

# ASPARTAM: GÜVENİLİRLİĞİ ÜZERİNE YAPILAN TARTIŞMA

Şerife Gül Öz\*

## ÖZET

Aspartam, sindirim esterazları ve peptidazları tarafından üç normal diyet elemanına metabolize edilir: aspartik asit ve fenilalanin aminoasitleri ve metanol. Aspartamın piyasaya sürülmesinden sonra bazı bilimsel itirazlar gelmiş, bu itirazlar büyük oranda metabolik komponentlerinin aşırı yüksek dozlarda verilmesiyle oluşabilecek hipotetik toksisite üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu itirazlar aspartamın onaylanmasından önce çözümlenmiş olmasına rağmen onaylandıktan sonraki ek çalışmalarla da prelinik güvenlik paradigmaları tekrar gözden geçirilmiş; aspartam tüketiminin kabul edilebilir günlük tüketim düzeyine oranı, metabolizması, aspartat ve eksitotoksisite, fenilalanin ve nörokimya, metanol toksisitesi, aspartamla ilişkilendirilen diğer istenmeyen etkiler, duyarlı populasyonlarda kullanımı, ağırlık kontrolündeki etkileri incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aspartam, Aspartik Asit, Metanol, Fenilalanin

## SUMMARY

### Argument on the Safety of Aspartame

Aspartame is metabolized to three normal diet elements: aspartic acid, phenylalanine and methanol. After the marketing of aspartame, some scientific arguments were raised and most of these arguments focused on the probable hypothetical toxicity when given in very large doses. Although these arguments have been all solved before the approval of aspartame; preclinical safety paradigmas were all reviewed with additive researches including aspartame metabolism, comparison of daily consumption with acceptable daily dose, aspartate and exitotoxicity, phenylalanine and neurochemistry, methanol toxicity, other side effects related to aspartame, consumption in sensitive populations, aspartame and weight control.

**Key Words:** Aspartame, Aspartic Acid, Methanol, Phenylalanine.

Aspartam yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar arasında taktır, çünkü sindirim esterazları ve peptidazları tarafından üç normal diyet elemanına metabolize edilir: aspartik asit ve fenilalanin aminoasitleri ve metanol. Bu maddeler et, süt, meyve ve sebzelerden de türetilirler ve vücut tarafından aynı metabolik yolla kullanılırlar; üstelik bildiğimiz yiyecek ve içeceklerle aspartam ile olduğundan daha fazla alınırlar. Örneğin bir bardak yağsız süt aynı miktarda %100 aspartam ile tatlandırılmış bir meşrubattan 6 kat daha fazla fenilalanin ve 13 kat daha fazla aspartik asit içerir, bir bardak domates suyu ise 6 kat daha fazla metanol içerir. Resmi onaydan önce ve sonra yapılan bilimsel çalışmaların çoğu bu komponentlerin güvenilirliği üzerinedir (1).

Aspartamın resmi onayından önce akut, subkronik ve uzun dönemde; toksisite, karsinogenesite, genetik ve reproduktif toksisite, teratojenesite değerlendirmesi için bir seri toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar aspartamın toksik, karsinogenik, mutajenik veya teratojenik olmadığını, üreme ve gelişme üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Diğer çalışmalar da santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, endokrin ve üreme sistemleri ve infant primatların postnatal gelişimine etkisi olmadığını göstermiştir (2). Bunların yanısıra insanlarda sağlıklı kişiler, bebekler, çocuklar, adolesanlar, fenilketonüri heterozigotları, obez kişiler ve diabetiklerde metabolizma ve tolerans çalışmaları yapılmıştır. Aspartamın güvenilirliğini destekleyen bu geniş veri tabanı dünya çapında resmi

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Genel Dahiliye Ünitesi Öğretim Görevlisi

kurumlar, uzman komiteleri tarafından değerlendirilmiş ve tatlandırıcı olarak kullanılmasının güvenilirliği kesinleşmiştir. Resmi onaydan sonraki yirmi yıl boyunca de aspartam dünya üzerinde yüz milyonlarca kişi tarafından güvenle kullanılmıştır (1) (Tablo 1).

