



GIDA KATKI MADDELERİNİN MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Hatice Merve Bayram, S. Arda Öztürkcan*

İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş / Received: 17.05.2020; Kabul / Accepted: 17.09.2020; Online baskı / Published online: 30.09.2020

Bayram, H.M., Öztürkcan, S.A. (2020). Gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisi. *GIDA* (2020) 45(5) 1030-1046 doi: 10.15237/gida.GD20070

Bayram, H.M., Öztürkcan, S.A. (2020). Effects of food additives on microbiota. *GIDA* (2020) 45(5) 1030-1046 doi: 10.15237/gida.GD20070

ÖZ

Mikrobiyota, mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk olarak ifade edilmektedir ve bağırsak mikrobiyotası doğum ile birlikte değişmeye ve gelişmeye başlamaktadır. Beslenme, bakteriler için gerekli besinleri sağlayarak, mikro çevrelerini değiştirerek ve kompozisyonları ile fonksiyonlarını modüle ederek mikrobiyota üzerine etkiler gösterebilmektedir. 20. yüzyılın başlarından beri insanların diyetlerinde önemli değişiklikler görülmeye başlanmış olup özellikle işlenmiş gıdalara yönelmeleri sonucu tüm bu vb. gıdalara eklenen katkı maddelerinin tüketimleri artış göstermiştir. Karbonhidratlar, yağlar, proteinler ve fitokimyasallar gibi bazı diyet bileşenlerinin mikrobiyota üzerine etkisi değerlendirilmiştir fakat gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır. Günümüzde birçok gıda katkı maddesi için belirlenmiş üst limitler olsa da sağlığı olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle mikrobiyota üzerine etkisini kapsamlı bir şekilde değerlendirerek toplumu bilinçlendirmek önem arz etmektedir. Bu derlemenin amacı gıda katkı maddelerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini inceleyen literatürde bulunan çalışmaları 3 grup halinde (tatlandırıcılar, emülsifyerler ve diğer katkı maddeleri olarak) bir araya toplayıp güncel yaklaşımlar ile kapsamlı bir şekilde değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: Gıda katkı maddeleri, mikrobiyota, yapay tatlandırıcılar, emülsifyerler

EFFECTS OF FOOD ADDITIVES ON MICROBIOTA

ABSTRACT

Microbiota is expressed as the community of microorganisms and intestinal microbiota begins to change and develop with birth. Nutrition can affect the microbiota by providing the necessary nutrients for bacteria, changing the microenvironment and modulating the composition and functions of bacteria. Since the early 20th century, important changes have been seen in the diets, especially consumption of processed foods began popular hence consumptions of food additives, added to almost all these foods, have increased. The effects of some dietary components such as carbohydrates, fats, proteins and phytochemicals on microbiota have been evaluated but the effect of food additives on microbiota is still uncertain. Today, although there are upper limits for many food additives, studies suggesting that they may affect health negatively. Therefore, it is important to raise awareness of the society by comprehensively evaluating their effect on microbiota. The aim of this review is to collect the studies, determining the effects of food additives on gut microbiota in 3 groups (as sweeteners, emulsifiers and other additives) and to evaluate them comprehensively with current approaches.

Keywords: Food additives, microbiota, sweeteners, emulsifiers

* Yazışmalardan sorumlu yazar / Corresponding author

✉: sozturkcan@gelisim.edu.tr,

☎: (+90) 212 422 70 00/400

☎: (+90) 212 422 74 01

Hatice Merve Bayram; ORCID no: 0000-0002-7073-2907

S. Arda Öztürkcan; ORCID no: 0000-0001-7982-6988

GİRİŞ

İnsanların gastrointestinal sistemlerinde vücutlarındaki somatik hücre sayısından yaklaşık 10 kat daha fazla mikroorganizma (yaklaşık 100 trilyon) bulunmaktadır (Cani ve Everard, 2016). Yaklaşık 1000 farklı tür içeren bağırsak mikrobiyotasında temel olarak en çok bulunanlar; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* ve *Actinobacteria* türleridir (Viennois ve Chassaing, 2018). Büyük ve karmaşık mikroorganizma popülasyonuna sahip bağırsak mikrobiyotası insanlarda sağlık ve hastalığa katkıda bulunur ve bazen "unutulmuş organ" olarak adlandırılır (Clemente vd., 2012). Ayrıca insan bağırsak mikrobiyotası, insan genomunda bulunan genlerin 150 katından fazla gen bulundurmasının (Wang vd., 2017) yanı sıra fazla sayıda biyoaktif bileşen içerdiği için; bağırsak epitelinin bütünlüğünün korunmasına, hücre-hücre bağlantılarının korunmasına, yaralanma sonrası epitel onarımının teşvik edilmesine ve enterositlerin devir hızının düzenlenmesine de katkıda bulunur (Saad vd., 2012).

Mikrobiyotanın doğum sırasında (vajinal ya da fekal mikroflora yoluyla) değişmeye başlamasının yanı sıra, bileşimi ve işlevleri, yaşa, cinsiyete, ırka, beslenme alışkanlıklarına, ilaç kullanımına ve çevresel faktörlere göre farklılık göstermektedir (Sekirov vd., 2010; Wang vd., 2017). Bu faktörler arasında yer alan beslenme, direkt veya indirekt olarak mikrobiyotayı etkiler ve bakteriler için gerekli besinleri sağlayarak, bakterilerin mikro çevresini değiştirerek ve bakterilerin kompozisyonu ile fonksiyonlarını modüle ederek bu etkilerini gösterebilmektedir (Biesiekierski vd., 2019; Le Roy vd., 2019; Schoeler ve Caesar, 2019; Zmora vd., 2019).

Diyet bileşenleri mikrobiyota bariyerinin koruyucu fonksiyonlarını ve konakçı-mikrobiyom dengesini bozabilir ve disbiyozise neden olarak inflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilir (Zmora vd., 2019). 20. yüzyılın başlarından beri insanların diyetlerinde önemli değişiklikler görülmeye başlanmış ve özellikle işlenmiş gıdalara yönelmeleri sonucu hemen hemen tüm işlenmiş gıdalara eklenen gıda katkı maddeleri tüketimleri artış göstermiştir (Chassaing vd., 2015).

Karbonhidratlar, yağlar, proteinler ve fitokimyasallar gibi bazı diyet bileşenlerinin mikrobiyota üzerine etkisi değerlendirilmiştir fakat gıda katkı maddelerinin etkisine dair bir netlik bulunmamaktadır. Artan işlenmiş gıda tüketimi sonucu artan gıda katkı maddeleri tüketiminin de mikrobiyotayı etkileyebileceği düşünülmektedir fakat bu konuda yapılan insan çalışmaları oldukça sınırlıdır (Roca-Saavedra vd., 2018). Bu derlemenin amacı gıda katkı maddelerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini inceleyen literatürde bulunan çalışmaları 3 grup halinde (tatlandırıcılar, emülsifiyerler ve diğer katkı maddeleri olarak) bir araya toplayıp güncel yaklaşımlar ile kapsamlı bir şekilde değerlendirmektir.

TATLANDIRICI OLARAK KULLANILAN GIDA KATKI MADDELERİNİN MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Tatlandırıcılar, aşırı miktarda enerji alımından kaçınarak yiyecek ve içeceklerin lezzetini artırmak için kullanılan önemli şeker ikameleridir. Bazı çalışmalar, tatlandırıcıların vücut ağırlığı kaybında olumlu rol göstererek potansiyel bir vücut ağırlığı yönetimi aracı olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (Bellisle vd., 2007; Husøy vd., 2008). Bununla birlikte bazı çalışmalar, tatlandırıcıların insan vücudunda aktif bir metabolik role sahip olduğunu ve glukoz intoleransını indükleyerek obezite ve metabolik sendroma neden olarak insan metabolizmasını bozabileceğini göstermiştir (Dhingra vd., 2007; Suez vd., 2014). Bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi en çok çalışılan grubu tatlandırıcılar oluşturmaktadır.

Sakkarin

İlk keşfedilen yapay tatlandırıcı olan sakkarin 1878 yılında bulunmuştur ve 1981 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Özdemir vd., 2014). Sükrozdan 300-500 kat daha tatlı olup, özellikle diyabetik hastalar için en önemli ve yaygın kullanılan tatlandırıcıdır (Özdemir vd., 2014; Amin vd., 2016). Günlük kabul edilebilir değeri (ADI) 5 mg/kg doz şeklindedir (Cao vd., 2020). Sakkarin ne kadar güvenli olarak kabul edilse de olumsuz etkisi gösterilen çalışmalar mevcuttur. Örneğin bazı çalışmalar yüksek miktarlarda tüketiminin

inflamatuar yanıtı artırabileceğini düşündürmektedir (Gong vd., 2016; Zhao vd., 2018; Kim vd., 2020). Başka bir çalışma, sakkarin tüketimi ile obeziteye yol açan glukoz intoleransı ve diyabet gibi metabolik sendromlar arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Foletto vd., 2016). Ayrıca, mesane kanseri ve diğer kanser vakaları ile ilişkili olduğu da gösterildiğinden, tüketiciler risklerinin ve yararlarının farkında olmalıdır (Amin vd., 2016). Kullanım yaygınlığı en yüksek olan sakkarin, mikrobiyota üzerine etkisi en çok çalışılan grubu oluşturmaktadır.

