

Gebelikte Tatlandırıcı Kullanımının Anne Bebek Sağlığına Etkileri

Reyhan Aydın Doğan¹

Yasemin Ersoy²

Özet

Son yıllarda besleyici değeri olmayan tatlandırıcı kullanımı giderek artmıştır. Bu tatlandırıcıları kullanımının gebelik döneminde de artış gösterdiği görülmüş ve uzun vadeli sonuçları belirsizdir. Bu derlemede gebelikte tatlandırıcı kullanımının anne bebek sağlığına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Gebelikte besleyici değeri olmayan tatlandırıcı kullanımının gebelikte kilo alınımının artmasına, gebelik diyabeti, preeklampsi ve erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarının gelişmesine neden olmaktadır. Gebelikte tatlandırıcı kullanımının bebek kilosunda artışa, bebek mikrobiyotasında azalmaya, bebeklerin tat algısını değiştirdiği ve ileriki dönemlerde kalp hastalığı ile obeziteye neden olduğu görülmüştür. Anne tüketiminin yanı sıra babaların yapay tatlandırıcı tüketmesinin epigenetik aktarım ile bebeğe geçtiği görülmüştür. Gebelikten önce ve gebelikte besleyici değeri olmayan tatlandırıcı tüketiminin etkilerine ilişkin daha az çalışma olmasına rağmen, mekanizmalar belirsiz olsa da erken doğum riski, artan bebek vücut kompozisyonu ve yavruların tatlı yiyecekler için tercihi dahil olmak üzere bebek sonuçları üzerindeki etkilerinin olduğu görülmüştür. Gebelikte şeker tüketimi ve diğer tatlandırıcıların gebelik sonuçları ve fetüs sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği ve bu alanda daha fazla gözlemsel ve randomize kontrollü araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

1 Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, reyhanaydin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4950-3699

2 Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, yaseminersoy@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-8268-9133

Giriş

Besleyici olmayan tatlandırıcılar, günümüzde çok çeşitli diyet ve farmasötik ürünlerde daha sık kullanılmaktadır ve kendilerini günlük yaşamın gerekli bir bileşeni olarak kabul etmişlerdir. Çok çeşitli popülasyon alt kümeleri tarafından çeşitli amaçlar için tüketilirler ve şeker içeren ürünlere göre daha az kalori ve çok daha güçlü bir tatlılık sunarlar (Sharma et al., 2016). Kardiyovasküler hastalıklar ile Diabetes mellitus önlemek için şeker tüketimini azaltmak amacıyla besleyici olmayan tatlandırıcılar ikame eden “şekersiz” veya “şeker ilavesiz” ürünler gün geçtikçe daha popüler hale gelmiştir (Palatnik et al., 2020). Dünyanın farklı ülkelerinde bazı tatlandırıcı gıdaların kullanım onayları verilmiştir (Magnuson et al., 2017; Palatnik et al., 2020; Pope et al., 2014). Kanada’nın Gıda ve İlaç Yönetmelikleri, ürünlerde şeker ikamelerinin nasıl kullanılabileceğini ve izin verilen miktarı belirtir ve aşağıdaki besleyici olmayan yapay tatlandırıcıların kullanımına onay verildiğini belirtir: asesülfam potasyum, aspartam, neotam, polidekstroz, Stevia, sukraloz, şeker alkolleri (polioller olarak bilinir), sakarin ve taumatin (Magnuson et al., 2017; Pope et al., 2014). Ülkemizde ise sıklıkla kullanılan tatlandırıcı türevleri denetleme ve izin onayları verildikten sonra kullanılmakta fakat Stevia türevi tatlandırıcıların üretimi tohumların fide verme kapasitesinin %10’un altında olması nedeniyle üretimi yapılamamaktadır (Turgut et al., 2015). Gebelik sırasında besleyici olmayan tatlandırıcıların kullanımının artış gösterdiği ve çalışmalarda gebelerin yaklaşık %30’u kasıtlı besleyici olmayan tatlandırıcılar tükettiği bildirilmiştir (Palatnik et al., 2020). Gebelikte ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından hamilelik sırasında tüketilmesi onaylanan düşük kalorili içeceklerin, bu tür içecekleri tüketen kadınların sonuçları şeker ikameli içecekler içmeyen kadınlarla karşılaştırıldığı meta-analizde bu tatlandırıcıların erken doğumu etkilemediğini bildirilmiştir (La Vecchia, 2013; Pope et al., 2014). Gebe olmayan kadınlar ve hayvan modelleriyle yapılan klinik çalışmalarda, besleyici olmayan tatlandırıcıların bağırsak hormonal salgısını, glikoz emilimini, iştahı, böbrek fonksiyonunu, in vitro insülin salgılamasını, adipogenezi ve mikrobiyom disbiyozunu değiştirdiği gösterilmiştir (Palatnik et al., 2020). Gebelikte kullanılan bu tatlandırıcılar aspartam, asesülfam-K, sakarin, sukraloz, neotam ve steviadır (Araújo et al., 2014; Demirel & Akın, 2021). Bu tatlandırıcılara arasında en sık kullanılan türevlerinin asesülfam-K ve aspartam olduğu görülmüştür (Demirel & Akın, 2021; Maslova et al., 2013). Bu derleme çalışmasının amacı gebelikte tatlandırıcı kullanımı ile tatlandırıcı kullanımının anne ve bebek sağlığına etkilerini saptamaktır.