Aspartamın piyasaya sürülmesinden sonra bazı bilimsel itirazlar gelmiş ve bu itirazlar hayvan ve insan deneyleriyle iyice incelenmiştir. Onaylan-

madan önce olduğu gibi bu itirazlar büyük oranda metabolik komponentlerinin aşırı yüksek dozlarda verilmesiyle oluşabilecek hipotetik toksisite üzerinde yoğunlaşmıştır ve aspartik asitin potansiyel nörotoksitesisi, fenilalaninin beyin fonksiyonlarına potansiyel etkileri ve metanol metaboliti formatın potansiyel toksisitesini içermiştir. Bu itirazlar aspartamın onaylanmasından önce dünya genelinde resmi kuruluşlar tarafından tatmin edici bir şekilde

**Tablo 1:** Aspartamla Tanımlayıcı Preklinik Toksikoloji Çalışmalarının Özeti

Çalışma Tipi	Spesifik Çalışmalar	Tür	Sonuç	Maksimum Doz (mg/kg)
Genetik toksikoloji	Dominant lethal mutation assay	Sıçan	Negatif	
	Host - mediated assay	Sıçan ve fare	Negatif	
	<i>In vivo</i> cytogenetics assay	Sıçan	Negatif	
	Ames test	Standart ırklar	Negatif	
Akut toksikoloji		Sıçan	Ölüm yok	5000
		Fare	Ölüm yok	5000
		Tavşan	Ölüm yok	5000
Subkronik çalışmalar	Çeşitli uzunlukta	Sıçan	Doz belirleme	
	Çeşitli uzunlukta	Fare	Doz belirleme	
	Çeşitli uzunlukta	Köpek	Doz belirleme	
Kronik toksikoloji ve karsinogenesis	2 yıl	Sıçan	Negatif	6000 – 8000
	2 yıl, <i>in utero</i> exposure	Sıçan	Negatif	4000
	2 yıl	Sıçan	Negatif	3000 – 1000
	(Aspartam:DKP:3:1) oranında	Fare	Negatif	4000
	2 yıl	Köpek	Negatif	4000
	2 yıl			
Üreme	İki jenerasyon	Sıçan	Negatif	3500 – 7000
	Üreme/fertilite (segment I)	Sıçan	Negatif	4100 – 4900
	Perinatal/postnatal (segment III)	Maymun	Negatif	4000 – 7000
	Postnatal (39 hafta)		Negatif	3000
Teratoloji	<i>In utero</i> (segment II)	Sıçan	Negatif	4100
	<i>In utero</i> (segment II)	Fare	Negatif	5700
	<i>In utero</i> (segment II)	Tavşan	Negatif	2400
	<i>In utero</i> (segment II)	Tavşan	Negatif	2000

**Kaynak:** Kotsonis and Hjelle (1996)

çözümlemiş olmasına rağmen onaylandıktan sonraki ek çalışmalarla da prelinik güvenlik paradigmaları tekrar gözden geçirilmiş; aspartam tüketiminin kabul edilebilir günlük tüketim düzeyine oranı, metabolizması, aspartat ve eksitotoksisite, fenilalanin ve nörokimya, metanol toksisitesi, aspartamla ilişkilendirilen diğer istenmeyen etkiler, duyarlı populasyonlarda kullanımı, ağırlık kontrolündeki etkileri incelenmiştir (3). Bu çalışmalarla elde edilen veriler daha önceki çalışmaların sonuçlarını daha da kesinleştirmiş ve aspartam güvenirliliği üzerine oluşan veri tabanını genişletmiştir.

