and preterm delivery in a multi-ethnic cohort: analysis of the Born in Bradford cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68 (3): 404-7.
- 121) Rogers PJ, Hogenkamp PS, Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *International Journal of Obesity*. 2016; 40: 381-394.

- 122) Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiol Behav.* 2017; 182: 17-26.
- 123) Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Non-nutritive sweeteners and glycaemic control. *Curr Atheroscler Rep.* 2019; 21 (12): 49.
- 124) Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24 (9): 431–441.
- 125) Smeets PA, Erkner A, de Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. *Nutr Rev.* 2010; 68 (11): 643-55.
- 126) Davidson TL, Sample CH, Swithers SE. An application of Pavlovian principles to the problems of obesity and cognitive decline. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014, 108: 172-184.
- 127) Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behavioral neuroscience.* 2008; 122 (1): 161–73.
- 128) Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiology & behavior.* 2010; 100 (1): 55–62.
- 129) Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of high-intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequences: implications for the learned control of energy and body weight regulation. *Quarterly journal of experimental psychology.* 2011; 64 (7): 1430–41.
- 130) Swithers SE, Laboy AF, Clark K, Cooper S, Davidson TL. Experience with the high- intensity sweetener saccharin impairs glucose homeostasis and GLP-1 release in rats. *Behavioural brain research.* 2012; 233 (1): 1–14.
- 131) Hunter SR, Reister EJ, Cheon E, Mattes RD. Low Calorie Sweeteners Differ in Their Physiological Effects in Humans. *Nutrients.* 2019; 11(11): 2717.
- 132) Pearlman M, Obert J, Casey L. The Association Between Artificial Sweeteners and Obesity. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19 (12): 64.
- 133) Rogers PJ. The role of low-calorie sweeteners in the prevention and management of overweight and obesity: evidence v. conjecture. *Proc Nutr Soc.* 2018; 77 (3): 230-238.
- 134) von Poser Toigo E, Huffell AP, Mota CS, Bertolini D, Pettenuzzo LF, Dalmaz C. Metabolic and feeding behavior alterations provoked by prenatal exposure to aspartame. *Appetite.* 2015; 87: 168-74.
- 135) Zhang GH, Chen ML, Liu SS, Zhan YH, Quan Y, Qin YM, Deng SP. Effects of mother's dietary exposure to acesulfame-K in Pregnancy or lactation on the adult offspring's sweet preference. *Chem Senses.* 2011; 36 (9): 763-70.
- 136) Brown RJ, Rother KI. Non-nutritive sweeteners and their role in the gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (8): 2597-605.
- 137) Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296 (3): E473-9.
- 138) Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon- like peptide-1 secretion. *Diabetes Care.* 2009; 32 (12): 2184–6.

- 139) Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, Sirikci O, Haklar G, Imeryuz N, Yavuz DG. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *European Journal Of Clinical Nutrition*. 2015; 69 (2): 162–6.
- 140) Wu T, Bound MJ, Stanfield SD, et al. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care*. 2013; 36 (12): e202-e203.
- 141) Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14 (8): e1002533.
- 142) Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiology & Behavior*. 2016; 164: 488-493.
- 143) Lagier J-C, Million M, Hugon P, et al. Human gut microbiota: repertoire and variations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 136 (2): 1-19.
- 144) Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes*. 2015; 6 (2): 149-155.
- 145) Palmnas MSA, Cowan TE, Bomhof MR, 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.
- 146) 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 (6): e0178426.
- 147) Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice. *Nutrients*. 2017; 9 (6): E560.
- 148) 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.
- 149) Li S, Chen T, Dong S, Xiong Y, Wei H, Xu F. The effects of rebaudioside a on microbial diversity in mouse intestine. *Food Science and Technology Research*. 2014; 20 (2): 459-467.
- 150) Nettleton JE, Klancic T, Schick A, et al. Low-dose stevia (rebaudioside a) consumption perturbs gut microbiota and the mesolimbic dopamine reward system. *Nutrients*. 2019; 11: 1248.
- 151) Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol*. 2015; 25 (10): 736-42.e4.
- 152) Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr*. 2019; 122 (8): 856-862.
- 153) Farup PG, Lydersen S, Valeur J. Are nonnutritive sweeteners obesogenic? associations between diet, faecal microbiota, and short chain fatty acids in morbidly obese subjects. *Journal of Obesity*. 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/4608315>.