1. Gebelikte tatlandırıcı kullanımının anneye etkileri

Gebelikte tatlandırıcı kullanım mekanizmasına incelendiğinde, tatlandırıcıların kan dolaşımıyla emilmesi ile ince bağırsakta gerçekleştiği ve plasenta yoluyla fetüse ve anne sütü yoluyla bebeğe aktarılabildiği bilinmektedir (Palatnik et al., 2020). Aspartam gibi bazı tatlandırıcılar tümüyle parçalanmış olsa da sukraloz, asesülfam K, sakarin gibi çoğu tatlandırıcının vücutta metabolize edilmeden dolaştığı ve kan, idrar ve dışkıda bulunduğu görülmüştür (John et al., 2000; Palatnik et al., 2020). Sakarin türevi tatlandırıcılar insan ve hayvanlarda metabolize edilmediği %95'in emildiği ve idrarla atılmaktadır. Buna karşın Aspartam türevi tatlandırıcıların gastrointestinal sistemde tamamen sindirilip, daha sonra kan dolaşımında emilen metanol, aspartik asit ve fenilalanin adı verilen ikincil metabolitleri ortaya çıkarmaktadır (Hooper et al., 1994; Renwick, 1985).

Kadınların gebelikte yüksek düzeyde besleyici olmayan tatlandırıcılar tükettiği görülmektedir. Çalışmalarda gebelerin gebe olmayan kadınlardan daha yüksek düzeyde besleyici olmayan tatlandırıcılar kullandığını göstermiştir (Azad et al., 2016; Englund-Ögge et al., 2012; Fuentealba Arevalo et al., 2019; Gillman et al., 2017; Hinkle et al., 2019; Maslova et al., 2013; Skreden et al., 2015; Sylvetsky et al., 2019; Zhu et al., 2017). Bu artışın iki nedenden dolayı kaynaklandığı düşünülmüştür. Birinci nedenin besleyici olmayan tatlandırıcıların gebelerin yiyecek ve içeceklerinde farkında olmadan tükettiği, diğer nedenin ise kadınların gebelikte kilo olmamak veya gebelik diyabeti nedeniyle beslenmelerine eklenmeleri olduğu görülmüştür (Palatnik et al., 2020; Sylvetsky et al., 2019). Gebelikte besleyici olmayan tatlandırıcı kullanımının güvenliği incelendiğinde Academy of Nutrition and Dietetics derneğinin gebelikte ve çocukluk döneminde bu gıdaların tüketiminin güvenli olduğunu açıklarken, ABD Tıp Enstitüsü ve American College of Obstetricians and Gynecologists gebelikte tatlandırıcıların tüketimi hakkında herhangi bir açıklama yapmamıştır (Palatnik et al., 2020). Ülkemizde ise Türkiye Diyabet Derneği gebelikte tatlandırıcı kullanımı ile ilgili bir açıklama yapmamış olsa da, Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nın önerisine uyarak diyabetik kişilerde tatlandırıcı kullanımı için günlük kabul görülen düzeyi aşmamak şartı ile tüketilebileceğini vurgulamıştır (TDD, 2019).