#### **Aspartam tüketimi, kabul edilebilir günlük alım düzeyi ve metabolizma çalışmaları**

Aspartam kullanımı ABD, Kanada, Avrupa ülkeleri, Avustralya ve Brezilya'da değerlendirilmiştir. Son çalışmalarda Amerikan genel popülasyonunda ortalama günlük aspartam tüketimi %90 oranında aspartam kullanan grupta 3 mg/kg/gün; 2-5 yaş arası çocuklarda ise 2,5-5 mg/kg/gün bulunmuştur (3). Değişik ülkelerde metodoloji değiştiği için değerlendirmede fark görülmesine rağmen tüm çalışmalarda aspartam alımı tutarlı ve Amerikan toplumu için 50 mg/kg/gün, diğer ülkeler için 40 mg/kg/gün olan kabul edilebilir günlük tüketim düzeyinin oldukça altındadır. (3, 4)

Aspartam metabolizması üzerine 1 yaşındaki çocuklar, sağlıklı erişkinler, erişkin fenilketonüri heterozigotlar, fenilketonüri homozigotlar, monosodyum glutamata duyarlı kişilerde; akut bolus dozları tekrarlanan dozlar, yemeklerle doze etme, monosodyum glutamatla doze etme gibi çeşitli deneme paradigmaları kullanılarak yapılan çalışmalarda % 90'lık tüketim grubu tarafından alınan miktarın çok üzerindeki aspartam dozlarında bile aspartat, fenilalanin ve metanol konsantrasyonları güvenli sınırlarda kalmıştır (3).

#### **Aspartat, fenilalanin ve metanol üzerine tartışmalar**

Aspartamın özellikle monosodyum glutamat içeren gıdalarla birlikte alındığında aspartat ve glutamatın birleşik plazma konsantrasyonlarında yükselme olacağı, bunun da fokal beyin lezyonları yönünden risk oluşturabileceğine ilişkin ilk dönemlerde spekülasyonlar vardı. Neonatal farelerde fokal beyin lezyonları aşırı yüksek glutamat ve ya aspartat dozları ile oluşturulabilir; ancak insan-

lardaki birçok metabolizma çalışması bir insanın daima aspartam içeren ürünler tüketmesi, hatta bunu monosodyum glutamat ile birlikte alması halinde bile plazma aspartat veya glutamat veya aspartat+glutamat konsantrasyonlarını neonatal farelerdeki toksisite görülen konsantrasyonlara ulaştırabilmesinin olanaksız olduğunu göstermiştir (1).

Aspartamın fenilalanin komponentinin beyin fonksiyonlarını değiştirebileceği, sonuçta başağrısı, konvülsif nöbetler, davranış ve ruhsal durum değişiklikleri, kognitif fonksiyon değişiklikleri yapabileceği iddia edilmiştir. Aspartamın fenilalanin/büyük nötral aminoasit oranını arttırarak fenilalaninin beyne girişini selektif olarak arttıracığı, bu artışın tirozin ve triptofan girişini azaltacağı, bunun da beyin nörotransmitter konsantrasyonlarında bozukluklar ile sonuçlanabileceği söylenmiştir. Erişkin insan, bebek ve fenilketonüri heterozigotlarındaki birçok metabolizma çalışması aspartamın tipik tüketim düzeylerinden çok daha fazla verilmesinin (% 90 tüketim grubunun aldığıının 100 katı) güvenli plazma fenilalanin konsantrasyonları ile sonuçlandığını, beyin kimyasında herhangi bir etki oluşturmadığını ve nörotransmitterlerin santral salınımı ve reseptör kinetiklerine hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (1, 5).

Meyve, sebze, meyve suyu, şarap ve diğer alkollü içkiler içeren tipik bir diyet aspartam ile oluşturulan miktardan daha fazla metanol oluşturur. Kan metanol konsantrasyonlarında herhangi bir artış oluşturabilmek için en az 50 mg/kg aspartam ağız yolu ile alınmalıdır. Metanolün toksik metaboliti olan kan format konsantrasyonunda, 200 mg/kg bolus ve 75 mg/kg/gün uzun süreli aspartam dozlarında hiçbir artış olmamıştır. Bu aspartam dozları erişkin bir insanın %100 aspartamla tatlandırılmış 28 litre meşrubatı bolus olarak tüketmesine ve 6 ay boyunca günde 10 lt %100 aspartamla tatlandırılmış meşrubat tüketmesine eşdeğerdir. Başka bir deyişle bir insanın kan format konsantrasyonunu toksik düzeylere çıkarmak için gerekli aspartamı tüketebilmesi olanaksızdır (6) (Tablo 2).