İn vitro bir çalışmada, %2,5 sodyum sakkarin takviyesinin 20 saat sonunda *Lactobacillus* ve *Escherichia coli* (*E. coli*) türlerini azalttığı bildirilmiştir (Naim vd., 1985). Farelere 10 gün boyunca %7,5 sodyum sakkarin takviyesi verildiğinde aerobik bakterilerde artış olduğunu gözlenmiştir (Anderson ve Kirkland, 1980). Başka bir çalışmada %5 ya da %7,5 sakkarin takviyesinin farelerde propiyonat, bütirat ve valerat seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir (Anderson, 1985). Farelere 20 hafta süresince 50 g sakkarin takviyesi, 20. haftada toplam bakteri sayısını hem takviye verilmeyen hem de takviye verilen grupta artırmış, amonyak konsantrasyonu ise sakkarin verilen grupta %30-50 oranında artmıştır. Bu durumun bakteriyel enzim aktivitelerini azalttığı gözlenmiştir (Mallett, vd., 1985). Yine farelere 40 gün %7,5 sakkarin takviyesi sonucu triptofanın metabolitleri olan indikan ve p-kresolün idrarla günlük atım miktarında 3-4 kat artış gösterdiği rapor edilmiştir. Çalışmada da belirtildiği üzere protein metabolizması bağırsak florasını değiştirmiştir (Lawrie vd., 1985). Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada, domuzlara 2 hafta %0,015 sakkarin ve neohesperidin dihidrokalkon takviyesinin hem fekal *Lactobacillus* miktarında, hem de bağırsak lümeninde laktik asit konsantrasyonlarında artış gösterdiği saptanmıştır (Daly vd., 2014). Domuzlarda yapılan bir diğer çalışmada ise aynı süre ve dozda sakkarin ve neohesperidin dihidrokalkon takviyesi, benzer olarak *Lactobacillus* popülasyonunda oldukça yüksek bir artışa yol açmıştır (Daly vd., 2016). Farelere 11 hafta boyunca suda çözünmüş 0,1 mg/ml sakkarin, sükraloz veya aspartam takviyesi verilen başka bir çalışmada, sakkarin alan grupta

Bacteroidetes ve bazı *Clostridium* türleri ile glikan bozunma ürünlerinde artış gözlemlenmiştir. Yüksek seviyelerde bulunan glikan bozunma ürünlerinin, konakçı için enerji kaynağı veya glukoneogenez, liponeogenez ve kolesterol sentezi için sinyal molekülleri veya substratları olarak işlev görebileceği saptanmıştır (Suez vd., 2015). Yine farelere 6 ay suda çözünmüş 0,3 mg/ml sakkarin takviyesinin, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) aktivitelerini ve lipopolisakkaritler (LPS) ile bakteriyel toksinler gibi patojene bağlı moleküllerde artış sağlayan bakteri türlerinin sayılarını arttığı gösterilmiştir (Bian vd., 2017c). Farklı olarak, farelere 17 hafta %0,3 sodyum sakkarin ve sodyum siklamat içeren yoğurt takviyesi mikrobiyotayı önemli ölçüde etkilememiştir (Falcon vd., 2020). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise 1 hafta sakkarin tüketimi sonrası bazı bireylerde glukoz intoleransı görülmüş olup; bu kişilerin fekal mikrobiyotası mikropsuz farelere nakledildiğinde, *Weissella* ve *Bacteroides fragilis* sayılarında artış, göreceli olarak *Candidatus Athromitus* sayılarında ise azalma olmuştur. Ek olarak, fekal transplantasyonu yapılan bireylerde transplantasyon sonrası önemli glukoz intoleransı gözlenmiştir (Suez vd., 2014).

Aspartam

Aspartam 1965 yılında keşfedilmiş olup, 1981 yılında FDA tarafından onay almıştır (Özdemir vd., 2014). Sükrozdan 180-200 kat daha tatlı olan aspartam, fenilalaninin karboksil ucunun metile edildiği fenilalanin ve aspartik asitten oluşan bir dipeptittir (Özbek ve Yentür, 1993; Ruiz-Ojeda vd., 2019). ADI değeri 40 mg/kg dozdur (Cao vd., 2020). Yapılan çalışmalar yüksek doz tüketiminin organların fonksiyonunu bozarak oksidatif strese neden olabileceğini ve hücre zarı bütünlüğüne zarar verebileceğini hatta kansere kadar götürebileceğini ortaya koymuştur (Ardalan vd., 2017; Choudhary ve Pretorius, 2017; Ali vd., 2019). Özellikle, aspartam diyabet, baş ağrısı, nöbetler, depresyon, artrit vb. tıbbi durumların alevlenmesi ile bağlantılıdır (John, 2016). Diyabetli bireylerde tüketimi önerilmemektedir çünkü diyabette yapay tatlandırıcıların kullanımının diyabetin komplikasyonlarında kötüleşme ve obezite ile ilişkili sorunlara neden

olabilecekleri gösterilmiştir (Imamura vd., 2015; Temizkan vd., 2015; Santos vd., 2018).

Aspartamın mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Farelere 8 hafta boyunca 5-7 mg/kg günlük doz aspartam takviyesi, *Clostridium leptum* ve *Enterobacteriaceae* sayılarında artışa yol açmış ve aynı zamanda aspartam alımı, kısa zincirli yağ asidi olan propiyonat ve glukoneogenezin dolaşım seviyesini arttırmış ki bunun da hiperglisemi ve insülin toleransına yol açabileceği gösterilmiştir (Palrnäs vd., 2014). Başka bir çalışmada besin tüketim sıklığı formu kullanılarak insanların tatlandırıcı tüketimini saptamışlar ve tatlandırıcı tüketimi olan kişilerde *Enterobacteriaceae*, *Deltaproteobacteria* ve *Actinobacteria* popülasyonlarında artış saptanmıştır (Suez vd., 2014). Ayrıca, insanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, insanlara 4 gün boyunca 5,3 mg ile 112 mg günlük doz aspartam ve 1,7 mg ile 33,2 mg günlük doz asesülfam potasyum verilmiş ve iki grup arasında ortalama bakteri sayılarında anlamlı bir fark görülmemiş olup, *Bacteroidetesin Firmicutes* oranının değişmediği tespit edilmiştir (Frankenfeld vd., 2015).

Asesülfam-potasyum (Ace-K)

1967 yılında keşfedilmiş olup 1988 yılında FDA tarafından onaylanan Ace-K, sükrozdan 200 kat daha tatlı olan asidik bir siklik sülfonamid türevidir (Özdemir vd., 2014). ADI değeri 15 mg/kg dozdur (Cao vd., 2020). Ace-K'nin genotoksik olduğu ve bağırsak bakterileri tarafından glukoz fermantasyonunu inhibe edebileceği düşünülmektedir (Bandyopadhyay vd., 2008). Yapılan bir çalışmada da Ace-K alımı DNA hasarını artırmıştır (Fındıklı ve Türkoğlu, 2014).

Ace-K tatlandırıcısının mikrobiyota üzerine etkisini değerlendirmek üzere yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Örneğin, 4 hafta boyunca farelerde 37,5 g günlük doz Ace-K takviyesi sonrası, erkek farelerin vücut ağırlığında ve *Bacteroidetes*, *Sutterella* ve *Anaerostipes* sayılarında önemli ölçüde artış görülmüştür. Dişi farelerde ise vücut ağırlığında önemli bir değişiklik olmazken, 2-oleotrigliserit, süksinik asit ve D-laktik asit gibi birçok bakteriyel metabolitte azalma gözlenmiştir.

Oxalobacteraceae, *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcaceae* azalırken, *Mucispirillum* türlerinde artış görülmüştür. Ek olarak, Ace-K'ya maruz kalan dişi farelerde LPS sentezinde yer alan genlerin ekspresyonu da artmıştır (Bian vd., 2017b). Başka bir çalışmada ise farelere 8 hafta 15 mg/kg günlük doz sükraloz veya Ace-K takviyesi sonucu Ace-K'nin bağırsak mikrobiyotasını değiştirmedeği sonucuna varılmıştır (Uebanso vd., 2017).

Sükraloz (splenda)

1976 yılında keşfedilmiş olan sükraloz, 1999 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Özdemir vd., 2014). Sükroza göre 320-1000 kat daha tatlı olan sükraloz, klorlu bir disakkarittir. ADI değeri 15 mg/kg doz şeklindedir (Cao vd., 2020). Sükraloz tüketiminin glukoz intoleransını artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olsa da (Pepino vd., 2013; Pepino vd., 2018) etkisi olmadığı da gösterilmiştir (Grotz vd., 2017). Güncel bir derleme sükraloz tüketiminin sağlık üzerine etkisini değerlendirmiş ve çalışmalar arasında farklılık saptamıştır. Bu nedenle tüketiminin fayda-zarar bağlamında değerlendirilmesi kesin değildir (Ahmad vd., 2020).