Literatür incelendiğinde yaşamın erken dönemlerinde, gebelikte ya da emzirme döneminde tatlandırıcı kullanımı ve etkilerini inceleyen az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (Englund-Ögge et al., 2012; Hinkle et al., 2019; Palatnik et al., 2020). Bu çalışmalar gebelikte tatlandırıcı tüketiminin aşırı kilo, obezite, erken doğum ve gebelik diyabeti ile ilişkili olduğunu ortaya

koymuştur (Palatnik et al., 2020). Englund-Ögge ve ark.'nın yapay olarak tatlandırılmış ve şekerle tatlandırılmış içecek tüketen, 60.761 gebenin erken doğum tehdidi oranını inceledikleri prospektif kohort çalışmasında yapay yada şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin erken doğum riskini arttırdığını saptamıştır (Englund-Ögge et al., 2012). Hinkle ve ark.'nın önceden gebelik diyabeti (GDM) olan yüksek riskli kadınlar arasında yapay olarak tatlandırılmış içecek alımı ile kardiyometabolik sağlık arasındaki ilişkileri inceledikleri 790 gebeyi kapsayan prospektif çalışmasında hem hamilelik sırasında hem de takipte yapay olarak tatlandırılmış içecek tüketiminin, daha yüksek gliselenmiş hemoglobin (HbA1c), insülin, HOMA-IR, trigliseritler, karaciğer yağı ve adipoziteye sahip olduğunu göstermiştir. Fakat bu sonuçlara karşın yapay olarak tatlandırılmış içecek tüketiminin kardiyometabolik profillerle anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı görülmüştür (Hinkle et al., 2019). Donazar ve ark.'ının dört şekerli meşrubat tüketimine göre GDM insidansını araştırdıkları, 3396 kadının verilerini içeren ileriye dönük çalışmalarında, 172 GDM vakası tespit edilmiş olup, tatlandırıcıdan zengin gıdaları daha fazla tüketilmesinin GDM için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (Donazar-Ezcurra et al., 2018). Wong ve ark.'nın gebelik sırasında safra çamuru ve taşları olarak tanımlanan safra kesesi hastalığı üzerine diyet karbonhidrat alımının etkisini değerlendirmek amacıyla, 3070 gebeyi prospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, gebelikte yüksek fruktoz alımının safra kesesi üzerine olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu, diğer şeker türlerinin ise etkisinin olmadığını saptamıştır (Wong & Ko, 2013). Borgen ve ark.'ının Norveç'te 32.000'den fazla hamile kadının diyetlerini inceleyen büyük çaplı araştırmalarında, toplam enerji alımı ve diğer karıştırıcı değişkenler (OR için) için düzeltme yapıldıktan sonra, şekerle tatlandırılmış gazlı ve gazsız içeceklerin artan tüketiminin daha yüksek preeklampsi riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (Borgen et al., 2012).

İnsan deneyleri sınırlı olsa da hayvan deneylerinde gebe sıçanlarda tatlandırıcı kullanımının etkilerini araştıran çalışmalara rastlanmaktadır. Alzamendi ve ark.'nın çalışmalarında normal dişi sıçanda fruktoz açısından zengin bir diyetin (hamilelik sırasında aşırı fruktoz alımının) gestasyonel diyabet ve müteakip preeklampsi gelişme riskini artırdığını ve metforminin, fruktoz açısından zengin bir diyetin neden olduğu kötü gebelik sonucunu önlediği görülmüştür (Alzamendi et al., 2012).

Çalışmalarda kullanılan tatlandırıcının türevi belirtilmese de; sükralozun kan yoluyla, Asesülfam K'nın plasenta yoluyla, Sakarin'nin kolay difüzyon ve kan yoluyla bebeğe geçtiği, Aspartamın ise bağırsakta emildiğinde plasentadan geçmediği, steviosidlerin ise plasenta bariyerini

geçip geçmediğinin bilinmediği saptanmıştır (Olivier-Van Stichelen et al., 2019; Palatnik et al., 2020). Sukraloz, asesülfam K ve sakarin anne sütüne geçebileceği bildirilmiştir (Rother et al., 2018; Sylvetsky et al., 2015).