#### **Yan etkileri üzerine tartışmalar**

**Başağrısı:** Birçok insan çalışmasında aspartam yüksek dozda ve uzun dönemde çalışılmış ve aspartam ile başağrısı birlikteliği saptanmamıştır. Bu birlikteliği ortaya atan birkaç yayın ise ya anekdo-

tal vaka bildirimleri veya hastane dışında yapıldığı için geçerli bir sonuca varmayı engelleyen istatistiksel veriler içeren çalışmalardır (3, 5) (Şekil 1).

**Tablo 2:** Anekdot Olarak Bildirilen Semptomlar

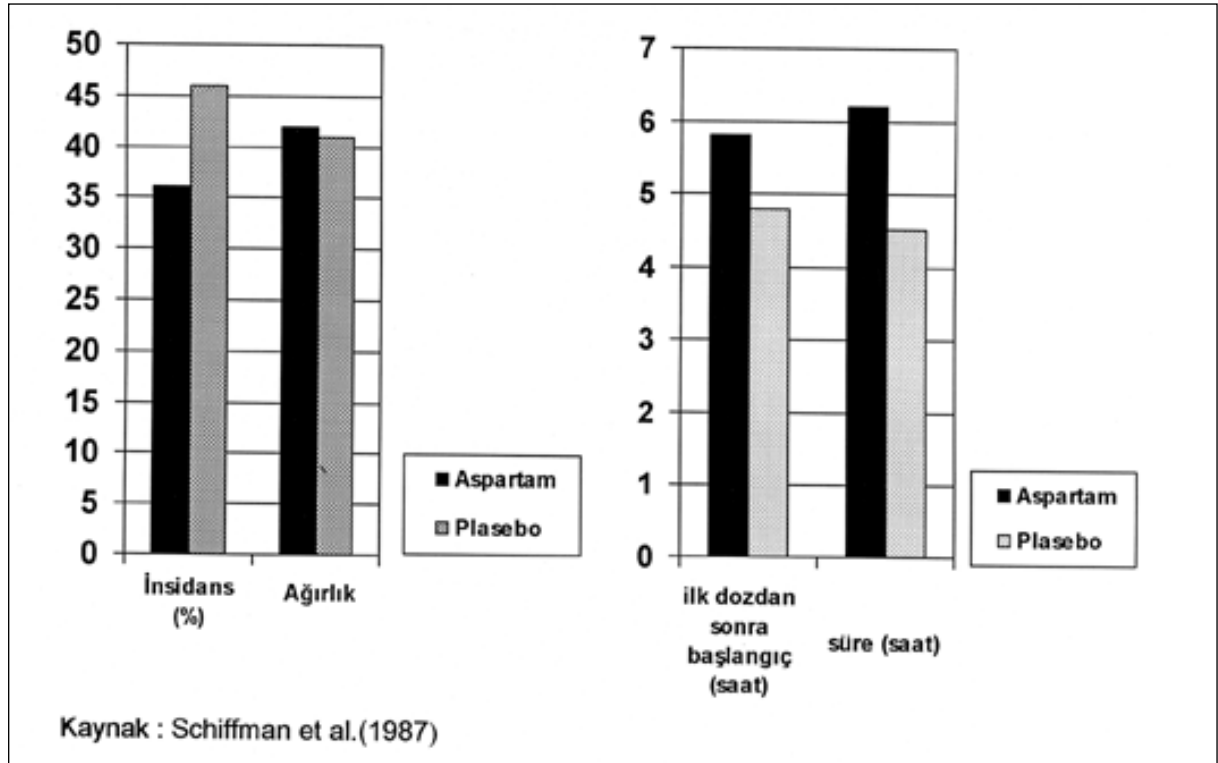
Bildirilen semptom	Yakınmaların Oranı (%)
Baş ağrısı	19.0
Baş dönmesi/denge	7.5
Ruhsal durumda değişiklik	6.7
Bulantı veya kusma	6.6
Karın ağrısı ve kramplar	4.7
Görme bozukluğu	3.7
İshal	3.4
Nöbet ve konvülsiyonlar	3.0
Hafıza kaybı	2.6
Yorgunluk,zayıflık	2.5
Diğer nörolojik	2.4
Döküntü	2.3
Uyku problemleri	2.1
Ürtiker	2.0
Kalp hızında değişiklik	1.9