Sükralozun mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında; farelere 3 gün %20'lik sükraloz ya da sorbitol takviyesi sonucu, sorbitol takviyesi toplam aerobik veya anaerobik bakteri, aerobik *Streptococcus* ve maya sayısında önemli bir değişikliğe yol açmamışken, sükraloz tüketimi dışındaki toplam aerobik ve anaerobik bakterileri azaltmıştır (Salminen vd., 1986). Başka bir çalışmada, farelere 12 hafta boyunca oral gavaj yoluyla 100, 300, 500 veya 1000 mg/kg günlük doz splenda takviyesi yapılmış ve *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ile *Bacteroidetes* türlerinde yüksek sayıda azalma ve *Enterobacteriaceae* sayılarında daha az seviyede bir azalma olduğunu bildirilmiştir (Abou-Donia vd., 2008). Farelere 8 hafta 15 mg/kg günlük doz sükraloz ve Ace-K takviyesi sonucu sükralozla beslenen farelerde *Clostridium Cluster XIVa* sayılarında azalma gözlenmiştir (Uebanso vd., 2017). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 6 ay boyunca 0,1 ml/1 sükraloz

takviyesi sonucu; 3 ay sonunda, *Ruminococcus*, *Bacillales*, *Peptostreptococcaceae*, *Staphylococcus* ve *Anaerostipes* popülasyonları azalırken; 6 ay sonunda, *Christensenellaceae*, *Clostridiaceae*, *Akkermansia*, *Roseburia* ve *Turicibacter* popülasyonları artmış; *Erysipelotrichaceae*, *Dehalobacterium*, *Streptococcus* ve *Ruminococcus* popülasyonlarında azalma gösterilmiştir (Bian vd., 2017a). Farelere doz artışı yapılarak, ilk 6 hafta 1,08 mg/ml, sonraki 6 hafta 3,5 mg/ml ve diğer 6 hafta 35 mg/ml splenda takviyesi verilen bir çalışmada, ateroskleroz oluşumunda rolü olan myeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesinde artış olduğunu görülmüştür. Ayrıca splenda, tüm farelerde *Proteobacteria* sayılarının artışını sağlayarak disbiyozise yol açmıştır (Rodriguez-Palacios vd., 2018). Yine farelerde 8 hafta boyunca suda çözünmüş %2,5 sükraloz takviyesi sonucu mikrobiyotada *Firmicutes* türlerinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (Wang vd., 2018). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, 34 sağlıklı erkek iki gruba ayrılmış ve bir gruba 7 gün boyunca, 780 mg günlük doz sükraloz içeren kapsül takviyesi diğerine plasebo verilmiştir. İnsülin yanıtına göre sınıflama yapıldığında, sükraloz içeren kapsül takviyesi, insülin yanıtı düşük olan bireylerde *Bacteroidetes* sayılarında artış, *Firmicutes* sayılarında azalmaya yol açmıştır (Thomson vd., 2019).

Diğer tatlandırıcılar

Neotam, şekerden 7000 ile 13.000 kat daha tatlı olan, kimyasal olarak aspartama benzeyen bir tatlandırıcıdır (Fitch ve Keim, 2012) ve 2002 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Özdemir vd., 2014). Neotamın ADI değeri 2 mg/kg şeklindedir (Cao vd., 2020). Çalışmalara göre neotamın glukoz intoleransı üzerine olumsuz bir etkisi görülmemiştir (Mayhew vd., 2003; Sanyaolu vd., 2019). Mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, farelere 4 hafta boyunca günlük 0,75 mg/kg günlük doz neotam takviyesi sonucu, farelerde *Bacteroidetes* sayılarında artış görülürken, *Firmicutes* sayılarında önemli bir azalma gözlenmiştir. Neotam ile beslenen farelerde on iki bakteri türünün popülasyonunda artış olmuş ve neotam tüketmeyen gruba göre, *Ruminococcaceae* ve *Lachnospiraceae* üyeleri olan *Ruminococcus*, *Oscillospira*, *Dorea* ve *Blautia* bakterisi

popülasyonlarında önemli bir azalma olduğunu bildirilmiştir (Chi vd., 2018).

Stevia, şekerden 250 kat daha tatlı olup, 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ve besinlerin içerik listelerinde rebiana, rebaudiozit A/reb A, steviosid veya steviol glikozitler olarak da bilinmektedir (Özdemir vd., 2014). Stevianın vücut ağırlığı yönetimi, diyabet ve iştah kontrolündeki rolü hakkında sınırlı sayıda araştırma mevcuttur (Serrano ve Riebl, 2019). Mikrobiyota üzerine etkisini değerlendirmek için yapılan *in vitro* bir çalışmada, 1 mg/ml steviosid ve rebaudiozit A takviyesi, insan bağırsak mikroflora bileşiminde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır; bununla birlikte, steviosidin toplam aerobik bakteriler üzerinde hafif bir inhibe edici etkiye sahip olduğu görülürken, rebaudiozit A'nın toplam aerobik bakteriler ve koliformların çoğalmasını etkilediği gösterilmiştir (Gardana vd., 2003). Başka bir *in vitro* çalışmada ise 40 mg sodyum siklamat, sükraloz, sodyum sakkarin ve steviol tozu mikroorganizma sayısını 10^9 genom/ml'ye, steviol ve esmer şeker, steviol kapsülü ve beyaz şeker takviyesi ise 10^8 genom/ml'ye düşürmüştür. Ayrıca *Bacteroidetes-Prevotella-Porphyrromonas* grupları steviol kapsül tüketimi ile azalmıştır. Sodyum sakkarin, steviol tozu ve kapsülü ile steviol ve esmer şeker takviyesi *Firmicutes* türlerini artırmış, sodyum siklamat, sükraloz ve beyaz şeker tüketimi ise azaltmıştır (Vamanu vd., 2019).

Yukarıdaki çalışmalar incelendiğinde, hayvan modellerinde gıda katkı maddelerinin tüketiminin disbiyozise yol açabileceği gösterilmiştir. Tatlandırıcılar ile yapılmış çalışmalarda genellikle anaerobik bakterilerde artış görülmüştür (Anderson ve Kirkland, 1980; Gardana vd., 2003; Palmnäs vd., 2014; Suez vd., 2015; Bian vd., 2017b). Özellikle *Bacteroidetes*, *Clostridium leptum*, *Lactobacillus* türleri artış gösteren bakteri grupları iken, tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Naim vd., 1985; Abou-Donia vd., 2008; Daly vd., 2014). Yapılan çalışmalar farklı hayvan modelleri üzerinde olduğu için farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir. Yine tatlandırıcılar, proinflatuar etki gösteren biyobelirteçleri de etkilemektedirler (Mallett vd., 1985; Bian vd., 2017c). İnsanlarda

sakkarin tüketimi, tüm katılımcılarda olmasa da bazılarında glukoz homeostazını bozmuştur (Suez vd., 2014). Yine bir diğer çalışmada hayvan çalışmalarına benzer olarak *Bacteroidetes* seviyelerinde artış, *Firmicutes* seviyelerinde azalma meydana gelmiştir (Thomson vd., 2019).

Mikrobiyota üzerine etkileri genellikle hayvan modelleri ile sınırlı kalsa da çalışmaların çoğunda tatlandırıcıların doku ve organları olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Çizelge 1’de tatlandırıcıların mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların özetlerini verilmiştir.

Çizelge 1. Tatlandırıcıların mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların özetleri

Çalışma grubu	Kullanılan GKM, süresi ve dozu	Sonuçlar	Kaynak
<i>In vitro</i>	20 saat, %2,5 sodyum sakkarin	<i>Lactobacillus</i> ve <i>E. coli</i> popülasyonlarında azalma	Naim vd., 1985
<i>In vitro</i>	1 mg/ml steviosid ve rebaudiozit A	Steviosid toplam aerobik bakterilerde az düzeyde azalma, rebaudiozit A toplam aerobik ve koliformların miktarında artış	Gardana vd., 2003
<i>In vitro</i>	40 mg sodyum siklamat, sükraloze, sodyum sakkarin, steviol tozu, steviol ve esmer şeker, steviol kapsül, beyaz şeker	Steviol kapsül, <i>Bacteroidetes-Prevotella-Porphyrromonas</i> türlerinde azalma; sodyum sakkarin, steviol tozu ve kapsülü ile steviol ve esmer şeker, <i>Firmicutes</i> türlerinde artış; sodyum siklamat, sükraloze ve beyaz şeker <i>Firmicutes</i> türlerinde azalma	Vamanu vd., 2019
Fare	10 gün, %7,5 sakkarin	Aerobik bakterilerde artış	Anderson ve Kirkland, 1980
Fare	%5 ve %7,5 sakkarin	Propiyonat, bütirat ve valerat seviyelerinde azalma	Anderson, 1985
Fare	20 hafta, 50 g sakkarin	%30-50 oranında amonyak konsantrasyonunda ve bakteriyel enzim aktivitelere azalma	Mallets vd., 1985
Fare	40 gün, %7,5 sakkarin	İndikan ve p-kresolün idrarla günlük atılımında 3-4 kat artış	Lawrie vd., 1985
Fare	3 gün, %20 sorbitol ya da sükröz	Sorbitol tüketimi bakteriler üzerinde önemli bir değişiklik göstermemiş, sükröz tüketimi dışındaki toplam aerob ve anaerob sayılarında azalma	Salminen vd., 1986
Fare	12 hafta, 100, 300, 500 veya 1000 mg/kg splenda	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ile <i>Bacteroidetes</i> türlerinde yüksek, <i>Enterobacteriaceae</i> türlerinde daha az seviyede bir azalma	Abou-Donia vd., 2008
Fare	8 hafta, 5-7 mg/kg/gün aspartam	<i>Enterobacteriaceae</i> ve <i>Clostridium leptum</i> sayılarında artış	Palrnäs vd., 2014
Domuz	2 hafta, %0,015 sakkarin ve neohesperidin dihidrokalkon	Fekal <i>Lactobacillus</i> miktarında ve bağırsak lümeninde laktik asit konsantrasyonlarında artış	Daly vd., 2014
Fare	11 hafta, 0,1 mg/ml sodyum sakkarin, sükraloze veya aspartam	Sodyum sakkarin tüketimi <i>Bacteroidetes</i> ve bazı <i>Clostridium</i> türlerinde artış	Suez vd., 2015
Domuz	2 hafta, %0,015 sakkarin ve neohesperidin dihidrokalkon	<i>Lactobacillus</i> popülasyonunda oldukça yüksek bir artış	Daly vd., 2016
Fare	6 ay, 0,1 ml/l sükraloze	3 ay sonunda, <i>Ruminococcus</i> , <i>Bacillales</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Staphylococcus</i> ve <i>Anaerostipes</i> popülasyonlarında azalma; 6 ay sonunda, <i>Christensenellaceae</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Akkermania</i> , <i>Roseburia</i> ve <i>Turicibacter</i> popülasyonlarında artış; <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Dehalobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> ve <i>Ruminococcus</i> sayılarında azalma	Bian vd., 2017a