2. Gebelikte tatlandırıcı kullanımının bebeğe etkileri

Gebelikte kullanılan besleyici olmayan tatlandırıcıların plasenta ve umbilikal kord ile bebeğe geçtiği görülmüştür. Gebelikte tüketilen tatlandırıcıların bebeğe olan etkileri incelendiğinde fazla doğum ağırlığı, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve ileriki yaşlarda obezite görülme sıklığı dikkat çekmektedir (Laforest-Lapointe et al., 2021; Palatnik et al., 2020; Zhu et al., 2017). Tatlandırıcılara maruz kalan bebeklerin erken dönem de değil uzun dönemde etkilendiği görülmüştür (Goran et al., 2019). Tatlandırıcı kullandığı insan çalışmalarında etik sorunlar nedeniyle çalışmalar sınırlı kalmıştır. Çalışmalar aktif tatlandırıcı kullanan gebeleri kapsama alarak prospektif kohort olarak tasarlanmıştır. Laforest-Lapointe ve ark.'ının gebelikte yapay olarak tatlandırılmış içecekleri tüketiminin, yaşamın ilk yılında bebek bağırsak bakteri topluluğu kompozisyonu ve işlevindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını ve bu değişikliklerin bebek vücut kitle indeksi (VKİ) ile bağlantılı olup olmadığını belirlemeyi amacıyla 100 bebeği inceledikleri çalışmalarında, yapay tatlandırıcı kullanan annelerin bebeklerinin mikrobiyota değişiminin farklı olduğu, bebek doğum kilosunun fazla olduğu ve bebeklerin ileriki yıllarda obez olma oranının arttığı görülmüştür (Laforest-Lapointe et al., 2021). Zhu ve ark.'ının gebelik sırasında yapay tatlandırıcı kullanan annelerin bebeklerindeki obezite risklerini saptamak amacıyla, 918 anne ve bebeği inceledikleri 7 yıllık kohort çalışmasında tatlandırıcılara intrauterin maruz kalma ile doğum büyüklüğü, 7 yılda fazla kilolu/obezite riski arasındaki pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (Zhu et al., 2017). Chen ve ark.'ının Singapur'da 910 anne/çocuk çifti ile yürütülen bir araştırmalarında, gebeliğinin sonlarında daha yüksek şeker ve karbonhidrat alımının, 2-4 yaşlarındaki çocuklarda daha yüksek BMI ile ilişkili olduğunu, oysa yağ ve protein alımının bunlarla ilişkili olmadığı görülmüştür (Chen et al., 2017). Phelan ve ark.'ının ABD'de 285 anne/çocuk üzerinde yapılan daha küçük örneklemlerinde, fazla kilolu veya obez annelerde şeker tüketiminin doğum ağırlığının bir göstergesi olduğunu, öyle ki hamileliğin erken döneminde tatlılardan tüketilen enerji yüzdesindeki her %1'lik artışın doğum olasılığını artırdığı saptanmıştır. Çalışmada makrozominin %10 ve yaşa göre ağırlık>90. yüzdelik dilim %20 artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışma grubundaki bebeklerin doğum ağırlığının fazla olduğu, 6. aylarında fazla kilolu yada obez oldukları görülmüştür (Phelan et al., 2011). Danimarkalı gebeler üzerinde yapılan iki büyük kohort çalışmasında,

gebelikte tatlandırıcı içeren içeceklerin tüketiminden sonra çocukluk çağı astımı riskinde küçük bir artış gözlemlenmiştir (Englund-Ögge et al., 2012; Maslova et al., 2013). Azad ve ark.'ının kohort çalışmasında, gebelikle annenin yapay tatlandırıcı tüketiminin, 1 yaşındaki bebek BMI ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu saptanmıştır (Azad et al., 2016).

Hayvan deneylerindeki gebelikte tatlandırıcı maruziyeti ile ilgili çalışmalar insan çalışmaları ile benzerlik göstermesine rağmen çalışmalar arasında tutarsızlıklar görülmüştür (Palatnik et al., 2020). Anne karnında sakarin, sukraloz, asesülfam K, aspartam ve hatta steviositlere maruz bırakılan farelerde doğumda fazla kilolu olma durumu görülmüş olsa da yetişkinlik döneminde vücut ağırlıklarının azaldığı görülmüştür (Choo & Dando, 2018; Kille et al., 2000; Li et al., 2013; Parlee et al., 2014).Yapay tatlandırıcı ile beslenen gebe farelerden doğan bebeklerin mikrobiyotaları insan çalışmaları ile benzerdi (Bouter et al., 2017). Hayvanlarda yapılan bir başka çalışmada, şeker açısından yüksek bir anne diyetinin, değişen gen ekspresyonu, hiperfaji ve yavrularda bozulmuş glikoz homeostazı ile ilişkili olduğu görülmüştür (Dearden & Ozanne, 2015). Hayvan çalışmaları sadece anne beslenmesi ile sınırlı kalmamıştır. Babaların beslenme kalitesinin üreme hattı yoluyla yavrulara aktarılabilceğini gösteren hayvan çalışmaları da vardır (Carone et al., 2010; Goran et al., 2019). Carone ve ark.'ının erkek fareler tarafından tüketilen yüksek sükröz, düşük proteinli bir diyetin, yavrularda kolesterol biyosentez genlerinin yukarı regülasyonu dahil olmak üzere anahtar metabolik genlerin ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir (Carone et al., 2010). Grandjean ve ark.'ının çalışmasında, yüksek şeker/yüksek yağla beslenen donörlerden alınan sperm veya testis RNA'sı ile naif tek hücreli embriyoların doğrudan enjeksiyonunun, ortaya çıkan nesilde obeziteye ve metabolik işlev bozukluğuna neden olduğu görülmüştür (Grandjean et al., 2015).

