

# Gıda Katkı Maddeleri ve Reaksiyonları

Şükran TUNALI\*, Hayriye SARICAOĞLU\*\*

\* Prof.Dr., Uludağ ÜTF. Dermatoloji ABD,

\*\* Yard.Doç.Dr., Uludağ ÜTF. Dermatoloji ABD, BURSA

Çeşitli yiyeceklerin bazı kimselerde normal reaksiyona sebep olduğu Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Bu konuda önemli kanıtlar verecek somut çalışmalar ise ancak son yüzyılda yapılagelmiştir. Örneğin Praustnitz ve Küstner balık allerjisinin pasif olarak nakledileceğini 1920'li yıllarda göstermişlerdir (1'den naklen) Diğer taraftan son zamanlarda hızla gelişen gıda teknolojisi ile birlikte, gıda katkı maddelerinin (GKM) kullanılması bilinen gıda reaksiyonlarına yeni boyutlar kazandırmıştır. Öyle ki, GKM'e karşı gelişen reaksiyonlar, IgE aracılı gerçek gıda hipersensitivitesinden daha fazla görülmekte olup, en sık karıştığı durumlar arasında yer alır (1-3). Bunun bir sebebi GKM'nin gıdalara bağlı immünolojik ve non-immunolojik bütün reaksiyon tiplerine yol açmasıdır. Bu bakımdan gıdalarla ilgili terminolojinin özetlenmesi uygun olacaktır (Tablo 1)

(6).

GKM ifadesiyle; koruyucular, stabilize ediciler, yumuşatıcılar, kıvam vericiler, renk-koku ve tatlandırıcılar, antioksidanlar ile protein-vitamin-mineral ve enzimler akla gelmektedir (5-7). Bunlar sadece gıdaların tüketime hazırlanma aşamasında ilave edilen maddelerdir. Günümüzde 20.000'e yakın GKM'nin kullanılmakta olduğu düşünüldüğünde bu konunun ciddi bir sorun olduğu yadsınamaz (6). Besinlerin yetiştirilmesi sırasında ise; büyüme hormonları, gübre, pestisid artıkları, mikrobiyolojik kontaminasyon ve hatta radyasyon, vücuda zararlı diğer besin ek maddelerini oluşturmaktadır (8,9).

Hasta gruplarında GKM'e karşı gelişen reaksiyonların prevalansı %0.03-%0.23 olarak tahmin edilmektedir (10,11). Atopik çocuklarda ise bu oran daha yüksektir. Fuglsang ve arkadaşları (5) astım, atopik dermatit, allerjik rinit veya ürtikerli çocuklarda GKM intoleransının %2'ye yakın olduğunu bildirmektedirler. Diğer taraftan Kemp ve arkadaşları (12) 266 anafaksi hasta-

sının 89'unda (%34) GKM'nin sebep olduğunumuşlardır. Yine GKM son zamanlarda, akut ve ürtikeri de provake eden önemli bir faktör olarak edilmektedir (13,14). Astım hastalarında da s başta olmak üzere GKM'nin önemi vurgulanmıştır(6).

Giderek sayıları artan bir biçimde hayatımızı; GKM içinde en fazla kullanılanları ile bunlardaki reaksiyona en çok sebep olanları Tablo 2 ve 3'de maktadır(6).

Çeşitli reaksiyonlara en çok sebep olan ( şöyle özetlersek;

BOYALAR (FD&C= Food dye and color)

a) Azo boyaları

-Öteden beri en çok kullanılan azo boyası zindir (sarı no: 5).

-Kırmızı no: 4

-Gün batımı sarısı (sarı no: 6)

-İngiltere'de kullanılırken karsinojen olduğundan amaranth (kırmızı no: 5)

b) Azo boyası dışı renklendiriciler

-Parlak mavi (blue no: 1)

-Erythrosine (kırmızı no: 3)

-indigotin (mavi no: 2)

Bütün boyalar aromatik halka içerirler ve katranı derivesidirler (6).

Benzoatlar ve parabenler: 1500 yılından itibaren sık kullanılan GKM olarak bilinen benzoik asit \ yum benzoat, gıdalara antimikotik ve antibakteriyel için ilave edilirler (6,14). Parabenler ise benzen esterleri olup, daha çok kozmetik sanayiinde kullanılırlar(6).