Kaynak: FDA (1995)

**Konvülsif nöbetler ve EEG:** Aspartamın nöbetlerinden sorumlu olduğuna inanan kişilerle ve nöbet bozukluğu olan çocuklarla, sağlıklı erişkinlerle, fenilketonüri heterozigotlarıyla yapılan çalışmalar aspartamın klinik nöbetler ve EEG üzerine hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir. Kanıtlar aspartamın % 90'lık tüketim oranını büyük miktarda aşan dozlarda alındığı zaman bile bir prokonvülsan olmadığını ve EEG üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. (5)

**Davranış, ruhsal durum ve kognitif fonksiyon:** Sağlıklı erişkinler, fenilketonüri heterozigotu erişkinler, sağlıklı çocuklar, dikkat bozukluğu olan çocuklar, dikkat ve hiperaktivite bozukluğu ve şeker duyarlılığı olan çocuklar ile yapılan insan çalışmalarında davranış, kognitif performans ve ruhsal durumun değişik ölçüleri değerlendirilmiş ve aspartamın etkisi gözlenmemiştir (1, 5).

**Allerjik reaksiyonlar:** Kontrollü klinik çalışmalarda aspartam ve allerjik tipte reaksiyonların analizi yapılmış ve aspartamın bir allerjen olmadığı kesin olarak gösterilmiştir. Hayvan deneyleri ve



**Şekil 1:** Aspartama Eşlik Eden Baş ağrısı Bildiren 40 Vakada aspartamın Plasebo ile Kıyaslanmasından Sonra Ortalama Baş ağrısı İnsidansı (Yüzdesi), Ağırlığı İlk Dozdan Sonraki Başlangıç Zamanı ve Süresi

invitro deneyler aspartamın mast hücresi veya bazofiller üzerinde salgılatıcı etkisi olmadığını; bağ dokusu formasyonu ve adjuvan artrit gibi enfeksiyon parametreleri üzerine bir etkisi olmadığını kanıtlamıştır (3) (Şekil 2).

**Beyin tümörleri:** Aspartamın piyasaya verilmesinden sonra, ABD’de beyin tümörü insidansında belirgin artış olduğu yolunda US National Cancer Institute (NCI) verilerine dayandırılan iddialar ortaya atılmıştır. NCI tarafından bu iddiaların geçerli olmadığına karar verilmiş; ABD, Avrupa Birliği, İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda’daki resmi kurumlar da aynı karara varmış ve aspartam tüketimi ile beyin tümörleri arasında alaka olmadığı üzerine bilimsel bir konsensüs sağlanmıştır (1) (Şekil 3).

#### Aspartamın potansiyel olarak duyarlı popülasyonlarda kullanımı

Fenilketonüri heterozigotlarındaki çalışmalar, aspartamın %90 oranındaki tüketim düzeyinin çok üzerinde olan miktarlarında bile plazma fenilalanin konsantrasyonlarının güvenli olduğunu; bu kişilere 12 haftadan fazla yüksek dozda aspartam verildiğinde, kognitif fonksiyon ve EEG’de plaseboya kıyasla fark olmadığını göstermiştir.