Gebelikte şeker düzeyi yüksek gıdalar yada tatlandırıcılar ile beslenmenin bebeklerde beslenme davranışının gelişimi ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite geliştirme eğilimi ile ilgili kalıcı nöroendokrin ve metabolik değişikliklere yol açabileceğini öne süren, çoğunlukla hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar vardır (Goran et al., 2013; Regnault et al., 2013). Beslenme davranış değişikliklerinin yanı sıra hayvan deneylerinde anne karnında ve erken yaşta kronik aspartama maruz kalmanın, daha sonraki yaşamda düşük insülin duyarlılığının yanı sıra yüksek açlık kan şekeri ile ilişkili olduğu görülmüştür (Collison et al., 2012).

Sonuç

Gebelikte yapay tatlandırıcı, besleyici değeri olmayan tatlandırıcı ya da şeker düzeyi yüksek besinlerle beslenmenin maternal kilo kontrolünü olumsuz yönde etkilediği ve GDM riskini arttırdığı gibi olumsuz sonuçlar doğurduğu görölmüştür. Bu olumsuz etkilere rağmen kadınların gebelikte besleyici değeri olmayan tatlandırıcı kullanımında artış olduğu görölmüştür. Gebelikte tatlandırıcı kullanımının bebeğe yüksek doğum kilosu, mikrobiyota da değışim ve ileriki yaşlarda obezite gibi olumsuz etkilerinin olduğu görölmüştür. Uzun süre tatlandırıcı maruziyetinin hem anne hem de fetüs için olumsuz sonuçlara yol açabilir, yavruda beslenme davranışlarını ve tat tercihlerini şekillendirebilir. Gelecekte obezite ve buna bağlı metabolik hastalık riskini artırabileceği görölmüştür. Gebelikte besleyici olmayan tatlandırıcı kullanımının uzun vadedeki etkilerini analiz eden prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Alzamendi, A., Del Zotto, H., Castrogiovanni, D., Romero, J., Giovambattista, A., & Spinedi, E. (2012). Oral metformin treatment prevents enhanced insulin demand and placental dysfunction in the pregnant rat fed a fructose-rich diet. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
- Araújo, J. R., Martel, F., & Keating, E. (2014). Exposure to non-nutritive sweeteners during pregnancy and lactation: Impact in programming of metabolic diseases in the progeny later in life. *Reproductive Toxicology*, 49, 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.09.007>
- Azad, M. B., Sharma, A. K., de Souza, R. J., Dolinsky, V. W., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Lefebvre, D. L., & Sears, M. R. (2016). Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index. *JAMA Pediatrics*, 170(7), 662–670. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0301>
- Borgen, I., Aamodt, G., Harsem, N., Haugen, M., Meltzer, H. M., & Brantsaeter, A. L. (2012). Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(8), 920–925. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.61>
- Bouter, K. E., van Raalte, D. H., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2017). Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. *Gastroenterology*, 152(7), 1671–1678. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.048>
- Carone, B. R., Fauquier, L., Habib, N., Shea, J. M., Hart, C. E., Li, R., Bock, C., Li, C., Gu, H., & Zamore, P. D. (2010). Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*, 143(7), 1084–1096. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.008>
- Chen, L.-W., Aris, I. M., Bernard, J. Y., Tint, M.-T., Colega, M., Gluckman, P. D., Tan, K. H., Shek, L. P.-C., Chong, Y.-S., & Yap, F. (2017). Associations of maternal macronutrient intake during pregnancy with infant BMI peak characteristics and childhood BMI. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(3), 705–713. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.148270>
- Choo, E., & Dando, R. (2018). No detriment in taste response or expression in offspring of mice fed representative levels of sucrose or non-caloric sucralose while pregnant. *Physiology & Behavior*, 184, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.001>
- Collison, K. S., Makhoul, N. J., Zaidi, M. Z., Al-Rabiah, R., Inglis, A., Andres, B. L., Ubungen, R., Shoukri, M., & Al-Mohanna, F. A. (2012). Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-58>