Fare	4 hafta, 37,5 g/gün Ace-K	Erkek farelerde <i>Bacteroidetes</i> , <i>Sutterella</i> ve <i>Anaerostipes</i> sayılarında artış; dişi farelerde <i>Oxalobacteraceae</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> ve <i>Ruminococcaceae</i> azalma ile <i>Mucispirillum</i> sayılarında artış	Bian vd., 2017b
Fare	6 ay, 0,3 mg/ml sakkarin	iNOS ve TNF- α aktivitelerinde ile LPS'lerde artış	Bian vd., 2017c
Fare	8 hafta, 15 mg/kg sükraloza ya da Ace-K	Ace-K tüketimi bağırsak mikrobiyotasını değiştirmemiş, sükraloza tüketimi <i>Clostridium Cluster XIVa</i> sayılarında azalma	Uebanso vd., 2017
Fare	Art arda gelen 6 hafta, 1,08, 3,5 ve 35 mg/ml splenda	MPO aktivitesinde ve <i>Proteobacteria</i> sayılarında artış	Rodriguez-Palacios vd., 2018
Fare	8 hafta, %2,5 sükraloza	<i>Firmicutes</i> popülasyonunda artış	Wang vd., 2018
Fare	4 hafta, 0,75 mg/kg/gün neotam	<i>Bacteroidetes</i> sayılarında artış, <i>Firmicutes</i> sayılarında azalma	Chi vd., 2018
Fare	17 hafta, % 0,3 sodyum sakkarin ve sodyum siklamat içeren yoğurt	Mikrobiyotada önemli bir değişikliğe yol açmamıştır	Falcon vd., 2020
İnsan	Besin tüketim sıklığı ile tatlandırıcı tüketim durumu	Tatlandırıcı tüketimi ile <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Deltaproteobacteria</i> ve <i>Actinobacteria</i> popülasyonlarında artış	Suez vd., 2014
İnsan	4 gün, 5,3-112 mg/gün aspartam ve 1,7-33,2 mg/gün Ace-K	Aspartam ve Ace-K tüketimi <i>Bacteroidetes</i> ve <i>Firmicutes</i> oranını etkilemedi	Frankenfeld vd., 2015
İnsan	7 gün, 780 mg/gün sükraloza içeren kapsül	İnsülin yanıtı düşük olan bireylerde <i>Bacteroidetes</i> seviyelerinde artış ve <i>Firmicutes</i> seviyelerinde azalma	Thomson vd., 2019

GKM: gıda katkı maddesi, mg: miligram, ml: mililitre, kg: kilogram, l:litre, Ace-K: Asesülfam potasyum, iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz, TNF- α : tümör nekroz faktör- α , LPS: lipopolisakarit, MPO: myeloperoksidaz

EMÜLSİFİYER OLARAK KULLANILAN GIDA KATKI MADDELERİN MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Emülsifiyerler gıdanın dokusunu ve tadını iyileştirmeye, ürün stabilitesini artırmaya ve raf ömrünü uzatmaya yardımcı olarak kullanılan gıda katkı maddeleridir (Halmos vd., 2019). Bazı emülsiyonlaştırıcılar, gıdalarda doğal olarak bulunur ve diğerleri, karboksimetil selüloz (CMC) ve polisorbat 80 (P80) gibi doğal olarak oluşan bileşiklerden sentezlenir. Son yıllarda, artan çalışmalar gıda emülsiyonlaştırıcılarının bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceğini, göstermiştir (Swidsinski vd., 2009; Chassaing vd., 2015; Chassaing vd., 2017; Singh vd., 2016; Viennois vd., 2017; Furuhashi vd., 2020).

Karboksi metil selüloz (CMC)

CMC, kloroasetik asit ve alkali ile işlenmiş odun hamurundan elde edilen bir selüloz türevidir (Cao vd., 2020). CMC'nin toksik olmadığı düşünülmektedir fakat bir fare çalışmasında ön ayak kavrama gücü ile ölçülen motor

dayanıklılığını olumsuz yönde etkilemiştir (Isa vd., 2019). İnsanlarda toksisitesiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmadığı için etkileri belirsizdir. Mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında CMC'nin doku ve organları olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülebilir (Swidsinski vd., 2009; Viennois vd., 2017). Farelere 3 hafta boyunca %2'lik CMC çözeltisi takviyesi verilmesi sonucu, bağırsak mukozasında daha fazla sayıda bakteri büyümesi gözlenmiş ve bakterilerin lieberkühn kriptalarının (ince bağırsak ekzokrin bez tipleri) aşağısına doğru göçe başladıklarını bildirilmiştir (Swidsinski vd., 2009). Başka bir çalışmada ise farelere 13 hafta boyunca %1'lik CMC veya P80 takviyesi verilmiş ve 13 hafta sonunda *Flagellin* popülasyonu ile LPS'lerde artış gösterilmiştir. Bu çalışma, CMC'nin proliferasyon ve apoptoz arasındaki dengeyi değiştirdiğini, kolonda pro-inflamatuvar bir ortam oluşturduğunu ve bunu koruduğunu, böylece karsinogenezi teşvik ettiğini öne sürmüştür (Viennois vd., 2017).

Polisorbat 80 (P80)

P80, polietoksillenmiş sorbitan ve oleik asitten türetilen bir emülgatördür. P80 için ADI değeri 25mg/kg şeklindedir (Cao vd., 2020). İnsanlarda tek başına P80 verilmesi sonucu sağlık üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında; *in vitro* bir çalışmada %0,1, %0,25, %0,5 ve %1'lik bir nihai konsantrasyonda CMC veya P80 takviyesinin pro-inflamatuar olan bioaktif *Flagellin* seviyelerinde artış gösterdiği rapor edilmiştir (Chassaing vd., 2017). Farelere 12 hafta boyunca suda çözülmüş %1'lik CMC veya P80 takviyesi ise 12 hafta sonunda düşük dereceli inflamasyon ve obezite ya da metabolik sendromun gelişmesinde artışa yol açmıştır. Ayrıca 12 haftanın sonunda, P80 alımının farelerdeki toplam dışkı bakterileri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüş fakat P80 bağırsak mukus kalınlığını azaltarak, bakteriler ve epitel hücreler arasındaki teması artırmış ve bağırsak adezyon florası ve dışkı bakteri kompozisyonunda değişikliklere neden olmuştur. P80 ayrıca bağırsak geçirgenliğinin, LPS'lerin ve *Flagellin* seviyelerinin artışına yol açmıştır (Chassaing vd., 2015). Başka bir çalışmada 4 hafta, %1'lik P80 takviyesi alan farelerde, Gram pozitif bakterilerin sayısında önemli ölçüde artış meydana gelmiş ve bağırsaktaki bakteri metabolitlerinin enterohepatik dolaşımı yoluyla non alkolik yağlı karaciğer hastalığına yol açtığını bulunmuştur. *Bacteroidetes* popülasyonunun azalması dışında, *Salmonella* spp. *Helicobacter*, *Clostridium*, *Campylobacter jejuni* ve *Porphyromonadaceae* popülasyonları da artış göstermiştir. Ayrıca P80 alan gruptaki farelerin kolon ve dışkılarında yüksek Lipokalin 2 (LCN2) seviyeleri, artmış bağırsak geçirgenliği ve kronik bağırsak iltihabı ile ilişkili artmış *Flagellin* ve LPS seviyeleri gösterilmiştir (Singh vd., 2016). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise 8 hafta %1'lik P80 takviyesi, γ -proteobakteri sayılarını artırmış ve ince bağırsakta α bakteri çeşitliliğini azaltmıştır. Kolonda ise α çeşitliliğinde bir azalma gözlenmemiştir. Ayrıca P80 takviyesi, indometasin kaynaklı ince bağırsak lezyonlarının şiddetini artırmış ve İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ekspresyonunda da artış sağlamıştır. *Proteus*

mirabilis ve *E. Coli* popülasyonunda artış meydana gelmiştir (Furuhashi vd., 2020).

Literatürde, mikrobiyota üzerine etkisi en çok değerlendirilen ikinci grupta yer alan emülsifiyer gıda katkı maddeleri ile yapılan çalışmaların sonuçları, gıda katkı maddelerinin bağırsak mikrobiyotasını doğrudan değiştirebileceği, hücre proliferasyonu ve apoptozun sinyal yollarını etkileyebileceği ve bağırsak iltihaplanması ile bozulmuş metabolik homeostaza yol açabileceğini göstermiştir (Swidsinski vd., 2009; Chassaing vd., 2015; Furuhashi vd., 2020). Özellikle LPS ve *Flagellin* seviyelerinde artışa yol açarak bu etkilerini göstermektedirler (Chassaing vd., 2015; Singh vd., 2016; Chassaing vd., 2017; Viennois vd., 2017). Bu grupta yapılan çalışmalar fare modelleri ile sınırlı kalmıştır ve insanlar üzerinde yapılan bir çalışmaya rastlanmaması insan bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini değerlendirme konusunda belirsizliğini korumaktadır. Çizelge 2'de emülsifiyer olarak kullanılan gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların özetleri verilmiştir.

