

PARABENLER; MASUM MU? SUÇLU MU?

Prof.Dr. Erdem Yeşilada

Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

25 Mayıs günü bir televizyon kanalından aradılar. Konu, haftabaşında Fransız Le Monde gazetesinde yer alan bir haberle ilgili görüş almak. “Parabenlerin sağlık için zararları ve muhtemelen kanserlere yol açması nedeniyle yasaklanması” isteniyor. Fakültemiz Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Güleğül Duman’ ile birlikte konuya ilişkin bilgilerimiz ve düşüncelerimizi aktardık.

Akşam haberlerinde bizimle birlikte bir iç hastalıkları uzmanı ve onkolog olan Doç.Dr. Mustafa Çetiner’in görüşlerine yer verilmişti. Ancak hekim arkadaşın “parabenlerin östrojenik etkisi” bulunduğu ile ilgili ifadesi ön plana çıkarılmıştı. Halbuki, parabenlerin bu etkisi son derece zayıf olduğundan, herhangi bir yanlış anlamaya yol açmamak için biz bahsetmemeyi tercih etmiştik.

Dünya gerçekten çok küçük! İki gün sonra Pazar günü bir bilimsel Danışma Kurulu toplantısında sayın Dr. Çetiner ile tanıştık. Kendisine “parabenlerin östrojenik etkisinin kaydadeğer olmadığını, dolayısıyla halkın yanlış değerlendirmesine yol açabileceğini” söyledim. Sayın Çetiner de, konuşmasında parabenlerin östrojenik etkisi bulunduğunu, ancak bu etkinin çok zayıf olduğunu ifade etmesine karşılık haberlerde bu kısmın yayınlanmadığını söyledi.

Nitekim Sağlık Bakanlığı da 28 Mayıs günü bir bildiri yayımlayarak parabenler ile ilgili bu iddiaların gerçeği yansıtmadığını beyan etmiştir.

Meslektaşlarımla konuya ilişkin halkımızdan gelebilecek sorulara daha aydınlatıcı bilgi aktarabilmesi bakımından parabenlerin güvenilirliği ile ilgili olarak Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ahmet Aydın’ tarafından hazırlanan bir bilgilendirme yazısını sizlere iletiyorum.

PARABENLERİN GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

Prof.Dr. Ahmet Aydın

Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD

Parabenler olarak adlandırılan kimyasal madde grubunu, p-hidroksibenzoik asit ve p-hidroksibenzoik asidin metil, etil, butil ve propil ile yaptığı esterler ile bunların sodyum tuzları oluşturmaktadır.

p-hidroksi benzoik asit, metil p-hidroksibenzoik asit, etil p-hidroksi benzoik asit, butil p-hidroksibenzoik asit, propil p-hidroksibenzoik asit ve bunların sodyum tuzları gıda maddelerinde, ilaçlarda ve kozmetik ürünlerde mikrop üremesini önlemek amacıyla koruyucu olarak kullanılmaktadırlar.

Parabenlerin insanlar için düşük toksisite potansiyeline sahip olması ve etkili bir antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermesi, ürünlerde koruyucu olarak kullanılan maddeler arasında en çok tercih edilmelerine neden olmuştur.

Bu maddelerin kullanımı 76/768/EEC numaralı Avrupa Birliği Kozmetik Direktifinde belirlenmiş ve bitmiş kozmetik ürünlerde koruyucu olarak tek bir tür paraben kullanılacaksa en çok %0.4, birkaç paraben karışım halinde kullanılacaksa %0.8'e kadar kullanılmasına izin verilmiştir. Farmasötik ürünlerde ise genellikle %0.25 konsantrasyona kadar kullanılmaktadır.

Parabenlerin güvenliliklerinin değerlendirilmesi için değişik zamanlarda Avrupa Birliğinin yetkili otoritelerince risk değerlendirmeleri yapılmıştır.

Avrupa Komisyonu Gıda Maddeleri Bilimsel Komitesinin (The Scientific Committee on Food (SCF), SCF 1994) 1994 yılı risk değerlendirmesi:

Komitenin 1994 yılında yapmış olduğu bu risk değerlendirmesinde, *in vitro* ve *in vivo* mutajenite testlerinde metil, propil ve butil parabenlerin genotoksisite göstermediği, butil parabenin farelerde kanser oluşturmadığı değerlendirilmiştir.

Sıçanlara %10 oranında etil paraben içeren diyetle yapılan üreme toksisitesi ve teratojenite araştırmalarında üreme performansı üzerine olumsuz bir etki görülmemiştir. Ancak kesin olarak ispatlanmasa da fötüs üzerinde bazı anomalilere yol açtığı ve bu nedenle teratojenite çalışmalarının yenilenmesine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Yapılan emilim, metabolizma ve eliminasyon çalışmalarında metil, etil ve propil parabenlerin iyi bir şekilde vücut tarafından emildiği, oldukça fazla miktarda (yaklaşık %99 oranında) ester bağının hidrolizi ile metabolize olduğu ve idrarla atıldığı bildirilmiştir.