- Dearden, L., & Ozanne, S. E. (2015). Early life origins of metabolic disease: Developmental programming of hypothalamic pathways controlling energy homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *39*, 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.08.001>
- Demirel, Y., & Akın, Ö. (2021). Gebelikte Stevia Kullanımı. *Selçuk Sağlık Dergisi*, *2*(1), 76–92.
- Donazar-Ezcurra, M., Lopez-del Burgo, C., Martinez-Gonzalez, M. A., Bastererra-Gortari, F. J., de Irala, J., & Bes-Rastrollo, M. (2018). Soft drink consumption and gestational diabetes risk in the SUN project. *Clinical Nutrition*, *37*(2), 638–645. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.005>
- Englund-Ögge, L., Brantsæter, A. L., Haugen, M., Sengpiel, V., Khatibi, A., Myhre, R., Myking, S., Meltzer, H. M., Kacarovsky, M., & Nilsen, R. M. (2012). Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: A large prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *96*(3), 552–559. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031567>
- Fuentealba Arevalo, F., Espinoza Espinoza, J., Salazar Ibacache, C., & Duran Aguero, S. (2019). Consumption of non-caloric sweeteners among pregnant Chileans: A cross-sectional study. *Nutrición Hospitalaria*, *36*.
- Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Fernandez-Barres, S., Kleinman, K., Taveras, E. M., & Oken, E. (2017). Beverage intake during pregnancy and childhood adiposity. *Pediatrics*, *140*(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0031>
- Goran, M. I., Dumke, K., Bouret, S. G., Kayser, B., Walker, R. W., & Blumberg, B. (2013). The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nature Reviews Endocrinology*, *9*(8), 494–500. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.108>
- Goran, M. I., Plows, J. F., & Ventura, E. E. (2019). Effects of consuming sugars and alternative sweeteners during pregnancy on maternal and child health: Evidence for a secondhand sugar effect. *Proceedings of the Nutrition Society*, *78*(3), 262–271. <https://doi.org/10.1017/S002966511800263X>
- Grandjean, V., Fourré, S., De Abreu, D. A. F., Derieppe, M.-A., Remy, J.-J., & Rassoulzadegan, M. (2015). RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. *Scientific Reports*, *5*(1), 1–9.
- Hinkle, S. N., Rawal, S., Bjerregaard, A. A., Halldorsson, T. I., Li, M., Ley, S. H., Wu, J., Zhu, Y., Chen, L., & Liu, A. (2019). A prospective study of artificially sweetened beverage intake and cardiometabolic health among women at high risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *110*(1), 221–232. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz094>

- Hooper, N. M., Hesp, R. J., & Tiekku, S. (1994). Metabolism of aspartame by human and pig intestinal microvillar peptidases. *Biochemical Journal*, 298(3), 635–639. <https://doi.org/10.1042/bj2980635>
- John, B. A., Wood, S. G., & Hawkins, D. R. (2000). The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the mouse. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 107–110.
- Kille, J. W., Ford, W. C. L., McAnulty, P., Tesh, J. M., Ross, F. W., & Willoughby, C. R. (2000). Sucralose: Lack of effects on sperm glycolysis and reproduction in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 19–29. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00025-9](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00025-9)
- La Vecchia, C. (2013). Low-calorie sweeteners and the risk of preterm delivery: Results from two studies and a meta-analysis. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 39(1), 12–13. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2012-100545>
- Laforest-Lapointe, I., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Moraes, T. J., Sears, M. R., Subbarao, P., Sycuro, L. K., Azad, M. B., & Arrieta, M.-C. (2021). Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy is associated with infant gut microbiota and metabolic modifications and increased infant body mass index. *Gut Microbes*, 13(1), 1857513. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1857513>
- Li, W.-L., Chen, M.-L., Liu, S.-S., Li, G.-L., Gu, T.-Y., Liang, P., Qin, Y.-M., Zhan, Y.-H., Quan, Y., & Zhang, G.-H. (2013). Sweet preference modified by early experience in mice and the related molecular modulations on the peripheral pathway. *Journal of Molecular Neuroscience*, 51(1), 225–236.
- Magnuson, B. A., Roberts, A., & Nestmann, E. R. (2017). Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 324–355. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.047>
- Maslova, E., Strøm, M., Olsen, S. E., & Halldorsson, T. I. (2013). Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PloS One*, 8(2), e57261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057261>
- Olivier-Van Stichelen, S., Rother, K. I., & Hanover, J. A. (2019). Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1360. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01360>
- Palatnik, A., Moosreiner, A., & Olivier-Van Stichelen, S. (2020). Consumption of non-nutritive sweeteners during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(2), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.034>