- 154) Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007; 39: 175-191.
- 155) Pekcan G. Beslenme Durumunun Belirlenmesi. İçinde: Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Tüfekçi-Alphan E. 1. baskı, İstanbul, Hatipoğlu Basım ve Yayın San. Tic. Ltd. Şti: 2013, 85-134.
- 156) Rakıcioğlu N, Tek NA, Ayaz A. Yemek ve besin fotoğraf kataloğu. 5. baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. 2015.
- 157) Baysal A, Merdol T, Ciğerim N. Türk mutfağından örnekler. 4. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2005.
- 158) Kutluay-Merdol T. Toplu beslenme yapılan kurumlar için standart yemek tarifleri. 4. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2011.
- 159) Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS 7.2), Stuttgart. 2010.
- 160) Craig CL, Marshall AL, Sjostrom, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 5 (8): 1381-95.
- 161) Öztürk M. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2005 (Danışman: Prof. Dr. Hülya ARIKAN).
- 162) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 12. Baskı. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: 2019.
- 163) Wallace TM, Levy JC, Matthews RD. Use and abuse of HOMA modeling. *Diab. Care*. 2004; 27: 1487-1495.
- 164) NCSS. Number Cruncher Statistical System. Version: 07.1.21, Utah. 2007.
- 165) Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009; 6 (Suppl 1): 60-75.
- 166) Erçim RE, Pekcan G. Genç yetişkinlerin beslenme durumunun sağlıklı yeme indeksi-2005 ile değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2014; 42 (2): 91-98.
- 167) Ko GT, Wai HP, Tang JS. Effects of age on plasma glucose levels in non-diabetic Hong Kong Chinese. *Croat Med J*. 2006; 47 (5): 709-713.
- 168) T. C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Sağlığın teşviki ve geliştirilmesi sözlüğü. Bakanlık Yayın No: 814. 2011; Ankara.
- 169) Yılmaz E, Yılmaz E, Karaca F. Üniversite öğrencilerinin sosyal destek ve yalnızlık düzeylerinin incelenmesi. *Genel Tıp Derg*. 2008; 18 (2): 71-79.
- 170) Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Yetişkin Eğitimi İstatistikler: Cinsiyet, yaş grubu, eğitim durumu ve işgücü durumuna göre eğitim ve öğretime katılım. 2016; http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1018 <erişim 21.02.2020>
- 171) Nazzaro C, Lerro M, Marotta G. Assessing parental traits affecting children's food habits: an analysis of the determinants of responsible consumption. *Agricultural and Food Economics*. 2018; 6:23.

- 172) Havaçeliği-Atlam D, Yüncü Z. Üniversitesi öğrencilerinde sigara, alkol, madde kullanım bozukluğu ve ailesel madde kullanımı arasındaki ilişki. *Klinik Psikiyatri*. 2017; 20: 161-170.
- 173) Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A Prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med*. 2000; 109: 538-542.
- 174) Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 183-191.
- 175) Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3 (12): 958-67.
- 176) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2123-32.
- 177) Carlsson S, Hammar N, Grill V. Alcohol consumption and type 2 diabetes meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. *Diabetologia*. 2005; 48 (6): 1051-4.
- 178) Rimm E, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ*. 1995; 310: 555-9.
- 179) Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Alcohol Consumption and Risk for Development of Impaired Fasting Glucose or Type 2 Diabetes in Middle-Aged Japanese Men. *Diabetes Care*. 2003; 26: 48–54.
- 180) Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake — regulation and implications for glycaemic control. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017; 13: 133–148.
- 181) Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016; 59 (12): 2527-2545.
- 182) Uysal G. Beslenme Eğitiminin Besin Seçimi, Kolesterol Alımı Ve Vücut Kompozisyonuna Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018 (Danışman: Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ).
- 183) Özdoğan Y, Yardımcı H, Özfer-Özçelik A, Sürücüoğlu MS. Üniversite öğrencilerinin öğün düzenleri. *Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2012; 29: 66-7.
- 184) Yardımcı H, Özfer-Özçelik A. Üniversite öğrencilerinin öğün düzenleri ve beslenme eğitiminin beslenme bilgisine etkisi. *Bes Diy Derg*. 2015; 43 (1): 19-26.
- 185) Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81 (1): 16-24.
- 186) Varady KA. Meal frequency and timing: impact on metabolic disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016; 23 (5): 379-83.