Azo boyaları ve benzoatlar kronik ürtikerin jioödeme en sık sebep olan katkı maddeleridir ( Aspirin, tatrazin başta olmak üzere diğer azo t ve benzoatlarla çapraz reaksiyon verir (17); denle GKM reaksiyonu düşünülen durumlarda a de hatırlanması gereklidir. Azo boyaları ve benzen içeren gıdalar Tablo 4'de sunulmaktadır (14,18).

Geliş Tarihi: 17.5.1996

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Şükran TUNALI  
Uludağ ÜTF. Dermatoloji ABD,  
16059 Görükle-BURSA

BHA ve BHT: Hayvansal yağ asitleri için antioksidan olarak kullanılırlar. BHT'nin antikanser, yaşlanmayı önleyici ve antihpes viral etkileri olduğu da söylenmektedir. Şiddetli GIS ve nörolojik toksisitesi vardır. Tabloda yer almayan başka bir antioksidan da propyl galate'dir (6,14).

Nitrit ve Nitratlar: Koruyucu olarak kullanılmakla birlikte renk ve koku da verirler. Et ürünlerine ilave edilmektedirler.

MSG: En çok et ve tavuk ürünlerinde koku verici olarak, uzak doğuda kullanılıyor. Ayrıca çeşitli düşük kalorili diyet ürünleri ve et suyu tabletlerinde bulunur. MSG'a bağlı olarak, ilk kez 1968'de tanımlanan Çin Lokantası Sendromu gelişir. MSG boş mideden hızla emildiği için, saatler içinde yerleşen bu tablo; başağnsı, sırt ve boyunda yanma hissi, göğüste sıkışma hissi, bulantı ve terleme ile karakterizedir (6'dan). MSG'nin ayrıca reküren anjionörotik ödeme yol açtığı da bildirilmiştir (19).

Sülfidler: Bu başlıkta anılan sülfür dioksit ve çeşitli inorganik sülfidler, yiyecek, içecek ve ilaçlara koruyucu olarak ilave edilmektedirler(6). GKM olarak ilk kez 1664 yılında kullanılmaya başlanmıştır (20). Meyve ve sebzelerde mikroorganizmaların yol açtığı bazı enzimatik olayları inhibe ederek, oluşacak renk değişikliğini ve bozulmayı önlerler (6,18,20). Meyve suları ve soyulmuş patatesi saklarken de enzimatik olmayan renk koyulaşmasını önlemek için kullanılırlar. Ayrıca fermentasyon sırasında istenmeyen mikroorganizmaları selektif olarak inhibe eder. Sülfidler bu amaçlarla birçok hazır gıdanın yapısında bulunur (Tablo 5) (6,18,21).

FDA gıdalarda katkı maddesi olarak bulunan sülfidit içeriğinin 10 ppm ve daha fazla olması halinde ambalaja reaksiyon verirler. 10 ppm altında ise herhangi bir reaksiyona sebep olmadığı bildirilmektedir (6,20).

Sülfidit duyarlılığı özellikle astmatik kadınlarda problem teşkil eder; çocuklarda daha az iken, astmatik olmayanlarda oldukça nadirdir. Dermatolojik, solunum sistemi, gastrointestinal sistem belirtileri ve bulguları olur. Şiddetli nonspesifik belirtiler azdır. Astmatik kişilerde, bronkokonstrüksiyon en sık görülen duyarlılık biçimidir (18, 20).

Sülfidit duyarlılığının mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (6, 18, 20, 21). Astmatik kişilerde düşük konsantrasyonlarda kükürt inhalasyonu ile bronkospazm gelişmesinin solunum yollarında pH değişikliğine bağlı olduğu düşünülmüyor. Ancak duyarlı kişilerde bile her karşılaşmada bronkospazm olmayabilir. Bronkospazm daha çok kükürtün inhalasyonla olması sonucudur (6). Oral alındığında mideden geri dönüşle sülfür dioksit (SO<sub>2</sub>) inhale edildiği düşünülmektedir (20). Başka bir teori, SO<sub>2</sub>'in kolinerjik refleksi uyatarak bronkokonstrüksiyon yapmasıdır. IgE aracılı veya 4. tipte hipersensitiviteden de söz edilmektedir (6, 21, 22). Diğer taraftan Schvvaiz (23) sülfidit reaksiyonlarının immünolojik olmadığını, çünkü akut reaksiyonlar sırasında IgE, to-