- Parlee, S. D., Simon, B. R., Scheller, E. L., Alejandro, E. U., Learman, B. S., Krishnan, V., Bernal-Mizrachi, E., & MacDougald, O. A. (2014). Administration of saccharin to neonatal mice influences body composition of adult males and reduces body weight of females. *Endocrinology*, *155*(4), 1313–1326. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1995>
- Phelan, S., Hart, C., Phipps, M., Abrams, B., Schaffner, A., Adams, A., & Wing, R. (2011). Maternal behaviors during pregnancy impact offspring obesity risk. *Experimental Diabetes Research*, *2011*. <https://doi.org/10.1155/2011/985139>
- Pope, E., Koren, G., & Bozzo, P. (2014). Sugar substitutes during pregnancy. *Canadian Family Physician*, *60*(11), 1003–1005.
- Regnault, T. R., Gentili, S., Sarr, O., Toop, C. R., & Sloboda, D. M. (2013). Fructose, pregnancy and later life impacts. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *40*(11), 824–837. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12162>
- Renwick, A. G. (1985). The disposition of saccharin in animals and man—A review. *Food and Chemical Toxicology*, *23*(4–5), 429–435. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(85\)90136-X](https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90136-X)
- Rother, K. I., Sylvestsky, A. C., Walter, P. J., Garraffo, H. M., & Fields, D. A. (2018). Pharmacokinetics of sucralose and acesulfame-potassium in breast milk following ingestion of diet soda. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *66*(3), 466. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001817>
- Sharma, A., Amarnath, S., Thulasimani, M., & Ramaswamy, S. (2016). Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? *Indian Journal of Pharmacology*, *48*(3), 237–240. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.182888>
- Skreden, M., Bere, E., Sagedal, L. R., Vistad, I., & Øverby, N. C. (2015). Changes in beverage consumption from pre-pregnancy to early pregnancy in the Norwegian Fit for Delivery study. *Public Health Nutrition*, *18*(7), 1187–1196. <https://doi.org/10.1017/S136898001400189X>
- Sylvestsky, A. C., Figueroa, J., Rother, K. I., Goran, M. I., & Welsh, J. A. (2019). Trends in low-calorie sweetener consumption among pregnant women in the United States. *Current Developments in Nutrition*, *3*(4), nzz004. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz004>
- Sylvestsky, A. C., Gardner, A. L., Bauman, V., Blau, J. E., Garraffo, H. M., Walter, P. J., & Rother, K. I. (2015). Nonnutritive sweeteners in breast milk. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, *78*(16), 1029–1032. <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1053646>
- TDD. (2019). *Diyabet ve Beslenme – Türkiye Diyabet Derneği*. <https://www.trdiyabet.org/diyabet-ve-beslenme>

- Turgut, K., Ucar, E., Tutuncu, B., & Ozyigit, Y. (2015). Stevia rebaudiana Bertoni could be an alternative crop in the Mediterranean region of Turkey. *Stevia: Growth in Knowledge and Taste, Proceedings of the 8th EUSTAS Stevia Symposium*, 43–52.
- Wong, A. C., & Ko, C. W. (2013). Carbohydrate intake as a risk factor for biliary sludge and stones during pregnancy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47(8), 700. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318286fdb0>
- Zhu, Y., Olsen, S. F., Mendola, P., Halldorsson, T. I., Rawal, S., Hinkle, S. N., Yeung, E. H., Chavarro, J. E., Grunnet, L. G., & Granström, C. (2017). Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: A prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 46(5), 1499–1508. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx095>