- 187) St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (9): e96-e121.
- 188) Cullen KW, Koehly LM, Anderson C, Baranowski T, Prokhorov A, Basen-Engquist K, Wetter D, Hergenroeder A. Gender differences in chronic disease risk behaviors through the transition out of high school. *Am J Prev Med*. 1999; 17 (1): 1-7.
- 189) Wharton CM, Adams T, Hampl JS. Weight loss practices and body weight perceptions among US college students. *Journal of American College Health*. 2008; 56:5, 579-584.
- 190) Badrin S, Daud N, Ismail SB. Body weight perception and weight loss practices among private college students in Kelantan State, Malaysia. *Korean J Fam Med*. 2018; 39 (6): 355–359.
- 191) Forney KJ, Buchman-Schmitt JM, Keel PK, Frank GKW. The Medical Complications Associated with Purging. *Int J Eat Disord*. 2016; 49 (3): 249–259.
- 192) WHO Technical Report Series. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. No. 854. Geneva, 1995.
- 193) Şanlıer N. Gençlerde biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler, vücut bileşimi, beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2005; 25 (3): 47-73.
- 194) Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. Türkiye beslenme ve sağlık araştırması 2010. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf> <erişim 01.03.2020>
- 195) Arslan P, Dağ A, Türkmen EG. Her yönüyle obezite; önleme ve tedavi yöntemleri. 1. baskı. İstanbul: Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, 2012.
- 196) Wan CS, Ward LC, Halim J, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 249.
- 197) Jeukendrup A, Gleeson M. Sports nutrition. 2.nd edition. USA: Human Kinetics, 2009.
- 198) Gropper SS, Smith JL. Advanced nutrition and metabolism. 6.th edition. Belmont: Wadsworth Cengage Learning, 2013.
- 199) Behnke AR, Wilmore JH. Evaluation and regulation of body build and composition. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1974.
- 200) Kaya H, Özçelik O. Tıp öğrencilerinde bir yılda vücut kompozisyonlarında meydana gelen değişimlerin belirlenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005; 10 (4): 164-168.
- 201) World Health Organization. Body mass index – BMI. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> <erişim 01.03.2020>
- 202) Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018; 3 (4): 280-287.
- 203) Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. Obezite nasıl saptanır? <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html> <erişim 01.03.2020>

- 204) Fan Y, Wang R, Ding L, Meng Z, Zhang Q, Shen Y, Hu G, Liu M. Waist circumference and its changes are more strongly associated with the risk of type 2 diabetes than body mass index and changes in body weight in Chinese. *J Nutr*. 2020; pii: nxaa014.
- 205) Seo DC, Choe S, Torabi MR. Is waist circumference $\geq 102/88$ cm better than body mass index ≥ 30 to predict hypertension and diabetes development regardless of gender, age group, and race/ethnicity? Meta-analysis. *Prev Med*. 2017; 97: 100-108.
- 206) Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, et al. Body composition and development of diabetes: a 15-year follow-up study in a Japanese population. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 72: 374–380.
- 207) Jo A, Mainous AG. Informational value of percent body fat with body mass index for the risk of abnormal blood glucose: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8: e019200.
- 208) Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Thu HC, Takao N, Tsutsumi H, Kimura Y. Importance of lean muscle maintenance to improve insulin resistance by body weight reduction in female patients with obesity. *Diabetes Metab J*. 2016; 40 (2): 147–153.
- 209) Kim K, Park SM. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2018; 8: 2703.
- 210) Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, Laviolle B, Viltard M, Lopicard EM, Laine F. Consumption of a carbonated beverage with high-intensity sweeteners has no effect on insulin sensitivity and secretion in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2018; 148 (8): 1293-1299.
- 211) Higgins KA, Considine RV, Mattes RD. Aspartame consumption for 12 weeks does not affect glycemia, appetite, or body weight of healthy, lean adults in a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2018; 148 (4): 650-657.
- 212) Higgins KA, Mattes RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (5): 1288-1301.
- 213) Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease*. 11th edition. Baltimore: Wolters Kluwer, 2014.
- 214) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015*. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.
- 215) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6): 393–403.
- 216) Yan L-J, Jiang S, Sun S-A, Xie Z-J. Comparison of dietary energy and macronutrient intake at different levels of glucose metabolism. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (8): 12942–12948.
- 217) Kang HM, Kim DJ. Total energy intake may be more associated with glycemic control compared to each proportion of macronutrients in the Korean diabetic population. *Diabetes Metab J*. 2012; 36 (4): 300–306.