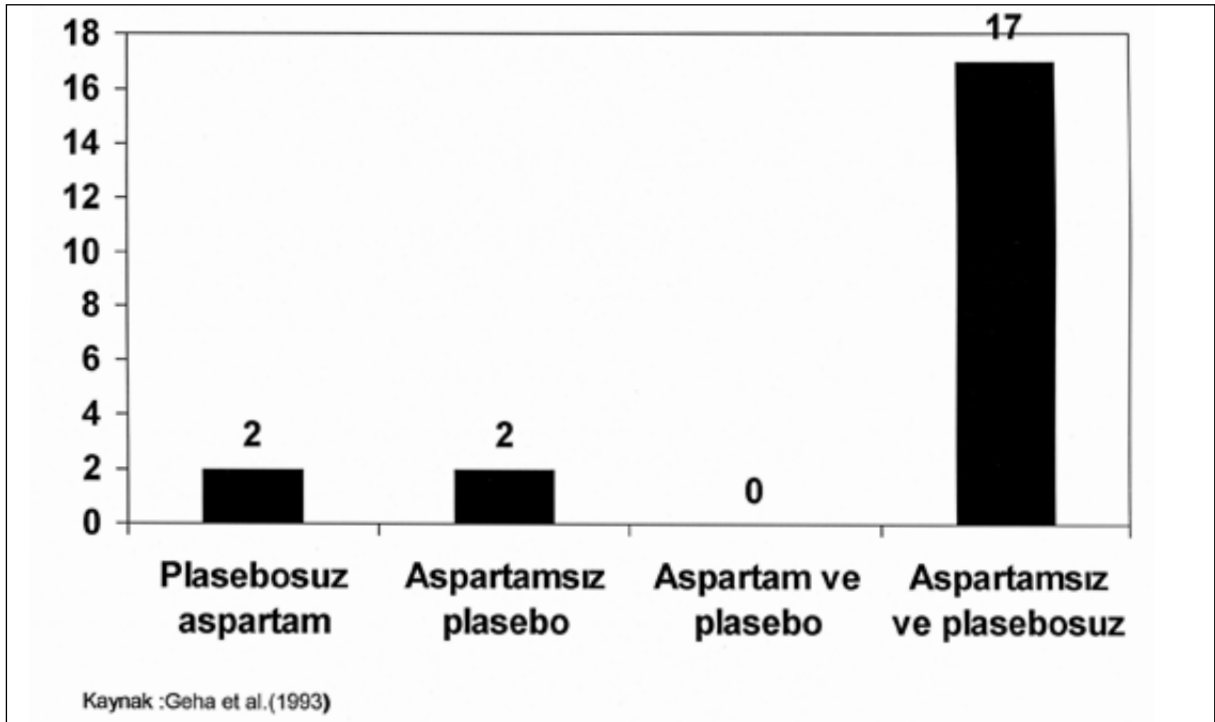
Parkinson hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı olan kişilerde de güvenli olduğu kanıtlanmıştır (1, 5).

#### Endokrin sistem ve aspartam

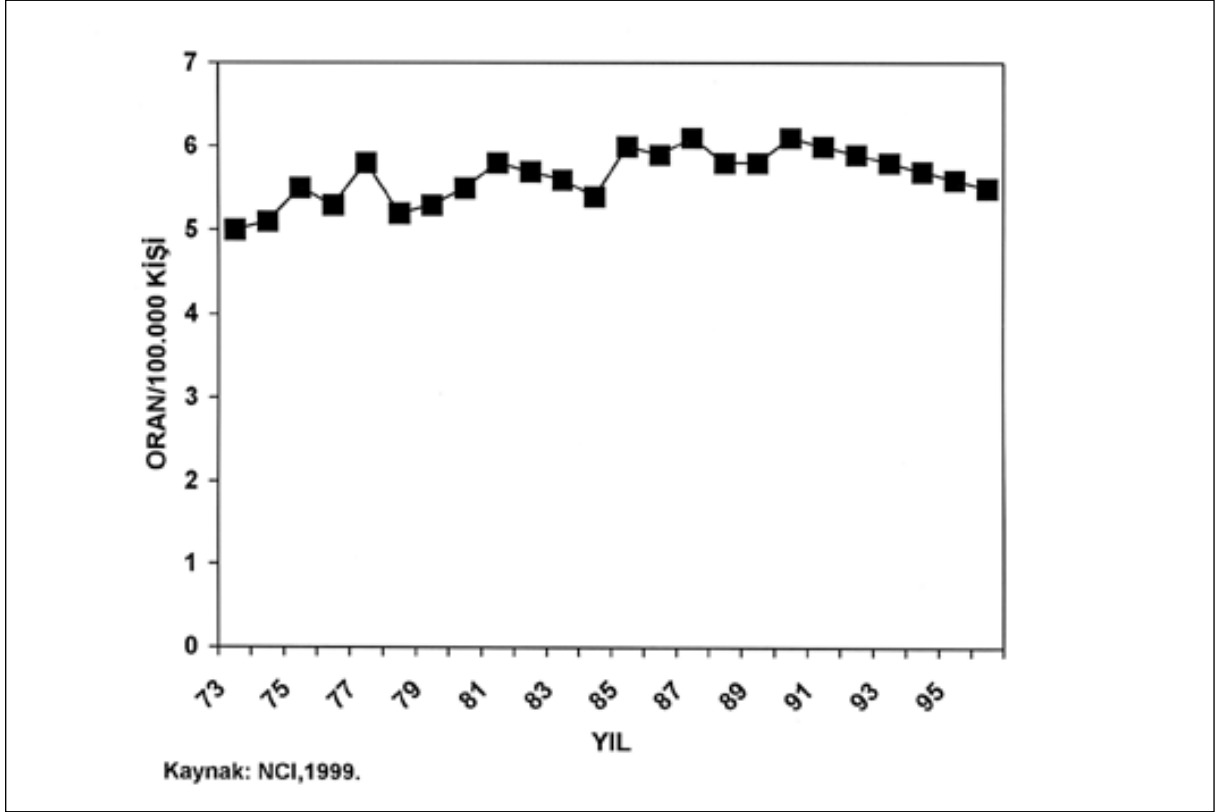
Sağlıklı kişiler ve diabetik kişilerde akut doz çalışmalarında glisemik cevap etkilenmemiştir (1, 4, 7). Diabetik kişilere 18 hafta boyunca aspartam verilince glikohemoglobin konsantrasyonları da dahil glisemik kontrol etkilenmemiştir. Aspartamın sefalik faz insülin salınımı üzerine de etkisinin olmadığı gösterilmiştir (3). Ayrıca prolaktin, growth hormon, kortizol üzerinde de aspartamın etkisiz olduğu kanıtlanmıştır (1)