DİĞER GIDA KATKI MADDELERİNİN MİKROBİTOYA ÜZERİNE ETKİSİ**Benzoik asit (BA)**

BA (C₇H₆O₂), benzen halkasına doğrudan bağlı bir karboksilik grup ile en basit aromatik karboksilik asittir (Öztürkcan ve Acar, 2017; Del Olmo vd., 2017). Gıdalarda yaygın olarak kullanılan BA ve tuzları antimikrobiyal amaçla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, asit formuna göre BA tuzları daha fazla kullanılır, çünkü BA tuzlarının sudaki çözünürlükleri yüksektir (Öztürkcan ve Acar, 2017). BA ve tuzları orofasiyal granülomatozisin (yüzde, ağız ve çevresinde granülasyon yapan bir grup hastalık) alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle kronik uygulamalarda, kronik inflammatuar hastalıklardan etkilenen hastalar için benzoat içermeyen diyet önerilmektedir (Campbell vd., 2011). BA ayrıca sindirim mukoza zarında tahrişe neden olabilir ve ADI değerinden daha yüksek dozlarda alınması (yani art arda beş gün boyunca 1000 mg/kg) bulantı, baş ağrısı, yemek borusu yanması ve sindirim kullanım katsayısının azalmasına neden olabilir (Iammarino vd., 2011).

Çizelge 2. Emülsifiyerlerin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların özeti

Çalışma grubu	Kullanılan GKM, süresi ve dozu	Sonuçlar	Kaynak
<i>In vitro</i>	%0,1 %0,25, %0,5 ve %1 P80	Tüm dozlarda <i>Flagellin</i> seviyelerinde artış	Chassaing vd., 2017
Fare	3 hafta, %2 CMC	Bağırsak mukozasında daha fazla sayıda bakteri artışı	Swidsinski vd., 2009
Fare	12 hafta, %1 CMC ya da P80	P80 tüketenlerde bağırsak geçirgenliği, LPS ve <i>Flagellin</i> seviyelerinde artış	Chassaing vd., 2015
Fare	4 hafta, %1 P80	<i>Bacteroidetes</i> ’lerde azalma, <i>Salmonella</i> spp., <i>Helicobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Flagellin</i> ve LPS’de artış	Singh vd., 2016
Fare	13 hafta, %1 CMC ya da P80	CMC tüketenlerde <i>Flagellin</i> popülasyonu ile LPS’lerde artış	Viennos vd., 2017
Fare	8 hafta %1 P80	γ -proteobakteri’lerde artış, ince bağırsakta α bakteri çeşitliliğinde azalma, <i>Proteus mirabilis</i> ve <i>E.coli</i> popülasyonunda artış	Furuhashi vd., 2020

GKM: gıda katkı maddesi, CMC: karboksimetil selüloz, P80: polisorbata 80, LPS: lipopolisakarit

Domuzlara 35 gün 5 ve 10 g/kg günlük doz BA ya da 12 g/kg günlük doz potasyum diformat takviyesi, bakteri sayısında azalmaya yol açmıştır. Midede toplam aerobik, anaerobik, laktik asit oluşturan ve Gram negatif bakteri sayıları; duodenumda Gram negatif bakteri sayısını ve ileumda doza bağlı bir şekilde toplam aerobik bakteri sayısını azalttığı bildirilmiştir (Kluge vd., 2006). Tavuklarda yapılan bir çalışmada, 42 gün boyunca 2,5, 5 ve 7,5 g/kg günlük doz BA takviyesi sonucu, her grupta laktik asit bakteri sayılarında artış görülürken, bu artış 7,5 g/kg günlük doz alanlarda daha yüksek olmuştur (Józefiak vd., 2010). Domuzlara 2 hafta 5 g/kg günlük doz BA ile 0, 40, 80 g/kg günlük doz inülin takviyesi sonucu bakteri çeşitliliğinde artış saptanmış ve sadece BA alan grupta laktik asit seviyelerinde azalma gözlenmiştir (Halas vd., 2010). Domuzlara 42 gün boyunca 5000 mg/kg günlük doz BA takviyesi sonucu ise bağırsaklarda *Bifidobacterium* ve *Bacillus* sayılarında artış gözlenirken, *E.coli* sayılarında azalma görülmüştür (Diao vd., 2014). Yine domuzlarda yapılan başka bir çalışmada domuzlar 4 gruba ayırılmışlardır: 1. grup kontrol diyeti ile beslenen grup, 2. grup kontrol + 1000 mg/kg BA + 100 mg/kg timol, 3. grup kontrol + 1000 mg/kg BA + 200 mg/kg timol ve 4. grup kontrol + 2000 mg/kg BA + 100 mg/kg timol takviyesi almıştır. Özellikle 3. grupta daha yüksek olmak üzere tüm BA ve timol

takviyesi alan gruplarda *Lactobacillus* spp. seviyeleri ile yine tüm gruplarda benzer oranda *Bacillus* spp. seviyelerinde artış meydana gelmiştir. Ayrıca 3. grupta yüksek oranda bütirik asit seviyesi gözlenmiştir (Diao vd., 2015).

Yine antimikrobiyal amaçla kullanılan diğer gıda katkı maddeleri olan sodyum benzoat, sodyum nitrat ve potasyum sorbatın da mikrobiyota üzerine etkilerini değerlendiren Hrncirova ve ark. tarafından yapılmış çalışmalar mevcuttur (Hrncirova vd., 2019a; Hrncirova vd., 2019b). *In vitro* olarak 1 mg/ml sodyum benzoat, sodyum nitrat, potasyum sorbat takviyesi sonucu, *Clostridium tyrobutyricum* veya *Lactobacillus paracasei* gibi bilinen anti-inflamatuar özelliklere sahip bağırsak bakterilerinin, *Bacteroides thetaiotaomicron* veya *Enterococcus faecalis* gibi bilinen pro-inflamatuar veya kolitojenik özelliklere sahip bakterilerden bu katkı maddelerine daha duyarlı olduklarını göstermişlerdir (Hrncirova vd., 2019a). Farelere sodyum benzoat (4,8 mg/kg/gün), sodyum nitrit (0,36 mg/kg/gün) ve potasyum sorbat (19 mg/kg/gün) takviyesi sonucu bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinin azalma ile özellikle bu durum *Clostridiales* sayılarının azalmasına ve *Proteobacteria* sayılarının artmasına yol açmıştır (Hrncirova vd., 2019b).

Görüldüğü üzere antimikrobiyal amaçla kullanılan gıda katkı maddelerinden olan BA ile sodyum nitrat ve potasyum sorbatın mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Bu grupta ki çalışmaların da çoğu benzer şekilde anaerobik bakterilerde artış ve laktik asit oluşturan bakterilerde azalma gösterirken (Kluge vd., 2006; Halas vd., 2010; Irwin vd., 2017; Hrnčirova vd., 2019a), tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Józefiak vd., 2007; Diao vd., 2015). Ayrıca bu konuda yapılmış insan çalışmasına rastlanmaması, antimikrobiyal olarak kullanılan gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkinliğini değerlendirmeyi kısıtlamaktadır.

Monosodyum glutamat (MSG)

MSG lezzet artırıcı olarak ev yemekleri ile ticari ürünlerde en yaygın kullanılan gıda katkı maddelerinden biridir (Lindemann vd., 2002; Öztürkcan ve Acar, 2017). MSG'nin ADI değeri 30 mg/kg doz şeklindedir (Lindemann vd., 2002). MSG'nin toksik etkileri olarak obezite ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıklara yol açabileceğine dair yaygın bir inanç bulunmaktadır (Niaz vd., 2018; Peng vd., 2018). Bu doğrultuda yapılan bazı çalışmalar MSG'nin doku ve organları olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir (Ortiz vd., 2006; Matysková vd., 2008; Eweka vd., 2010).

Domuzlarda yapılan bir çalışmada, MSG ya da yüksek yağlı diyet tüketiminin mikrobiyota üzerindeki etkileri incelenmiş ve hem MSG hem de yüksek yağ tüketimi, gastrointestinal sistemde enerji ekstraksiyonu ile ilgili bakterilerin farklı yollarla kolonizasyonlarını artırmıştır. MSG, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Roseburia* türlerinin popülasyonunu artırırken, yüksek yağ kolon ve diğer bağırsak segmentlerinde *Prevotella* popülasyonunu artırmıştır (Feng vd., 2015). İnsanlarda 2 g günlük doz MSG takviyesinin etkisini değerlendirilen bir çalışmada, 4 hafta sonunda MSG takviyesinin mikrobiyota yapısı ve fonksiyonunu önemli derecede etkilemediği bulunmuştur (Peng vd., 2018).