- 218) Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012; 31 (4): 243-258.
- 219) Ha K, Joung H, Song Y. Inadequate fat or carbohydrate intake was associated with an increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adults: A 12-year community-based prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 148: 254-261.
- 220) Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Hellstrand S, Hindy G, Wirfält E, Orho-Melander M. High intakes of protein and processed meat associate with increased incidence of type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2013; 109 (6): 1143-53.
- 221) Fan M, Li Y, Wang C, et al. Dietary protein consumption and the risk of type 2 diabetes: adose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2783.
- 222) Salmerón J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73 (6): 1019-26.
- 223) Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis E, Wylie-Rosett J, Yancy WS. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes. *Diab. Care*. 2012; 35: 434-445.
- 224) Xu J, Eilat-Adar S, Loria CM, Howard BV, Fabsitz RR, Begum M, Zephier EM, Lee ET. Macronutrient intake and glycemic control in a population-based sample of American Indians with diabetes: the Strong Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86 (2): 480–487.
- 225) DiNicolantonio JJ, Bhutani J, OKeefe JH, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing prediabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*. 2017; 4: e000656.
- 226) Hayashi T, Boyko EJ, Sato KK, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY. Patterns of insulin concentration during the ogtt predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1229–1235.
- 227) Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic - cell function: review of methods and clinical applications. *Current Diabetes Reviews*. 2014; 10: 2-42.
- 228) Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87: 1409–39.
- 229) Doucet É, Cameron J. Appetite control after weight loss: what is the role of bloodborne peptides? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007; 32: 523–32.
- 230) Bodnaruc AM, Prud'homme D, Blanchet R, Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutrition & Metabolism*. 2016; 13:92.
- 231) Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 88: 22-33.
- 232) Young RL, Isaacs NJ, Schober G, et al. Impact of artificial sweeteners on glycaemic control in healthy humans. *Diabetologia*. 2017; 60 (Suppl. 1): S91.

233) Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2018; 55-56: 125-130.

234) Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J*. 2010; 51 (8): 616.

235) Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care*. 2002; 25: 275–278.



EKLER

Ek 1

ASPARTAM SAKARİN, SÜKRALOZ, VE ASESÜLFAM-K TATLANDIRICILARININ GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmacının açıklaması

Yapay tatlandırıcılar dünya genelinde kabul görmüş otorite kuruluşlar tarafından belirlenen dozlar içerisinde kullanıldığı takdirde kullanımı güvenli kabul edilen, sağlık üzerine yararlı etkileri beyan edilen maddelerdir. Bu maddeler şeker gibi tatlı tat verirler fakat kalori içermezler ya da alınan miktarların kalorisi yok denecek kadar azdır. Bu nedenle de enerji alımını azaltmak ve kilo kontrolü sağlamak isteyenlerde kullanımı desteklenmektedir. Günümüzde de ‘light/şekersiz’ olarak ifade edilen birçok yiyecek ve içeceğin içerisinde yer almaktadırlar. Ancak bu tatlandırıcıların kan şekerini kontrol eden bazı hormonlar üzerine uzun vadede etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışma ile sağlıklı bireylerde farklı türdeki yapay tatlandırıcıların kan şekeri kontrolü üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak şu bilinmelidir ki bu çalışma tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Burada yazan bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin sebebi sağlıklı ve normal vücut ağırlığına sahip yetişkin bir birey olmanız ve kan şekerini etkileyecek herhangi bir rahatsızlığınızın olmamasıdır.

Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri yapıldıktan sonra bio-elektrik impedans (BİA) yöntemi kullanılarak vücut

bileşimi analizleri ile vücut yağ kütlesi (kg) ve yüzdesi, yağsız vücut kütlesi (kg) ve yüzdesi, vücut su miktarı (lt) ve yüzdesi, bazal metabolizma hızı (BMH) (kcal) saptanacak, kan alınarak kan şekeriniz ve kan şekeri regülasyonunda etkili olan kan parametreleri değerlendirilecek ve tüm bu ölçümler çalışmanın başında ve sonunda tekrarlanacaktır. Ayrıca sizden çalışma süresinde eşit aralıklarla üç kez bir gün içerisinde neler yediğinizi sorgulayan 24 saatlik besin tüketim kaydını doldurmanız istenecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler arasında ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender görülen bir durum da olsa iğnenin batırıldığı yerde kanamanın uzaması veya sonrasında enfeksiyon riski vardır.