Tablo 1. Gıda reaksiyonları ile ilgili terimler

Terim	Tanım
-Bir gıdaya karşı islenmeyen reaksiyon	-Ağız yoluyla alınan bir gıda ya da gıda katkı maddesinin sebep olduğuna inanılan, klinik olarak anormal cevap
-Gıda hipersensitivitesi (allerji)	-Bir gıda ya da gıda katkı maddesinin ağız yoluyla alınımı sonucu oluşan immünolojik reaksiyon
-Gıdaanatlaksisi	-Gıda ya da gıda katkı maddelerine karşı, IgE'yi ve kimyasal mediyatörlerin salınımını içeren klasik allerjik reaksiyon
-Gıda idiyosenkrazisi	-Bir gıda ya da gıda katkı maddesine karşı kantitatif olarak anormal cevap; bu cevap, etkenin fizyolojik ve farmakolojik etkisinden farklıdır ve bir hipersensitivite reaksiyonuna benzer, fakat immünolojik mekanizmaları içermez; genetik olarak yatkın olabilen şahıslardaki reaksiyonları içerir: anafaksi benzeri reaksiyon "anafaktoid" olarak adlandırılabilir.
-Gıdaintoleransı	-Oral yolla alınan bir gıda ya da gıda katkı maddesine karşı anormal fizyolojik cevabı olan genel terim olup, immünolojik naturede olmadığına inanılır. Bu grup, gıda ya da gıda katkı maddelerine karşı idiyosenkrazik, farmakolojik, metabolik ya da toksik cevapları içerebilir.
-Gıda toksisitesi (Gıda zehirlenmesi)	-Bir gıda ya da gıda katkı maddesinin, immün mekanizmalarla ilgisiz şekilde konak üzerindeki direkt etkisine bağlı olarak oluşan istenmeyen reaksiyon; kimyasal mediyatörlerin nonimmün mekanizmalarla salınımı; toksinler, ya gıdanın kendisinden ya da mikroorganizmalardan salgılanırlar; anafaksi benzeri reaksiyon "anafaktoid" olarak adlandırılabilir.
-Bir gıdaya karşı anafaktoid reaksiyon	-Bir gıda ya da gıda katkı maddesine karşı, nonimmün mekanizmalarla kimyasal mediyatörlerin salınımı sonucu oluşan anafaksi benzeri reaksiyon.
-Farmakolojik gıda reaksiyonu	-Bir gıda ya da katkı maddesinin, doğal derivelerinin ya da eklenen kimyasal maddelerin ilaç benzeri veya farmakolojik etkisi sonucu oluşan istenmeyen reaksiyon.
-Metabolik gıda reaksiyonu	-Bir gıda ya da katkı maddesinin, konağın metabolizması üzerindeki etkisi sonucu oluşan istenmeyen reaksiyon.

tal eosinofil, histamin düzeylerinin normal olduğunu belirtmektedir, Allergologların çoğu da bu düşüncededir.

Tablo 2. En sık kullanılan gıda katkı maddeleri

1. Antioksidanlar:	-Butile Hidroksianizol (BHA) -Butile Hidroksitoluen (BHT)
2. Bitki hulasası çözücülere:	-Dichloromethane (methylene chloride) -Trichloroethylene (TCE)
3. Tatlandırıcılar:	-Trans-anethole -Benzil asetat -(-)-carvone ve (+) carvone
4 Gıda boyalan:	-Etilmetifenolglisidat -Tartrazin -Erythrosine -Indigo
5. Koruyucu maddeler:	-Benzoatlar -Sülfidler
ö. Tatlandırıcı ajanlar:	-Aspartam -Hidrojenize glukoz sol. -Sakarın
7. Kıvam verir 'er:	-Etil selluloz -Karaya zamkı -Kitre
8. Çeşitli gıda katkı maddeleri:	-Amonyum lcsfat -insolubl. polivinilprolidon veya polivinil poliprolidon (PVPP) -Polivinil olidon (PVP)-Polvidon -Potasyum Bromat -L-(+) tartarik asit, amonyum, kalsiyum ve magnezyum tuzlan

Tablo 3. En sık reaksiyona sebep olan GKM

1. Boyalar
2. Parabenler-Benzoatlar
3. Butile hidroksianizol (BHA)
4. Butile hidroksitoluen (BHT)
5. Nitratlar
6. Nitritler
7. Monosodyum glutamat (MSG)
8. Sülfidler

Jacobsen ve ark. (24) sültüt duyarlı astmatik kişilerde sültit oksidaz eksikliği olduğunu ve bu kişilere sülfid vermeden önce 1-5 mg Vit B12 verilirse bunun önlenmesini ileri sürmektedirler.

