

Besin Katkı Madde Reaksiyonları

ADVERSE REACTIONS TO FOOD ADDITIVES

Özlem YILMAZ*, İpek TÜRKTAŞ**

* Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve Astma AD,

** Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve Astma AD, ANKARA

Özet

Besin endüstrisinde gıdaları saklamak ve enfekte olmalarını önlemek için katkı maddeleri sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca besinleri tatlandırmak ve renklendirmek için de katkı maddelerinden faydalanılmaktadır. Besin katkı maddeleri de duyarlı kişilerde istenmeyen reaksiyonlar yaratabilir. Sülfidler, monosodyum glutamat, tartrazin en çok reaksiyona neden olan katkı maddeleridir. Bu reaksiyonlar immunolojik olarak 4 tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı görülebilir. Duyarlı kişilerde; anafilaksi, solunum sistemi semptomları (astım) ve kutanöz reaksiyonlar (ürtiker, anjiödem, makulopapüler döküntü, vaskülit, kontakt dermatit) ortaya çıkmaktadır. Genel olarak katkı maddelerine bağlı ürtiker ve diğer kutanöz reaksiyonlar astımdan daha sık görülmektedir. Anafilaksi daha nadirdir. Öykü ve laboratuvar testleri tanı koymada yeterli değildir. Çift kör plasebo kontrollü oral provokasyon en güvenilir tanı yöntemidir. Kesin tanı konulmadan astımlı hastalarda diyet kısıtlamanın yararı yoktur. Buna karşın kutanöz reaksiyonlarda provokasyon yapılmazsa da eliminasyon uygulamak faydalı olabilir. Bu eliminasyon ile ürtiker tamamen düzelmese bile, hastalığın şiddeti hafifletmekte, ilaç gereksinimi azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Besin katkı maddesi, Allerji, Tedavi

T Klin Allerji-Astım 2003, 5:91-95

Summary

Food additives are being frequently used to preserve food and to prevent them being infected as well as for purposes of flavoring and coloring but many of them may cause adverse reactions in sensitive patients. Sulfites, monosodium glutamate and tartrazine are the most frequently reported food additives causing adverse reactions which may immunologically occur by four types of hypersensitivity reactions. In sensitive people they may present as anaphylaxis, respiratory symptoms (asthma) and cutaneous reactions (urticaria, angioedema, maculopapular rash, vasculitis, contact dermatitis). Generally urticaria and other cutaneous reactions due to food additives are more frequently seen than asthma. Anaphylaxis however is rather rare. History and laboratory tests are inadequate for an appropriate diagnosis. Double blind placebo controlled oral challenges are the most reliable methods for diagnosis. There is no use of diet restriction in asthmatic patients unless definitive diagnosis is determined. However elimination may be of value in cutaneous reactions though no provocation tests are done. Elimination may not improve urticaria completely but it may lessen the severity of disease and decrease drug requirement.

Key words: Food additives, Allergy, Treatment

T Klin J Allergy-Asthma 2003, 5:91-95

Yiyecek ve içeceklerin doğal görüntü, renk ve tatlarını uzun süre korumaları, bakteri ve mantarlarla enfekte olmamaları için bazı katkı maddelerine gereksinim vardır. Tüm dünyada 2.000-20.000 arasında katkı maddesinin besin endüstrisinde kullanıldığı tahmin edilmektedir (1). Besin katkı maddeleri bazı duyarlı kişilerde istenmeyen reaksiyonlara neden olabilir. Toplumdaki görülme sıklığı kesin olarak bilinmiyorsa da inanılan aksine çok yüksek değildir. Çocuklarda yapılan araştırmalar da prevalansın %1-2 arasında olduğunu

göstermektedir (2). Atopik bünyeli çocuklarda daha sık rastlanmaz. Bir çalışmada atopik çocuklarda insidans %2 bulunmuştur (3).

Besin Katkı Maddeleri

Besin endüstrisinde çok sık kullanılan katkı maddeleri aşağıda özetlenmiştir (1).