4 haftalık çalışma süresince her gün öğün beraberinde size verilen tatlandırıcı içeren suyu içmeniz istenecek. Verilen tatlandırıcı miktarı 2 kutu şekerli içeceğe eş değer olup, çalışma sonunda bu miktarda tatlandırıcı tüketiminin kan şekeri kontrolüne bir etkisinin olup olmayacağı değerlendirilecektir. Bunun dışında normal beslenme alışkanlıklarınızı sürdürmeniz istenecek, özel bir diyet programı uygulanmayacaktır.

Bu çalışma tamamen bilimsel amaçlı olup elde edilecek bilgiler sadece bilimsel ortamlarda kullanılacaktır.

Araştırmadan kaynaklanacak bir risk yoktur. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır.

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir.

Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır ve araştırmanın herhangi bir aşamasında araştırmada yer almaktan vazgeçme hakkına sahipsiniz. Araştırma sonuçları, isminiz gizli kalmak koşulu ile bilimsel ortamlarda yayınlanabilecek, öğrenci eğitimlerinde kullanılabilir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyeceği gibi, çalışmaya katıldığımız için de size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Takip süresince, zorunlu olarak araştırma dışında kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili araştırmacıya ulaşabilirsiniz.

Uzm. Dyt. Ş. Ecem ÖRKÜ

Adres: İçerenköy mah. Kayışdağ cad. Kerem Aydınlar Kampüsü No:32
Ataşehir/İSTANBUL

Tel: 0555 543 34 29

Katılımcının beyanı

Sayın Ş. Ecem ÖRKÜ tarafından yürütülecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım ve istediğim takdirde sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirerek araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:
Adı-Soyadı:
Soyadı:
Adres:
Adres:

Araştırmacı:
Adı-Soyadı:

Tanık:
Adı-
Adres:

Tel:
İmza:

İmza:

İmza:

Ek 2 ETİK KURUL ONAYI



SAYI: ATADEK-2018/4
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Arş. Gör. Ş. Ecem ÖRKÜ

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“ASPARTAM SAKARİN, SÜKRALUZ, VE ASESÜLFAM-K TATLANDIRICILARININ GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ”** başlıklı proje 22.03.2018 tarih 2018/4 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2018-4/29 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. Güldal SÜYEN
ATADEK Başkan Yardımcısı

Ek 3 ANKET FORMU

ASPARTAM, SAKARİN, SÜKRALOZ, VE ASESÜLFAM-K
TATLANDIRICILARININ GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ

Anket No:

Ad-Soyad:

Demografik Özellikler	
1. Cinsiyet	<input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
2. Yaş:
3. Nerede yaşıyorsunuz?	<input type="checkbox"/> Ev <input type="checkbox"/> Yurt
4. Kiminle yaşıyorsunuz?	<input type="checkbox"/> Yalnız <input type="checkbox"/> Arkadaşlarımla <input type="checkbox"/> Ailemle
5. Kardeşiniz var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
6. Cevabınız 'evet' ise kaç kardeşiniz var?
7. Annenizin eğitim durumu nedir?	<input type="checkbox"/> Okur-Yazar <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite
8. Babanızın eğitim durumu nedir?	<input type="checkbox"/> Okur-Yazar <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite
Genel Alışkanlıklar	
9. Sigara kullanıyor musunuz?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
8. Cevabınız 'Evet' ise ne sıklıkla sigara içiyorsunuz?	<input type="checkbox"/> Günde <input type="checkbox"/> Haftada <input type="checkbox"/> Ayda <input type="checkbox"/> Yılda adet
10. Alkollü içecekler tüketiyor musunuz?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
11. Cevabınız 'Evet' ise alkollü içecekleri ne sıklıkla, ne kadar ve en sık hangi tür içkileri tercih edersiniz?	<input type="checkbox"/> Her gün <input type="checkbox"/> Haftada <input type="checkbox"/> Ayda <input type="checkbox"/> Yılda ml Hangi tür:
Beslenme Alışkanlıkları	
12. Günde kaç öğün beslenirsiniz?	<input type="checkbox"/> 1kez <input type="checkbox"/> 2 Kez <input type="checkbox"/> 3 Kez <input type="checkbox"/> 4 kez <input type="checkbox"/> 5 Kez <input type="checkbox"/> Daha fazla
13. Öğün atlar mısınız?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
14. Cevabınız 'evet' ise hangi öğünü veya öğünleri atlarsınız?	<input type="checkbox"/> Sabah <input type="checkbox"/> Öğle <input type="checkbox"/> Akşam <input type="checkbox"/> Ara öğün

15. Öğün atlama nedeniniz?