Astmatik hastaların % 3-5'i sülfid duyarlı bulunmuştur. Tartrazin ile diğer azo boya ve non-azo boya astımda daha az etkilidir. Diğer katkı maddelerinin ise astımda etkileri pek gösterilmemiştir (6). Sülfidler ayrıca ürtiker, anaflaksi psödoallerjenik tablolar ve kontakt dermatite de yol açabilirler.

Tablo 1'de görüldüğü gibi GKM hem immünolojik hem de non-immunolojik gıda reaksiyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca GKM'e bağlı fototoksik reaksiyonlar bildirilmekte ise de bu konuda daha

ileri gözlem ve çalışma gerekmektedir (25). Hangi mekanizma ile olursa olsun GKM ile provake olan ürtiker ve astım bronşiale özellikle üzerinde durulması gereken konulardır (12,13,15).

ilk kez 1959 yılında Lockey (6'dan naklen) tartrazine bağlı olarak gelişen 3 ürtiker olgusu sunmuştur. Bundan sonra GKM'e karşı gelişen ürtiker-anjibödem vakaları bildirilmişse de insidansı tam olarak bilinmemektedir (6,12). Ancak Kemp ve ark (12) bildirdilerinde 266 anaflaksi olgusunun 89'unda (%34) GKM'ni suçlamaktadırlar. Kronik ürtikerde GKM'nin rolü giderek arttığı için kronik ürtiker sebebi araştırılırken; aspirin ve diğer şüphelenilen ilaçları kesmek ve bazı sistemik hastalıkları araştırmak için gerekli tetkikler yapmak yanında, yiyecek ve içeceklerdeki GKM'ni düşünmek yerinde olacaktır. Burada izlenecek en iyi yol 4 hafta süre ile bu maddeleri içeren gıdalardan yoksun diyet vermektir (6,14). Bu bakımdan önerilecek eliminasyon diyeti şunları içermelidir: Yapay mayasız ekme, un, pirinç, hububat, şeker, patates, tereyağı, margarin (düşük kalorili diyet yağı olmayacak) yumurta, süt, krema, et, tavuk,

Tablo 4. Azo boyalan ve benzoatları sıklıkla içeren gıdalar

- |   |   |
|---|---|
| <p>A. Tatlı ve benzerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Çiklet</li> <li>-Karamela</li> <li>-Koruyucular</li> <li>-Meyve şekeri</li> <li>-Keklik özümü</li> <li>-Çikolata</li> <li>-Meşrubatlar</li> <li>-Elma şarabı</li> <li>-Meyva suları</li> <li>-Limonata</li> <li>-Jöleler</li> <li>-Reçel</li> <li>-Marmelat</li> <li>-Meyve</li> <li>-Jelatinler</li> <li>-Meyve sosları</li> <li>-Meyvalı yoğurt</li> <li>-Dondurma</li> <li>-Tartlar</li> <li>-Vanilyalı, kremalı ve çikolatalı puding</li> <li>-Krem karamel</li> <li>-Yumurtalı yiyecekler</li> </ul> | <p>B. Pişmiş yiyecekler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kızartmalar (sade ekme hariç)</li> <li>-Kraker</li> <li>-Peynirli hamur işleri</li> <li>-Cipsler</li> <li>-Kek ve bisküviler</li> <li>-Gözleme</li> <li>-Makarna ve spagetti</li> </ul> <p>C. Soslar ve benzerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Krem peynir</li> <li>-Düşük kalorili margarinler</li> <li>-Mayonez</li> <li>-Salata sosları</li> <li>-Ketçap</li> <li>-Hardal</li> <li>-Cin</li> <li>-Hardal sosu</li> <li>-Biberli, balıklı, soğanlı, domatesli ve kremalı soslar</li> </ul> <p>D. Diğerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Şalgam</li> <li>-Püreler</li> <li>-Hazır ve konserve çorbalar</li> <li>-Konserve ve dondurularak saklanan yiyecekler</li> <li>-Hamsi</li> <li>-Ringa</li> <li>-Sardalya</li> <li>-Balık yumurtası</li> <li>-Havyar</li> <li>-Kabuklu deniz hayvanları</li> <li>-Balık</li> </ul> |
|---|---|