Özellikle propil ve butil parabenle yapılan bazı özel çalışmalarda, sıçanların besinleri depoladıkları midelerinden önceki ön bölgede (insanlarda böyle bir anatomik yapı yoktur) hücre bölünmesinin artmış olduğu bildirilmiştir.

Bu değerlendirme sonucunda bilimsel komite metil, etil, propil parabenler ve bunların sodyum tuzları için 10 mg/kg'lık bir geçici günlük alım limiti (**ADI**) belirlemiştir. Geçici olmasının nedeni de yukarıda bahsedilen fötüs üzerindeki olası etkilerin ve sıçan mide ön bölmesindeki hücre çoğalmasını açıklayıcı ilave çalışmaların gerekmesidir.

Avrupa Gıda Güvenliği Resmi Otoritesinin (The European Food Safety Authority (EFSA)), 2004 yılı risk değerlendirmesi:

EFSA'nın 2004 yılında yapmış olduğu risk değerlendirmesinde, metil parabenle yapılan yeni çalışmalarda tavşanda günlük 300 mg/kg vücut ağırlığı dozunun ve kemiricilerde 550 mg/kg vücut ağırlığı dozunun gelişme toksisitesine (fötüs üzerinde herhangi bir toksisiteye) yol amadığı bildirilmiştir.

Sıçan n mide bölmesindeki hücre bölünmesinin artmasıyla ilgili olumsuz durumun da sadece belirtilen limitlerin üstünde görülebileceğini ve bu miktarlara da insanda ulaşılamayacağı değerlendirilmiştir.

Parabenlerin östrojenik aktivitesinin araştırıldığı fare ve sıçanlarda yapılan *in vivo* alışmalarda metil, etil ve propil parabenin böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık butil ve izobutil parabenin östrojenik aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Metil ve etil parabenin geçen erkek sıçanlarda günlük 1000 mg/kg dozda uygulanmasıyla cinsiyet hormonlarına ve üreme organlarına bir etkisi olmamıştır. Buna karşılık propil paraben, sperm yapımını bozmuş, testosteron düzeyini düşürmüş ve sperm sayısını azaltmıştır.

Sonuç olarak EFSA bu değerlendirmesinde metil ve etil paraben için belirlenen 10 mg/kg'lık ADI değerinin uygun olduğunu, ancak propil paraben için bu değerin uygun olmadığını bildirmiştir.

Avrupa Komisyonu Tketic rnleri Bilimsel Komitesinin (EC SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS (SCCP)) 2005 yılı risk değerlendirmesi:

Bilimsel komite, 2005 yılında yapmış olduğu risk değerlendirmesinde sıçanlar, köpekler ve fareler üzerinde yapılmış akut, subakut ve kronik toksisite çalışmalarına göre parabenlerin toksik, karsinojenik, genotoksik ve teratojenik olmadığı değerlendirilmiş ve tüm esterler için ADI değerinin 10 mg/kg olduğu kabul edilmiştir.

Bu değerlendirmede parabenlerin dokularda birikmediği ve ester bağının kırıılarak yoğun bir biçimde metabolize olduğu değerlendirilmiştir.

Parabenlerin östrojenik aktivitesi ile ilgili yapılan *in vitro* alışmalar sonucunda parabenlerin östrojen reseptörlerine bağlandığı ve bu reseptörle kontrol edilen genleri aktive ettiği bildirilmiştir. Östrojenik aktivitenin ester yan zincirinin büyüklüğü ile paralel olarak arttığı bildirilmiştir. En düşük aktivite metil en yüksek aktivite ise izobutil parabende grlmştir. Ancak tüm paraben türlerinde de bu aktivite doğal östrojen olan 17β-estradiolün aktivitesinin 1.000 ila 1.000.000 katı kadar daha düşük olduğu bildirilmiştir. Metabolitleri olan p-hidroksibenzoik asitte ise bir östrojenik aktivite görülmemiştir.

Östrojenik aktivite ile ilgili kemiricilerde yapılan *in vivo* alışmalarda da östrojenik aktivite görülmüş, ancak yine 17β-estradiolün aktivitesinden çok düşük olarak bulunmuştur. Ancak metabolit olan p-hidroksibenzoik asitle ilgili *in vivo* sonuçlar çelişkili bulunmuş, bir çalışma

östrojenik aktivitesi yok, diğer bir çalışma ise 17 β -estradiolün aktivitesinin 1.000 katı kadar düşük düzeyde bir aktivite bildirmiştir.