Zamanım yetersiz Canım istemiyor Zayıflamak istiyorum Unutuyorum I

.....

16. Ağırlık kontrolünü sağlamaya yönelik bir girişiminiz oldu mu? Evet Hayır

17. Cevabınız evet ise hangi girişimlerde bulundunuz?

Diyet Egzersiz Kusma Laksatif / Diüretik kullanımı Diğer.....

Antropometrik Değerlendirme

Boy:..... cm Vücut Ağırlığı: kg

Yağ (kg - %):-..... Kas (kg-%):-..... Su (kg-%):-.....

Bel çevresi: cm

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)

Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor ile yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır yük kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___ gün

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidiniz.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada ___ gün

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidiniz)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu iş yerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___ gün

Yürümedim. → (7.soruya gidiniz.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde, oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Ek 4: 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı**GÜNÜ İÇİN BESİN TÜKETİM KAYDI**

KAHVATI	MİKTARI NEDİR?	
Kahvaltılık gevrek / Müsli / Yulafyemek kaşığı	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı sütsu bardağı / fincan	
Tam tahıl / çavdar ekmeğiince/orta/kalın dilim	
Kepekli ekmekekince/orta/kalın dilim	
Beyaz ekmekekince/orta/kalın dilim	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı Beyaz peynir çeşitlerikibrit kutusu	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı Kaşar peyniri çeşitlerikibrit kutusu	
Yumurtaadet haşlama/omlet/yağda	
Zeytin çeşitleriadet yeşil /siyah	
Baltatlı kaşığı	
Reçeltatlı kaşığı	
Çikolatatatlı kaşığı	
Tereyağıtatlı kaşığı	
Domatesdilim / adet	
Salatalıkdilim / adet	
Maydanoz, tere, roka vb.avuç	
Yeşil / Kırmızı biberdilim / adet	
Simitadet	
.....li poğaçadet	
Beyaz / kepekli ekmeğe.....li tostadet	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Susu bardağı	
Çaybardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Kahvefincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerlitatlı kaşığı süt tozu ilaveli	

çay bardağı süt ilaveli	
Taze sıkılmış meyve suyusu bardağı	
Hazır meyve suyusu bardağı / 200 mL kutu	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
ARA ÖĞÜN (SABAH VE ÖĞLE ARASINDA NELER YEDİNİZ veya İÇTİNİZ?)		
Taze meyveadet küçük – orta – büyük boy	
Kuru meyveadet	
Ceviz / Fındık / Bademadet	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı sütsu bardağı / fincan	
Susu bardağı	
Çaybardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Kahvefincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerlitatlı kaşığı süt tozu ilaveliçay bardağı süt ilaveli	
Bitki çayıbardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Meşrubat (light-zero)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
ÖĞLE	MİKTARI NEDİR?	
.....Çorbasıkase / kepçe	
Zeytinyağlısebze yemeğiyemek kaşığı	
Etli..... yemeğiyemek kaşığı	
Etli / Etsiz.....(kurubakla gil) yemeğiyemek kaşığı	
Izgara Et / Tavuk / Balık / Köfteyumurta büyüklüğünde	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı yoğurtkase	
Etli / Etsiz.....adet	