#### Aspartamın iştah, gıda alımı ve ağırlık kontrolü üzerine etkisi:

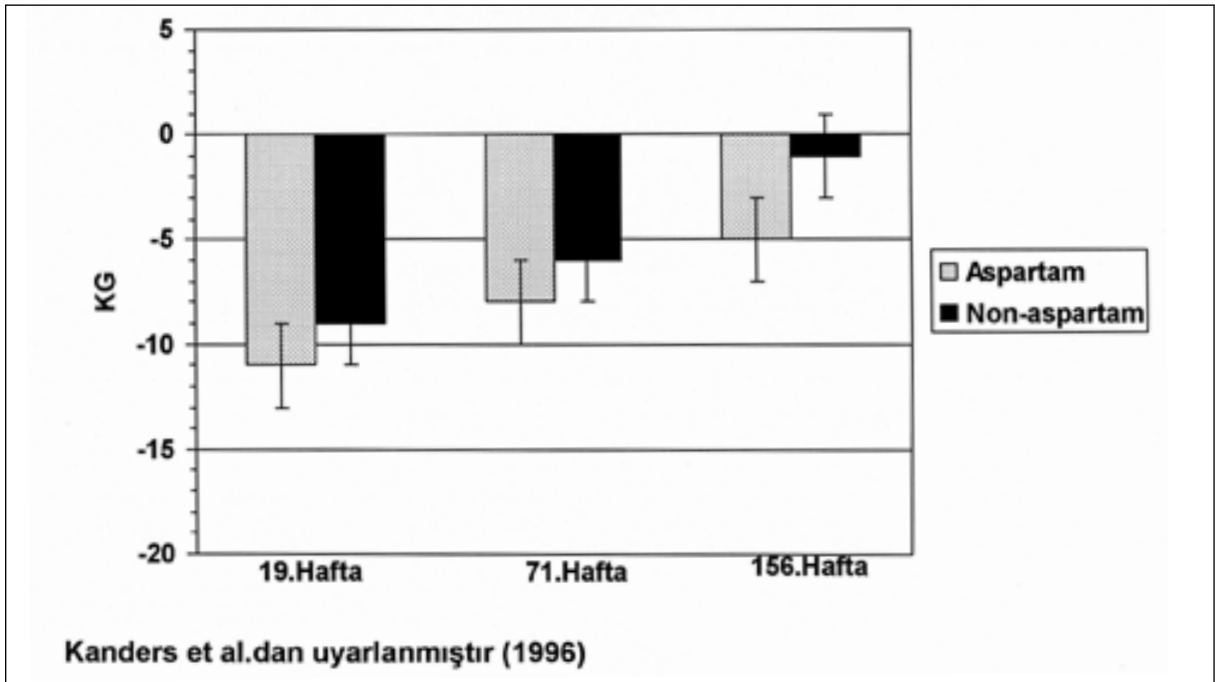
Yüksek yoğunluktaki aspartam gibi tatlandırıcılar, motive kişilerde diyetle kalori eklemeyen vücut ağırlığının kontrolünü kolaylaştırarak yiyecekler tatlılık ve lezzet katarlar. Diyet yapmayan normal ağırlıkta ve obez kişilerin metabolik gözetimleri üzerine yapılan araştırmalarda sukrozun aspartam ile replasmanından sonra inkomplet kalorik kompensasyon olması, aspartamın iştah ve gıda alımı üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.