Umami tad olarak değerlendirilen ve artık hemen herkesin bildiği MSG'nin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar kullanım

yaygınlığının tersine oldukça sınırlı olup, çelişkili sonuçlara rastlanmıştır (Feng vd., 2015; Peng vd., 2018). Çalışmaların farklı modeller üzerinde yürütülmesi ve az sayıda olmaları nedeniyle konunun aydınlatılabilmesi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sülfid

Sülfid genellikle gıdalarda mikrobiyal büyümeyi inhibe etmek ve rengi korumak için kullanılır. ADI değeri 0,7 mg/kg doz şeklindedir (Öztürkcan ve Acar, 2017; Cao vd., 2020). Bazı bireylerde sülfid içeren gıdaların ya da içeceklerin sindirilmesi, sülfür dioksitin solunması ve sülfid içeren ilaçların tedavi amacıyla kullanılması sonucunda, hayatı tehdit eden birçok tepkime olabilmektedir (Öztürkcan ve Acar, 2017). Mikrobiyota üzerine etkisini değerlendirmek için *in vitro* olarak yapılan bir çalışmada 10-3780 mg/kg 6 saatlik sülfid takviyesi sonucu, 250-500 mg/kg'da bakteri sayılarında azalma, 1000-3780 mg/kg'da *Lactobacillus* türleri üzerinde bakterisidal etkiler ve 6 saatlik maruziyetten sonra da 2000 mg/kg'da *Streptococcus thermophilus* üzerinde bakterisidal etkiler tespit edilmiştir (Irwin vd., 2017). Bununla birlikte, gerçek bağırsak ortamı daha karmaşıktır, bu nedenle sülfidin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki spesifik etkilerini doğrulamak için başka hayvan deneylerine veya insanlar üzerinde yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Titanyum dioksit (TiO₂)

TiO₂, genellikle renklendirici olarak gıdalara eklenen bir gıda katkı maddesidir (Piget vd., 2019). Emilimi çok düşük miktarlarda olduğu için ADI değeri bulunmamaktadır (Hwang vd., 2019). TiO₂ tüketiminin toksik etkileri olarak, oksidatif stresi ve inflamasyonu artırdığı, ayrıca genotoksik etkiler sergileyebileceğini gösterilmiştir (Piget vd., 2019; Baranowska-Wójcik vd., 2020). TiO₂ tüketiminin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada farelere 4 hafta 0, 2, 10 ve 50 mg günlük doz TiO₂ takviyesi sonucu, tüm dozlarda *Lactobacillus* ve *Allobaculum* türleri artmış; 50 mg dozunda ise *Parabacteroides* türlerinde artış meydana gelmiştir. Ayrıca *Adlercreutzia* ve sınıflandırılmamış *Clostridiaceae* türleri 10 ve 50 mg TiO₂ takviyesi ile önemli

düzeyde azalmıştır (Pinget vd., 2019). Çalışma sonuçları TiO₂'nin mikrobiyotayı olumsuz yönde etkilediğini gösterse de bu konu ile ilgili yapılan ilk ve güncel tarihli bir çalışma olmasından ötürü

etkinliğini doğrulamak adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çizelge 3'te diğer gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların özeti verilmiştir.

Çizelge 3. Diğer gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların özetleri

Çalışma grubu	Kullanılan süresi ve dozu	GKM,	Sonuçlar	Kaynak
<i>In vitro</i>	6 saat, 10-3780 mg/kg sülfat		250-500 mg/kg'da bakteri sayılarında azalma ile 1000-3780 mg/kg'da <i>Lactobacillus</i> türlerinde bakterisidal etkiler; 6 saatlik maruziyetten sonra da 2000 mg/kg'da <i>Streptococcus thermophilus</i> üzerinde bakterisidal etkiler	Irwin vd., 2017
<i>In vitro</i>	1 mg/ml sodyum benzoat, sodyum nitrat ve potasyum sorbat		Anti-inflamatuvar bakterilerde artmış duyarlılık	Hrncirava vd., 2019a
Domuz	35 gün, 5 ve 10 g/kg BA ya da 12 g/kg potasyum diformat		Midede toplam aerobik, anaerobik, laktik asit oluşturan ve Gram negatif bakteri sayılarında azalma; duodenumda Gram negatif bakteri sayısını ve ileumda doza bağlı bir şekilde toplam aerobik bakteri sayısında azalma	Kluge vd., 2006
Tavuk	42 gün, 2,5, 5 ve 7,5 g/kg BA		Doza bağlı olarak laktik asit bakteri sayılarında artış	Józefiak vd., 2007
Domuz	2 hafta 5 g/kg BA ile 0, 40, 80 g/kg inülin		Bakteri çeşitliğinde artış gösterilmiş olup, sadece BA alan grupta laktik asit seviyelerinde azalma	Halas vd., 2010
Domuz	42 gün, 5000 mg/kg BA		<i>Bifidobacterium</i> ve <i>Bacillus</i> sayılarında artış, <i>E.coli</i> sayılarında azalma	Diao vd., 2014
Domuz	42 gün, 1000 ve 2000 mg/kg BA ile 100 ve 200 mg/kg timol		1000 mg/kg BA+200 mg/kg timol alan grupta daha yüksek olmak üzere tüm BA ve timol takviyesi alan gruplarda <i>Lactobacillus</i> spp. ve tüm gruplarda <i>Bacillus</i> spp. seviyelerinde artış ile 1000 mg/kg BA+200 mg/kg timol alan grupta bütirik asit seviyelerinde artış	Diao vd., 2015
Domuz	30 gün, diyet yağ oranının %3'ü kadar MSG		<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ve <i>Roseburia</i> popülasyonlarında artış	Feng vd., 2015
Fare	8 mg/kg/gün sodyum benzoat, 0,36 mg/kg/gün sodyum nitrit ve 19 mg/kg/gün potasyum sorbat		<i>Clostridiales</i> sayılarında azalma ve <i>Proteobacteria</i> sayılarında artış	Hrncirava vd., 2019b
Fare	3 hafta, 0, 2, 10 ve 50 mg/gün TiO ₂		Tüm dozlar <i>Lactobacillus</i> ve <i>Allobaculum</i> türleri; 50 mg dozu TiO ₂ <i>Parabacteroides</i> türlerinde artış; 10 ve 50 mg dozları <i>Adlercreutzia</i> ve sınıflandırılmamış <i>Clostridiaceae</i> türlerinde azalma	Pinget vd., 2019
İnsan	4 hafta, 2g/gün MSG		Mikrobiyota yapısı ve fonksiyonunu önemli derecede etkilenmemiştir	Peng vd., 2018

GKM: gıda katkı maddesi, BA: benzoik asit, mg: miligram, ml: mililitre, g:gram, kg: kilogram, TiO₂: titanyum dioksit, MSG: monosodyum glutamat

SONUÇ

Sonuç olarak, gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların büyük çoğunluğunu hayvan çalışmaları oluşturmaktadır. Bilindiği üzere farklı hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyota bileşimi ile bazı besinlerin metabolize olduğu bölgeler insanlardan farklılık gösterir. Yapılan çalışmalara göre, gıda katkı maddelerinin büyük oranda disbiyozise yol açtığı görülürken, insanlarda etkileri hala belirsizliğini korumaktadır. İnsanlarda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır fakat bireysel farklılıklar ve uzun süreli alışılmış beslenme alışkanlıkları da göz önüne alındığında bu çalışmaların oldukça titizlikle planlanması ve bu konunun aydınlatılması gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarların, başka kişiler ve/veya kurumlar ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKILARI

HMB ve SAÖ derlemeyi planlayarak, yazma, inceleme ve düzenleme aşamalarında katkı sağlamışlardır. HMB ve SAÖ makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

KAYNAKLAR

Abou-Donia, M.B., El-Masry, E.M., Abdel-Rahman, A.A., McLendon, R.E., Schiffman, S.S. (2008). Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health Part A*, 71(21): 1415-1429, doi:10.1080/15287390802328630.

Ahmad, S.Y., Friel, J.K., Mackay, D.S. (2020). Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutr Rev*, 78(9): 725-746, doi:10.1093/nutrit/nuz099.

Ali, W.A.-G., Mohammed, S.A., Abdullah, E.M., ElDeen, E.M.S. (2019). Aspartame: basic information for toxicologists. *Sobag Medical Journal*, 23(2): 47-51, doi:10.21608/SMJ.2019.46212.

Amin, K. A., Al-Muzafar, H.M., Elstar, A.H.A. (2016). Effect of sweetener and flavoring agent on oxidative indices, liver and kidney function levels in rats. *Indian J Exp Biol*, 54(1): 56-63.

Anderson, R., Kirkland, J.J. (1980). The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food Cosmet Toxicol*, 18(4): 353-355, doi: 10.1016/0015-6264(80)90188-1.

Anderson, R.L. (1985). Some changes in gastrointestinal metabolism and in the urine and bladders of rats in response to sodium saccharin ingestion. *Food Chem Toxicol*, 23(4-5): 457-463, doi:10.1016/0278-6915(85)90140-1.

Ardalan, M.R., Tabibi, H., Attari, V.E., Mahdavi, A.M. (2017). Nephrotoxic effect of aspartame as an artificial sweetener: a brief review. *Iran J Kidney Dis*, 11(5): 339.

Bandyopadhyay, A., Ghoshal, S., Mukherjee, A. (2008). Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol*, 31(4): 447-457, doi: 10.1080/01480540802390270.

Baranowska-Wójcik, E., Szwajgier, D., Oleszczuk, P., Winiarska-Mieczan, A. (2020). Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health—a review. *Biol Trace Elem Res*, 193: 118-129, doi: 10.1007/s12011-019-01706-6.

Bellisle, F., Drewnowski, A. (2007). Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr*, 61(6): 691-700, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602649.

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. (2017a). Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front Physiol*, 24(8): 487, doi: 10.3389/fphys.2017.00487.

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. (2017b). The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One*, 12(6): e0178426, doi: 10.1371/journal.pone.0178426.

Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., Lu, K. (2017c). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food Chem Toxicol*, 107: 530-539, doi: 10.1016/j.fct.2017.04.045.