.....dolma		
Etli / Etsiz.....sarmaadet	
Ayrankutu / su bardağı	
Cacıkkase	
Tam tahıl / çavdar ekmeğiince/orta/kalın dilim	
Kepekli ekmekince/orta/kalın dilim	
Beyaz ekmekince/orta/kalın dilim	
Pirinç pilavıyemek kaşığı dolusu	
Bulgur pilavıyemek kaşığı dolusu	
Makarnayemek kaşığı dolusu	
Patates (haşlama, kızartma, yemek içinde, fırında)küçük / orta / büyük boy	
Çoban salataküçük kase....tatlı kaşığı zeytinyağı / ayçiçek yağı	
Mevsim salataküçük kase....tatlı kaşığı zeytinyağı / ayçiçek yağı	
Susu bardağı	
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Meşrubat (light-zero)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
ARA ÖĞÜN (ÖĞLE VE AKŞAM ARASINDA NELER YEDİNİZ veya İÇTİNİZ?)		
Taze meyveadet küçük – orta – büyük boy	
Kuru meyveadet	
Ceviz / Fındık / Bademadet	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı sütsu bardağı / fincan	
Susu bardağı	
Çaybardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Kahvefincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerlitatlı kaşığı süt tozu ilaveliçay bardağı süt ilaveli	
Bitki çayıbardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea,su bardağı / şişe /	

meyveli sodalar)	kutu.....içtim	
Meşrubat (light-zero)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	

AKŞAM	MİKTARI NEDİR?	
.....Çorbasıkase / kepçe	
Zeytinyağlısebze yemeğiyemek kaşığı	
Etli..... yemeğiyemek kaşığı	
Etli / Etsiz.....(kurubaklagil) yemeğiyemek kaşığı	
Izgara Et / Tavuk / Balık / Köfteyumurta büyüklüğünde	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı yoğurtkase	
Etli / Etsiz.....dolmaadet	
Etli / Etsiz.....sarmaadet	
Ayrankutu / su bardağı	
Cacıkkase	
Tam tahıl / çavdar ekmeğiince/orta/kalın dilim	
Kepekli ekmeçince/orta/kalın dilim	
Beyaz ekmeçince/orta/kalın dilim	
Pirinç pilavıyemek kaşığı dolusu	
Bulgur pilavıyemek kaşığı dolusu	
Makarnayemek kaşığı dolusu	
Çoban salataküçük kase....tatlı kaşığı zeytinyağlı / ayçiçek yağlı	
Mevsim salataküçük kase....tatlı kaşığı zeytinyağlı / ayçiçek yağlı	
Susu bardağı	
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Meşrubat (light-zero)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
ARA ÖĞÜN (AKŞAM YEMEĞİ SONRASINDA YATANA KADAR NELER YEDİNİZ veya İÇTİNİZ?)		
Taze meyveadet küçük – orta – büyük boy	
Kuru meyveadet	
Ceviz / Fındık / Bademadet	

Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı sütsu bardağı / fincan	
Susu bardağı	
Çaybardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Kahvefincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerlitatlı kaşığı süt tozu ilaveliçay bardağı süt ilaveli	
Bitki çayıbardak / fincan / kupaadet / tatlı kaşığı şekerli	
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Meşrubat (light-zero)su bardağı / şişe / kutu.....içtim	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	

Bugün tatlı yediniz mi?kase / dilim / tatlı kaşığıtatlısı yediniz

Bugün alkollü içkilerden içtiniz mi?

.....kadeh kırmızı / beyaz şarap
.....kadeh rakı
.....viski
.....votka / cin
.....şişe / bardak / kutu bira
Diğer (belirtiniz).....

Ek 5: Biyokimyasal Verilere İlişkin Referans Değerler

Test Adı	Referans Değer
Glukoz; tolerans testi (OGTT)	
Glukoz; 0. Dakika (OGTT)	70 – 100 mg/dL
Glukoz; 60. Dakika (OGTT)	-
Glukoz; 120. Dakika (OGTT)	140 – 200 mg/dL Prediyabet >200 mg/dL Diyabet
Glukoz; 180. Dakika (OGTT)	-
Hemoglobin A1c (HbA1c)	%4,5 – 5,6 Normal %5,7 – 6,4 Artmış Diyabet Riski >%6,5 Diyabet
İnsülin, (OGTT eşliğinde)	
İnsülin; 0.dakika (OGTT eşliğinde)	3 – 25 uIU/mL
İnsülin; 60.dakika (OGTT eşliğinde)	29 – 88 uIU/mL
İnsülin; 120.dakika (OGTT eşliğinde)	22 – 79 uIU/mL
İnsülin; 180.dakika (OGTT eşliğinde)	4 – 62 uIU/mL