Erkek üreme sistemine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara göre butil parabenin günlük 10 mg/kg dozunda uygulandığı Wistar sıçanlarda erkek üreme sistemine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Erkek üreme sistemine olan toksik etkiler, anne karnında değişik dozlarda parabenlere maruz bırakılan erkek sıçanlarda da görülmüştür.

Propil parabenle Wistar sıçanlarda yapılan çalışmalarda da günlük 100 mg/kg dozun butil parabene benzer şekilde erkek üreme sistemini etkilediği bildirilmiştir.

Metil ve etil parabenle yapılan çalışmalarda ise günlük 1.000 mg/kg dozlarda erkek üreme sistemine olumsuz bir etki görülmemiştir.

Butil paraben ile yapılan başka bir çalışmada sıçanlarda günlük 1.000 mg/kg dozlarda herhangi bir gelişme toksisitesi bulgusuna rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak bu değerlendirme ile metil ve etil paraben için belirlenen 10 mg/kg'lık ADI değerinin uygun olduğu ve belirlenen limitlerde kullanıldığında herhangi bir riskin söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Propil parabenle yapılan çalışmalarla erkek üreme sistemine etkisi ile ilgili elde edilen yeni bilgilerden sonra net olarak bir ADI değerinin belirlenemeyeceği değerlendirilmiştir. Bununla birlikte butil paraben için bildirilen 2 mg/kg lık bir ADI değerinin en azından propil paraben için de uygulanabileceği bildirilmiştir. Gelişme toksisitesi çalışmaları sonucunda butil parabenin güçlü bir östrojenik aktivitesi olmadığı değerlendirilmiştir. Bütün bu sonuçlarla endüstrinin propil ve butil parabenle ilgili çalışmalara devam etmesinin gerektiği sonucuna varılmıştır.

Komitenin 2006 ve 2008 yılı risk değerlendirmesinde de yukarıdaki bilgilerle ilgili bir değişikliğin olmadığı ve propil ve butil paraben için kesin bir ADI değerinin belirlenemediği bildirilmiştir.

Parabenlerin kullanımı ile **meme kanseri arasındaki ilişkinin** değerlendirildiği Avrupa Komisyonu Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesinin (EC SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS (SCCP)) 2005 yılı risk değerlendirmesinde o zamanki mevcut bilgiler ışığında paraben kullanımı ile meme kanseri arasında bir ilişkiyi ortaya koyacak herhangi bir bulgu elde edilememiştir. Halen de bu ilişkiyi ortaya koyacak bir veriye de rastlanılmamıştır.

Koruyucu maddelerle ilgili olarak **Avrupa İlaç Ajansının (European Medicines Agency)** 31 Mayıs 2010 tarihinde yapmış olduğu değerlendirmede metil ve etil parabenler için 10 mg/kg lık günlük alınmasına izin verilen miktarın güvenli kullanım için uygun olduğu, ancak propil paraben ile ilgili olarak hayvan çalışmalarında elde edilen gelişme üzerindeki olumsuz etkiler

ve erkek üreme sistemi üzerindeki istenmeyen etkiler nedeniyle yenidoğan, bebek ve çok küçük çocuklarda kullanılan ilaç formülasyonlarında propil parabenin kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak tüm bu değerlendirmeler dikkate alındığında üstün koruyucu özellikleri nedeniyle parabenlerden vazgeçmenin mümkün olamayacağı, etil ve metil parabenlerin günümüz verileri doğrultusunda belirtilen limitler dahilinde kullanılmasının bir sorun teşkil etmeyeceği, ancak propil paraben ve diğer parabenlerin kullanımında özellikle yenidoğan, bebek ve çok küçük çocuklarda kullanılan ilaç formülasyonlarında kullanılmaması ile ilgili insiyatif geliştirmenin uygun olacağı, paraben kullanımı ile meme kanseri gelişimi arasında bir ilişkinin olmadığı söylenebilir.

Kaynaklar:

1. EC The Scientific Committee for Food (SCF), Reports of the Scientific Committee for Food, Opinion on p-hydroxybenzoic acid alkyl esters and their sodium salts expressed on 25 February 1994
2. The European Food Safety Authority (EFSA), Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E214-219), Question number EFAS-Q-2004-063. adopted on 13 July 2004, The EFSA Journal 83, 1-26 (2004).
3. EC The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), Extended Opinion on the Safety Evaluation of Parabens, Adopted by the SCCP by written procedure on 28 January 2005.
4. EC Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), Extended Opinion on Parabens, Underarm cosmetics and breast cancer, Adopted by the SCCP by written procedure on 28 January 2005.
5. EC Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), Opinion on Parabens COLIPA N° P82, Adopted by the SCCP during the 9th plenary meeting of 10 October 2006.
6. Piotr Kozarewicz, PRESERVATIVES Are they safe? European Medicines Agency, 31 May 2010.
7. Martindale, The Complete Drug Reference, 36th Edition, Pharmaceutical Press 2009.