Şekil 2: Aspartamın Plasebo İle kıyaslanmasından Sonra Allerjik Tepi Reaksiyon İnsidansı (P=1.00)



Şekil 3: Beyin ve Diğer SSS Tümör Oranları (NCI, 1999). Beyin Tümörü Oranındaki Artışlar 1981'de Aspartamın Pazarlanmasından Önce Başlamıştır.



Şekil 4: Aspartamlı ve Aspartamsız Tedavi Gruplarında 19., 71. ve 156. Haftalarda Vücut ağırlığında ortalama Değişiklikler

Prospektif bir zayıflama çalışmasında aspartamla tatlandırılmış yiyecek ve içecekleri içeren multidisipliner bir ağırlık kontrolü programı, ağırlık kaybını kolaylaştırmış, azalan vücut ağırlığının uzun süre idame ettirilmesine yardımcı olmuştur. Bu sonuçlar aspartamın egzersiz ve davranış modifikasyonunu da içeren multidisipliner bir zayıflama programına dahil edilmesinin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolüne yardım edebileceğini düşündürmektedir (8) (Şekil 4).

#### **Sonuç:**

Aspartamın resmi onayından önce yapılan toksisite, karsinogenesite, genetik ve reproduktif toksisite, teratojenesite değerlendirmeleri ile insanlarda sağlıklı kişiler, bebekler, çocuklar, adolesanlar,

fenilketonüri heterozigotları, obez kişiler ve diabetiklerde yapılan metabolizma ve tolerans çalışmaları, dünya çapında resmi kurumlar, uzman komiteleri tarafından değerlendirilmiş ve tatlandırıcı olarak kullanılmasının güvenilirliği kesinleşmiştir. Onaylandıktan sonraki ek çalışmalarla prelinik güvenlik paradigmaları tekrar gözden geçirilmiş; aspartam tüketiminin kabul edilebilir günlük tüketim düzeyine oranı, metabolizması, aspartat ve ek-sitotoksitesite, fenilalanin ve nörokimya, metanol toksitesitesi, aspartamla ilişkilendirilen diğer istenmeyen etkiler, duyarlı populasyonlarda kullanımı, ağırlık kontrolündeki etkileri incelenmiştir. Tüm bu çalışmalardan elde edilen veriler, aspartamın önerilen doz sınırları içinde kullanılması durumunda güvenilir bir tatlandırıcı olduğu gerçeğini desteklemektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Butchko HH, Stargel WW, Comer PC, Mayhew DA, et al. Aspartame: Review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: S1-S93
2. Fix L, Allen JL. Summary of the symposium establishing the safety of fat and macronutrient substitutes presented at the 33rd Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego, California, March 13-17, 1994. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 27:200-3
3. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame:Scientific evaluation in the postmarketing period. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 34:221-33
4. Garnier-Sagne I, Leblanc JC, Verger P: Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 745-49
5. Spiers PA, Sabaounjian L, Reiner A, Myers DK, et.al. Aspartame: Neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 531-37
6. Tephly TR. Comments on the purported generation of formaldehyde and adduct formation from the sweetener aspartame. *Life Sci* 1999; 65(13): 157-60
7. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: S50-S60
8. Blackburn GL, Kandors BS, Lavin PT, et.al. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2): 409-18