Biesiekierski, J. R., Jalanka, J., Staudacher, H. M. (2019). Can gut microbiota composition predict

- response to dietary treatments? *Nutrients*, 11(5): 1134, doi: 10.3390/nu11051134.
- Campbell, H.E., Escudier, M.P., Patel, P., Challacombe, S.J., Sanderson, J.D., Lomer, M.C. (2011). Cinnamon-and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(7): 687-701, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04792.x.
- Cani, P. D., Everard, A. (2016). Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res*, 60(1): 58-66, doi: 10.1002/mnfr.201500406.
- Cao, Y., Liu, H., Qin, N., Ren, X., Zhu, B., Xia, X. (2020). Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: a review. *Trends Food Sci Technol*, 99: 295-310, doi: 10.1016/j.tifs.2020.03.006.
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J.K., Poole, A.C., Srinivasan, S., Ley, R.E., Gewirtz, A.T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541): 92-96, doi: 10.1038/nature14232.
- Chassaing, B., Van de Wiele, T., De Bodt, J., Marzorati, M., Gewirtz, A.T. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 66(8): 1414-1427, doi:10.1136/gutjnl-2016-313099.
- Chi, L., Bian, X., Gao, B., Tu, P., Lai, Y., Ru, H., Lu, K. (2018). Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules*, 23(2): 367, doi: 10.3390/molecules23020367.
- Choudhary, A.K., Pretorius, E. (2017). Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev*, 75(9): 718-730, doi: 10.1093/nutrit/nux035.
- Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W., Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6): 1258-1270, doi:10.1016/j.cell.2012.01.035.
- Daly, K., Darby, A.C., Hall, N., Nau, A., Bravo, D., Shirazi-Beechey, S.P. (2014). Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut *Lactobacillus* population abundance. *Br J Nutr*, 111(S1): 30-35, doi: 10.1017/S0007114513002274.
- Daly, K., Darby, A.C., Hall, N., Wilkinson, M.C., Pongchaikul, P., Bravo, D., Shirazi-Beechey, S.P. (2016). Bacterial sensing underlies artificial sweetener-induced growth of gut *Lactobacillus*. *Environ Microbiol*, 18(7): 2159-2171, doi: 10.1111/1462-2920.12942.
- Del Olmo, A., Calzada, J., Nuñez, M. (2017). Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: uses, exposure, and controversy. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(14): 3084-3103, doi:10.1080/10408398.2015.1087964.
- Dhingra, R., Sullivan, L., Jacques, P.F., Wang, T.J., Fox, C.S., Meigs, J.B., D'Agostino, R.B., Gaziano, J.M., Vasan, R.S. (2007). Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*, 116(5): 480-488, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935.
- Diao, H., Zheng, P., Yu, B., He, J., Mao, X., Yu, J., Chen, D. (2015). Effects of benzoic acid and thymol on growth performance and gut characteristics of weaned piglets. *Asian-Australas J Anim Sci*, 28(6): 827-839, doi: 10.5713/ajas.14.0704.
- Diao, H., Zheng, P., Yu, B., He, J., Mao, X., Yu, J., Chen, D. (2014). Effects of dietary supplementation with benzoic acid on intestinal morphological structure and microflora in weaned piglets. *Livest Sci*, 167: 249-256, doi: 10.1016/j.livsci.2014.05.029.
- Eweka, A.O., Eweka, A., Om'iniabohs, F.A. (2010). Histological studies of the effects of monosodium glutamate of the fallopian tubes of adult female wistar rats. *N Am J Med Sci*, 2(3): 146-149, doi: 10.4297/najms.2010.3146.
- Falcon, T., Foletto, K.C., Siebert, M., Pinto, D.E., Andrades, M., Bertoluci, M.C. (2020). Metabarcoding reveals that a non-nutritive sweetener and sucrose yield similar gut microbiota patterns in wistar rats. *Genet Mol Biol*, 43(1): e20190028, doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0028.

- Feng, Z.M., Li, T.J., Wu, L., Xiao, D.F., Blachier, F., Yin, Y.L. (2015). Monosodium L-glutamate and dietary fat differently modify the composition of the intestinal microbiota in growing pigs. *Obesity facts*, 8(2): 87-100, doi: 10.1159/000380889.
- Fındıklı, Z., Türkoğlu, Ş. (2014). Determination of the effects of some artificial sweeteners on human peripheral lymphocytes using the comet assay. *J Toxicol Environ Health Sci*, 6(8): 147-153, doi: 10.5897/JTEHS2014.0313.
- Fitch, C., Keim, K.S. (2012). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*, 112(5): 739-758, doi: 10.1016/j.jand.2012.03.009
- Foletto, K.C., Melo Batista, B.A., Neves, A.M., de Matos Feijó, F., Ballard, C.R., Marques Ribeiro, M.F., Bertoluci, M.C. (2016). Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in wistar rats. *Appetite*, 96: 604-610, doi: 10.1016/j.appet.2015.11.003.
- Frankenfeld, C.L., Sikaroodi, M., Lamb, E., Shoemaker, S., Gillevet, P.M. (2015). 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*, 25(10): 736-742, doi: 10.1016/j.annepidem.2015.06.083.
- Furuhashi, H., Higashiyama, M., Okada, Y., Kurihara, C., Wada, A., Horiuchi, K., Hanawa, Y., Mizoguchi, A., Nishii, S., Inaba, K., Sugihara, N., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Miura, S., Hokari, R. (2020). Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 35(1): 110-117, doi: 10.1111/jgh.14808.
- Gardana, C., Simonetti, P., Canzi, E., Zanchi, R., Pietta, P. (2003). Metabolism of stevioside and rebaudioside A from Stevia rebaudiana extracts by human microflora. *J Agric Food Chem*, 51(22): 6618-6622, doi: 10.1021/jf0303619.
- Gong, T., Wei, Q.W., Mao, D.G., Nagaoka, K., Watanabe, G., Taya, K., Shi, F.X. (2016). Effects of daily exposure to saccharin and sucrose on testicular biologic functions in mice. *Biol Reprod*, 95(6): 116, doi: 10.1095/biolreprod.116.140889.
- Grotz, V. L., Pi-Sunyer, X., Porte Jr, D., Roberts, A., Richard Trout, J. (2017). A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*, 88: 22-33, doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.011.
- Halas, D., Hansen, C.F., Hampson, D.J., Mullan, B.P., Kim, J.C., Wilson, R.H., Pluske, J.R. (2010). Dietary supplementation with benzoic acid improves apparent ileal digestibility of total nitrogen and increases villous height and caecal microbial diversity in weaner pigs. *Anim Feed Sci Technol*, 160(3-4): 137-147, doi: 10.1016/j.anifeedsci.2010.07.001.
- Halmos, E.P., Mack, A., Gibson, P.R. (2019). Emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 49(1): 41-50, doi: 10.1111/apt.15045.
- Hrncirova, L., Hudcovic, T., Sukova, E., Machova, V., Trckova, E., Krejse, J., Hrnčir, T. (2019a). Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. *Folia Microbiol*, 64(4): 497-508, doi: 10.1007/s12223-018-00674-z.
- Hrncirova, L., Machova, V., Trckova, E., Krejse, J., Hrnčir, T. (2019b). Food preservatives induce proteobacteria dysbiosis in human-microbiota associated Nod2-deficient mice. *Microorganisms*, 7(10): 383, doi: 10.3390/microorganisms7100383.
- Husøy, T., Mangschou, B., Fotland, T.Ø., Kolset, S.O., Nøtvik Jakobsen, H., Tømmerberg, I., Bergsten, C., Alexander, J., Frost Andersen, L. (2008). Reducing added sugar intake in Norway by replacing sugar sweetened beverages with beverages containing intense sweeteners—a risk benefit assessment. *Food Chem Toxicol*, 46(9): 3099-3105, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.013.
- Hwang, J.S., Yu, J., Kim, H.M., Oh, J.M., Choi, S.J. (2019). Food additive titanium dioxide and its fate in commercial foods. *J Nanomater*, 9(8): 1175, doi: 10.3390/nano9081175.
- Iammarino, M., Di Taranto, A., Palermo, C., Muscarella, M. (2011). Survey of benzoic acid in