Tablo 5. Sülfite içeren gıdalar

<b>Yüksek miktarda</b>
Kuru meyveler
Limonata, likör
Şarap
Melas
Lahana suyu
Üzüm suyu
<b>Orta miktarda</b>
Cips patates
Sirke
Soslar
Meyve sosu
Kiraz likörü
Pektin
Karides (taze)
Lahana
Biber turşusu
Turşular
Sucuk, sosis
Na metabisülfat içeren un
<b>Az miktarda</b>
Mısır lapası
Dondurulmuş patates
Elma şurubu
Reçel ve jöleler
Taze mantar
Malt sirkesi
Kurutulmuş morina
Konserve patates
Bira
Kuru meyveler
Kuru hazır çorba
Alkolsüz içecekler
Poşet çay
Pizza dondurulmuş
Jelatin
Taze salatalar
Hindistan cevizi
Krater
Bisküvi
Kuru üzüm

Tablo 6. Provakasyon testlerinde kullanılan gıda katkı maddeleri

	Miktar
Tartrazin	50 mg
Sülfidler	200 mg
Monosodyum glutamat (MSG)	5 gr
Aspartam	150 mg
Parabenler	100 mg
Butil hidroksianizol (BHA)	100 mg
Butil hidroksitoluen (BHT)	100 mg

hindi, balık, marul, maydanoz, mantar. Bu diyetle şikayetler azalınca teşhise bir basamak daha ya-

laşmak için provakasyon testleri yapılır (14). Eliminasyon diyeti ile ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak Ros ve ark (17) kronik ürtikerli hastaların %24'ünde GKM eliminasyon diyeti ile tam düzelme, %57'sinde ise belirgin iyileşme gözlemlediklerini bildirmektedirler.

Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (26). Ancak eliminasyon diyeti bırakılır bırakılmaz şikayetler yeniden başlamaktadır (17).

Oral provakasyon testleri için, hastalık ile ilgili muhtemel GKM'ni içeren test kitleleri vardır, iki haftalık eliminasyon diyetini takiben (fayda gören hastada) Tablo 6'da görülen maddeler tek tek veya belli protokol dahilinde birlikte, maksimum doza kadar verilerek uyarı yapılmaktadır (6,14). Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 38 kronik ürtiker hastasının 3'ünde (%8) provakasyon testinde Tartrazin duyarlılığı saptanmış, aynı hastalarda aspirin hassasiyeti de bulunmuştur (27). Aspirinin diğer azo boyaları ve benzoatlarla da çapraz reaksiyon verdiği bildirilmektedir (17).

GKM reaksiyonu tanısı koymada diğer yöntem deri testleridir. Prick test, serateh test veya intradermal test, yama testi yapılabilir (28).

Kronik ürtiker ve anjioödem en sık sebep olan GKM azo boyaları ve benzoatlardır (14-16). Antioksidanlar (BHA, BHT) ve MSG'de provake edebilir. Tadılandırıcılarda bulunan aspartam ile ilişkili tek tük ürtiker vakası bildirilmiştir (19,29). Nitrat ve nitritlerin de ürtiker, anjioödem veya anafaksi ile pek ilişkileri yoktur. Bildirilen sülfite ürtikeri vakaları, genellikle restoranda yemek yemeyi takiben gelişen ürtiker-anafaksi-anjioödem tabloları arz etmektedirler (6). Ayrıca vazovagal reaksiyolara benzeyen belirtiler ile karşımıza çıkabilirler. Fenalık hissi, nefes darlığı, bulantı, baş dönmesi, halsizlik, daha ileride hipotansiyon, bradikardi şeklinde belirtiler olur (23).

Deri testi önceden yapılırsa, hastaların tedavisinde yararlanılacak bir yol olarak, uygun katkı maddesiz diyet verilebilir. Malanın ve ark (28) bir çalışmalarında ürtikerde GKM ile deri testinin oral provakasyon testinden daha anlamlı pozitif sonuç verdiğini göstermişlerdir.