Ek 6: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şaziye Ecem	Soyadı	Örkü
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	20.07.1989
Uyruğu	T.C.	Telefon	555543342
E-mail	ecem.cengiz89@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Acıbadem Üniversitesi	2020
Yüksek Lisans	Başkent Üniversitesi	2015
Lisans	Yeditepe Üniversitesi	2012
Lise	Gelenbevi Lisesi	2007

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Öğretim Görevlisi	Acıbadem Üniversitesi	2019-Halen
2. Araştırma Görevlisi	Acıbadem Üniversitesi	2013-2019
3. Diyetisyen	UHG İtalyan Hastanesi	2013-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

	Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE	DİĞER (YÖKDİL)
-	82,5	-	-	-	-	-	-	-	91,25

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	75,06	74,47	72,14

(Diğer) Puanı			
----------------------	--	--	--

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Powerpoint	İyi
Microsoft Excel	İyi
Beslenme Bilgi Sistemleri (Bebis)	İyi

Yayınlar

1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI,SSCI,Arts and Humanities)

1. Buyukkaragoz AH, Bas M, Sağlam D, **Cengiz ŞE**. Consumers' awareness, acceptance and attitudes towards functional foods in Turkey. International Journal of Consumer Studies, 2014, 38:628-635.
2. Bas M, Karaca EK, Sağlam D, Arıtıcı G, **Cengiz E**, Köksal S, Büyükkaragöz AH. Turkish version of the Intuitive Eating Scale-2: Validity and reliability among university students. Appetite, 2017, 114: 391-397.

2. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Büyükkaragöz AH, Sağlam D, **Cengiz ŞE**, Karaca E, Bas M, Arıtıcı G, Köksal S. The relation between the menstrual cycle with Food craving and eating attitudes, Obesity Facts (The European Journal of Obesity), 2015, 8 (suppl):105.
2. Bas M, **Cengiz ŞE**, Sağlam D, Büyükkaragöz AH. Comparison of a low calorie-high protein diet and moderate calorie-high protein diet with a standard diet in the treatment of obesity, Obesity Facts (The European Journal of Obesity), 2015, 8 (suppl):107.

3. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

1. Baş M, **Örkü ŞE**. "Yeme Bozuklukları", [Çev. Ed. Meseri R, Küçükerdönmez Ö, Urhan M] Klinik Pediyatrik Beslenme, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 668-676.
2. Baş M, **Örkü ŞE**. "Yeme Bozukluklarında Beslenme", [Çev. Ed. Akbulut G], Krause Besin ve Beslenme Bakım Süreci, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 410-424.

4. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. **Örkü ŞE.** Gestasyonel Diyabetes Mellitus ve Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018, 10.5336/healthsci.2018-60486.

5. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Hatunoğlu N, **Cengiz E**, Büyükkaragöz AH. Kadınların Baharat Kullanımlarının Değerlendirilmesi. 6. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, 1. Yaşam İçin Beslenme ve Spor Kongresi: İstanbul; 24-27 Mayıs 2017.
2. Cesur RN, **Cengiz ŞE.** Üniversite Öğrencilerinde Yeme Davranışı İle Akademik Başarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, 23-26 Kasım 2017.
3. Şafak M, **Cengiz ŞE.** Üniversite Öğrencilerinde Sosyal Medya Kullanımının Yeme Davranışlarına Etkisi. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, 23-26 Kasım 2017.
4. Sabır FS, Kocaata M, Öngen N, **Örkü ŞE.** Üniversite Öğrencilerinin Yağlı Tohum ve Sert Kabuklu Yemişler Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi, Tüketim Miktarı ve Tüketimi Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. 7. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu: İstanbul; 12-15 Nisan 2018.
5. **Örkü ŞE.** Tatlandırıcılar Ne Kadar Güvenli? 7. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu: İstanbul; 12-15 Nisan 2018.
6. **Örkü ŞE.** İçimizdeki Ekosisteme Saldıranlar: Tatlandırıcılar. 8. Ulusal Sağlıklı Yaşam Kongresi: İstanbul; 11-14 Nisan 2019.
7. Binöz AS, Ulusoy AM, Ciddi M, **Örkü ŞE.** İlköğretim Çağı Çocuklarında İçecek Tüketimi Anketinin (Bevq-15) Geçerlilik Ve Güvenilirliğinin Saptanması. 8. Ulusal Sağlıklı Yaşam Kongresi: İstanbul; 11-14 Nisan 2019.