- cheeses: contribution to the estimation of an admissible maximum limit. *Food Addit Contam B*, 4(4): 231-237, doi: 10.1080/19393210.2011.620355.
- Imamura, F., O'Connor, L., Ye, Z., Mursu, J., Hayashino, Y., Bhupathiraju, S.N., Forouhi, N. G. (2015). 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*, 351: h3576, doi: 10.1136/bmj.h3576.
- Irwin, S.V., Fisher, P., Graham, E., Malek, A., & Robidoux, A. (2017). Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. *PLoS One*, 12(10): e0186629, doi: 10.1371/journal.pone.0186629.
- Isa, A. S., Muhammad, M.S., Hudu, A.A., Jamba, B.I., Choji, E.S., Isah, H.O., Magaji, M.G. (2019). Assessment of cognitive and motor endurance activities in male wistar rats administered carboxymethyl cellulose. *Afr J Biomed Res*, 22(2): 195-199.
- John, C. (2016). Aspartame: an investigation of the use of artificial sweeteners. *J Health Dispar Res Pract*, 9(5): 61.
- Józefiak, D., Kaczmarek, S., Bochenek, M., Rutkowski, A. (2007). A note on effects of benzoic acid supplementation on the performance and microbiota populations of broiler chickens. *J Anim Feed Sci*, 16(2): 252-256, doi:10.22358/jafs/66746/2007.
- Kim, H.L., Ha, A.W., Kim, W.K. (2020). Effect of saccharin on inflammation in 3T3-L1 adipocytes and the related mechanism. *Nutr Res Pract*, 14(2): 109-116, doi: 10.4162/nrp.2020.14.2.109.
- Kluge, H., Broz, J., Eder, K. (2006). Effect of benzoic acid on growth performance, nutrient digestibility, nitrogen balance, gastrointestinal microflora and parameters of microbial metabolism in piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 90(7-8): 316-324, doi: 10.1111/j.1439-0396.2005.00604.x.
- Lawrie, C., Renwick, A.G., Sims, J. (1985). The urinary excretion of bacterial amino-acid metabolites by rats fed saccharin in the diet. *Food Chem Toxicol*, 23(4-5): 445-450, doi: 10.1016/0278-6915(85)90138-3.
- Le Roy, C.I., Bowyer, R.C.E., Castillo-Fernandez, J.E., Pallister, T., Menni, C., Steves, C.J., Berry, S.E., Spector, T.D., Bell, J.T. (2019). Dissecting the role of the gut microbiota and diet on visceral fat mass accumulation. *Sci Rep*, 9(1): 9758, doi: 10.1038/s41598-019-46193-w.
- Lindemann, B., Ogiwara, Y., Ninomiya, Y. (2002). The discovery of umami. *Chem Senses*, 27(9): 843-844, doi: 10.1093/chemse/27.9.843.
- Mallett, A.K., Rowland, I.R., Bearne, C.A. (1985). Modification of rat caecal microbial biotransformation activities by dietary saccharin. *Toxicology*, 36(2-3): 253-262, doi: 10.1016/0300-483x(85)90058-7.
- Matysková, R., Maletínská, L., Maixnerová, J., Pirník, Z., Kiss, A., Zelezná, B. (2008). Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BL/6 and NMRI mice. *Physiol Res*, 57: 727-734.
- Mayhew, D.A., Comer, C.P., Stargel, W.W. (2003). Food consumption and body weight changes with neotame, a new sweetener with intense taste: differentiating effects of palatability from toxicity in dietary safety studies. *Regul Toxicol Pharmacol*, 38(2): 124-143, doi: 10.1016/s0273-2300(03)00074-6.
- Naim, M., Zechman, J.M., Brand, J.G., Kare, M.R., Sandovsky, V. (1985). Effects of sodium saccharin on the activity of trypsin, chymotrypsin, and amylase and upon bacteria in small intestinal contents of rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 178(3): 392-401, doi: 10.3181/00379727-178-42022.
- Niaz, K., Zaplatic, E., & Spoor, J. (2018). Extensive use of monosodium glutamate: a threat to public health? *EXCLI J*, 17: 273-278, doi: 10.17179/excli2018-1092.
- Ortiz, G.G., Bitzer-Quintero, O.K., Zárate, C.B., Rodríguez-Reynoso, S., Larios-Arceo, F., Velázquez-Brizuela, I.E., Pacheco-Moisés, F., Rosales-Corral, S.A. (2006). Monosodium

- glutamate-induced damage in liver and kidney: a morphological and biochemical approach. *Biomed Pharmacother*, 60(2): 86-91, doi: 10.1016/j.biopha.2005.07.012.
- Özbek, Y., Yentür, G. (1993). Gıdalarda aspartamın katkı maddesi olarak kullanılması. *GIDA*, 18(1): 67-71.
- Özdemir, D., Başer, H., Çakır, B. (2014). Tatlandırıcılar. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*, 9(2): 60-70.
- Öztürkcan, S.A., Acar, S. (2017). Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal gıda katkı maddeleri ile ilgili genel bir değerlendirme. *İGÜSABDER*, 1(1): 1-17.
- Palmnäs, M.S., Cowan, T.E., Bomhof, M.R., Su, J., Reimer, R.A., Vogel, H.J., Hittel, D.S., Shearer, J. (2014). Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One*, 9(10): e109841, doi: 10.1371/journal.pone.0109841
- Peng, Q., Huo, D., Ma, C., Jiang, S., Wang, L., Zhang, J. (2018). Monosodium glutamate induces limited modulation in gut microbiota. *J Funct Foods*, 49: 493-500, doi: 10.1016/j.jff.2018.09.015.
- Pepino, M.Y., Tiemann, C D., Patterson, B.W., Wice, B.M., & Klein, S. (2013). Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care*, 36(9): 2530-2535, doi: 10.2337/dc12-2221.
- Pepino, M.Y. (2018). The not-so-sweet effects of sucralose on blood sugar control. *Am J Clin Nutr*, 108(3): 431-432, doi: 10.1093/ajcn/nqy205.
- Pinget, G., Tan, J., Janac, B., Kaakoush, N.O., Angelatos, A.S., O'Sullivan, J., Koay, Y.C., Sierro, F., Davis, J., Divakarla, S.K., Khanal, D., Moore, R.J., Stanley, D., Chrzanowski, W., Macia, L. (2019). Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. *Front Nutr*, 2019(6): 57, doi: 10.3389/fnut.2019.00057.
- Roca-Saavedra, P., Mendez-Vilabrille, V., Miranda, J M., Nebot, C., Cardelle-Cobas, A., Franco, C.M., Cepeda, A. (2018). Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. *J Physiol Biochem*, 74(1): 69-83, doi: 10.1007/s13105-017-0564-2
- Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K.P., Lam, M., Croniger, C.M., McLean, M.H., Durum, S.K., Pizarro, T.T., Ghannoum, M.A., Ilic, S., McDonald, C., Cominelli, F. (2018). The artificial sweetener splenda promotes gut proteobacteria, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis*, 24(5): 1005-1020, doi: 10.1093/ibd/izy060.
- Ruiz-Ojeda, F.J., Plaza-Díaz, J., Sáez-Lara, M.J., Gil, A. (2019). Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Adv Nutr*, 10(suppl_1): S31-S48, doi: 10.1093/advances/nmy037.
- Saad, R., Rizkallah, M.R., Aziz, R K. (2012). Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathog*, 4(1): 16, doi: 10.1186/1757-4749-4-16.
- Salminen, S., Salminen, E., Bridges, J., Marks, V. (1986). The effects of sorbitol on the gastrointestinal microflora in rats. *Z Ernahrungswiss*, 25(2): 91-95.
- Santos, N.C., de Araujo, L.M., De Luca Canto, G., Guerra, E.N.S., Coelho, M.S., Borin, M.F. (2018). Metabolic effects of aspartame in adulthood: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 58(12): 2068-2081, doi: 10.1080/10408398.2017.1304358.
- Sanyaolu, A., Marinkovic, A., Gosse, J., Likaj, L., Ayodele, O., Okorie, C., Verner, O. (2019). Artificial sweeteners and their association with diabetes: a review. *Public Health Nutr*, 1(4): 1-3.
- Schoeler, M., Caesar, R. (2019). Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Dis*, 20(4): 461-472, doi: 10.1007/s11154-019-09512-0.

- Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., Finlay, B.B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*, 90(3): 859-904, doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Serrano, E., Riebl, S. (2019). Non nutritive are they safe? Virginia Cooperative Extension, Virginia State University, Virginia, Amerika Birleşik Devletleri, 1 -5.
- Singh, R.K., Wheildon, N., Ishikawa, S. (2016). Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction. *SOJ Microbiol Infect Dis*, 4(1): 1-10, doi: 10.15226/sojmid/4/1/00148.
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521): 181-186, doi: 10.1038/nature13793.
- Suez, J., Korem, T., Zilberman-Schapira, G., Segal, E., Elinav, E. (2015). Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes*, 6(2): 149-155, doi: 10.1080/19490976.2015.1017700.
- Swidsinski, A., Ung, V., Sydora, B.C., Loening-Baucke, V., Doerffel, Y., Verstraelen, H., Fedorak, R. N. (2009). Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm Bowel Dis*, 15(3): 359-364, doi: 10.1002/ibd.20763.
- Temizkan, S., Deyneli, O., Yasar, M., Arpa, M., Gunes, M., Yazici, D., Sirikci, O., Haklar, G., Imeryuz, N., Yavuz, D.G. (2015). 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. *Eur J Clin Nutr*, 69(2): 162-166, doi: 10.1038/ejcn.2014.208.
- Thomson, P., Santibañez, R., Aguirre, C., Galgani, J.E., Garrido, D. (2019). Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr*, 122(8): 856-862, doi: 10.1017/S0007114519001570.
- Uebanso, T., Ohnishi, A., Kitayama, R., Yoshimoto, A., Nakahashi, M., Shimohata, T., Mawata, K., Takahashi, A. (2017). Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice. *Nutrients*, 9(6): 560, doi: 10.3390/nu9060560.
- Vamanu, E., Pelinescu, D., Florentina Gatea, F., Sârbu, I. (2019). Altered in vitro metabolomic response of the human microbiota to sweeteners. *Genes*, 10(7): 535, doi: 10.3390/genes10070535.
- Viennois, E., Merlin, D., Gewirtz, A.T., Chassaing, B. (2017). Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer Res*, 77(1): 27-40, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1359.
- Viennois, E., Chassaing, B. (2018). First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut microbes*, 9(3): 1-4, doi: 10.1080/19490976.2017.1421885.
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. *J Eng*, 3(1): 71-82, doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008
- Wang, Q.P., Browman, D., Herzog, H., Neely, G.G. (2018). Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *PloS One*, 13(7): e0199080, doi: 10.1371/journal.pone.0199080.
- Zhao, X., Yan, J., Chen, K., Song, L., Sun, B., Wei, X. (2018). Effects of saccharin supplementation on body weight, sweet receptor mRNA expression and appetite signals regulation in post-weanling rats. *Peptides*, 107: 32-38, doi: 10.1016/j.peptides.2018.07.006.
- Zmora, N., Suez, J., Elinav, E. (2019). You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastro Hepat*, 16(1): 35-56, doi: 10.1038/s41575-018-0061-2.