Özetle; Gelişen gıda teknolojisi ile birlikte kullanımı hızla artan GKM; dermatolojik pratikte bazı klinik tablolarda akla gelmesi gereken önemli bir etyolojik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanıda anamnez-eliminasyon diyeti ve gereğinde deri testlerine başvurmak faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al. Allergy (principles and practice). 4<sup>th</sup> ed. St Louis: The Mosby Comp, 1993: 1661-86.
2. Antico A, Di Berardino L. The role of additives in chronic pseudo-allergic dermatopathies (from food intolerance). Allergy Immunol (Paris), 1995; 27(5):157-60.
3. Opper FH, Burakoff R. Food allergy and intolerance. Gastroenterologist (US) 1993; 1(3):211-20.

4. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Adverse reactions to foods. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al. *Allergy (principles and practice)*, 3rd ed. St Louis: The Mosby Comp, 1988: 1481-98.
5. Fuglsang G, Madsen C, Halken S, et al. Adverse reactions to food-additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;49(1):31-7.
6. Simon RA, Stevenson DD. Adverse reactions to food and drug additives. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al. *Allergy (principles and practice)*, 4th ed. St Louis: The Mosby Comp, 1993: 1687-1704.
7. Levine AS, Labuza TP, Morley JE. Food technology. A primer for physicians. *N England J Med* 1985; 312:628-34.
8. Collins-Williams C. Intolerance to additives. *Ann Allergy* 1983; 51:315-6.
9. Resurrección AVA, Galvez FCF, Fletcher SM, Misva SK. Consumer attitudes toward irradiated food. Results of a new study. *J Food Protection* 1995; 58(2):193-6.
10. Wuthrich B. Adverse reactions food additives. *An Allergy* 1993; 71(4):379-84.
11. Madsen C. Prevalance of food additive intolerance. *Hum, Exp Toxicol (England)* 1994; 13(6): 393-9.
12. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Int Med* 1995; 155(6): 1749-54.
13. Champion RH. Urticaria. In Rook, Wilkinson Ebling ed. *Textbook of Dermatology* 5th ed. Oxford, Blackwell Sci Pub 1992: 1865-80.
14. Juhlin K. Additives and chronic urticaria. *Ann Allergy* 1987; 59:119-23.
15. Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria. *Lancet* 1986; 2: 907-9.
16. Juhlin L. Recurrent Urticaria. Clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-72.
17. Ros AM, Juhlin L, Michaelsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates, and azo dyes. *Br J Dermatol* 1976; 95: 19-24.
18. Jalowayski AA, Zeiger RS. Allergy. Elimination Diets. In *Manual of Allergy and Immunology (Diagnosis and therapy)*. Ens: Ashman RF, Ausdenmoore RW et al. 3 rd. ed. BostonToronto, Little Brown and Company 1988: 474-88, 115-65.
19. Squire EN. Angio-oedema and monosodium Glutamate. *Lancet* 1987; 1: 989-991.
20. Lester MR. Sulfite sensitivity-significance in human health. *J Am College of Nutrition* 1995; 14(3): 229-32.
21. Fisher AA. Reactions to sulfites in foods. Delayed eczematous and immediate urticarial, anaphylactoid and asthmatic reactions. Part III. *Cutis* 1989; 44:187-90.
22. Doooms-Goossens A, Guide Alam A, Degreef H et al. Local anaesthetic intolerance due to metabisulfite-Contact Dermatitis 1989; 20: 124-6.
23. Schwartz HJ. Sensitivity to ingested metabisulfite. Variations in clinical presentations. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:487-9.
24. Jocebsen DW, Simon RA, Singh M. Sulfite oxidase deficiency and cobalamine protection in sulfite-sensitive asthmatics (SSA). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 135-8.
25. Eberleinkonig B, Bergner T, Diemer S, Przybilla B. Evaluation of phototoxic properties of some food-additives. Sulfites exhibit Prominent Phototoxicity *ACTA Dermato-Venereologica* 1993; 75(5): 362-4.
26. Rudzki E, Czubalski K, Grzywa Z. Detection of urticaria with food additive intolerance by means of diet. *Dermatológica* 1980; 161: 57-9.
27. Settipane GA, Chafee FH; Postman M et al. Significance of tartrazine sensitivity in chronic urticaria of unknown etiology. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 541.
28. Malanin G, Kalimo K. The results of skin testing with food additives and the effect of an elimination diet in chronic and recurrent urticaria and recurrent angioedema. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 539-43.
29. Kulczycki A. Aspartame-induced urticaria. *Ann Intern Med* 1986; 104(2): 207-8.