Prezervatifler

Benzoatlar

Sülfidler

Parabenler

Nitritler, nitratlar

Antioksidanlar

Sülfidler

Butylated hydroxyanisole (BHA)

Butylated hydroxytoluene (BHT)

Tatlandırıcılar

Aspartam

Sakkarin

Ekstre Bileşikleri (Hülasalar)

Metilen klorid

Trikloroetilen (TCE)

Lezzetlendiriciler

Monosodyum glutamat

Benzil asetat

Nitratlar

Koyu Kıvam Sağlayanlar

Karaya gum

Ethyl sellüloz

Besin Boyaları

Erythrosin (FD&C red 3)

Tartrazin (FD&C yellow 5)

Indigotin (FD&C blue 2)

Brilliant blue (FD&C blue 1)

Ponceau (FD&C red 4)

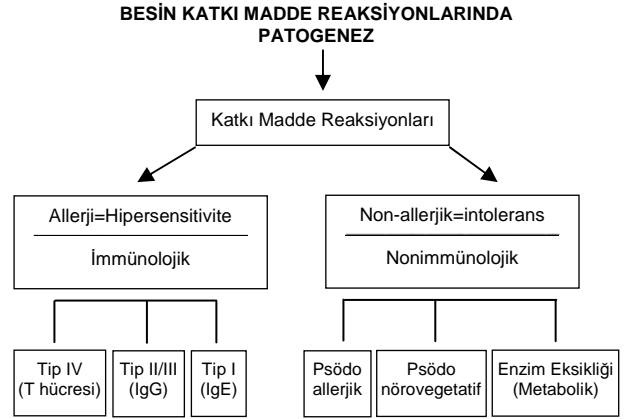
Sunset yellow (FD&C yellow 6)

Amarant (FD&C red 5)

Besin Katkı Madde Reaksiyonlarında Patogenez

Patogenezde birçok mekanizma rol oynar. Besin katkı maddeleri ya da onların metabolitleri immünolojik yoldan, 4 tip hipersensitivite reaksiyonu aracılığı ile semptomlara neden olabilir. Bunlara “allerjik reaksiyonlar” denir. Bazı durumlarda da semptomlar immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkar ki o zaman “intolerans” veya “psödoallerjik reaksiyonlar” olarak tanımlanır. Patogenezleri farklı olsa da klinik bulgular tamamen aynıdır (1).

Patogenezde yer alan mekanizmalar Şekil 1’de özetlenmiştir (4).



Şekil 1. Patogenezde yer alan mekanizmalar.

Klinik Bulgular

Duyarlı kişilerde ortaya çıkan reaksiyonlar; anafilaksi, solunum sistemi semptomları (astım) ve kutanöz reaksiyonlar (ürtiker, anjiödem, makulopapüler döküntü, vaskülit, kontakt dermatit) olmak üzere başlıca 3 gruptur. Besin katkı maddeleri ile karşılaşmaya bağlı olarak semptomlar akut, akut rekürren, subakut veya kronik bir seyir gösterir. Semptomların şiddeti de çok hafiften şiddetliye kadar değişmektedir. Genel olarak katkı maddelerine bağlı ürtiker ve diğer kutanöz reaksiyonlar astımdan daha sık görülmektedir. Anafilaksi daha nadirdir (1,5,6,7). Nörofizyolojik bir bozukluk olan “Dikkat eksikliği sendromu (Hiperaktif hastalık, Hiperkinezi)” ile besin katkı maddeleri arasında da ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Hiperaktif çocukların katkı maddesi ve boya içermeyen diyetten yararlandığı, davranışlarında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (8). Ancak bugüne kadar dikkat eksikliği sendromu ve katkı maddeleri arasındaki ilişkiyi kesin olarak gösteren kontrollü bir çalışma yapılmamıştır.

İstenmeyen reaksiyonların gelişimine en sık neden olan 3 katkı maddesi aşağıda incelenmiştir.

1. Sülfidler: Sülfür dioksit (SO₂) renksiz, kokusuz bir gazdır. Suda kolayca çözünerek sülfirik asiti meydana getirir. Bu da ortamın pH özelliklerine göre bisülfid (HSO₃⁻) ve sülfidlere (SO₃⁻) dönüşür. Sülfidler antioksidan ve antimikrobiyal koruyucu özellikleri nedeniyle vazgeçilemeyen bir

katkı maddesidirler. Bu özellikleri nedeniyle ilk defa 1664 yılında kullanıldıkları bilinmektedir (1). Besinlerde havayla temas edince ortaya çıkan renk değişikliğini (kahverengiye dönüşmeyi) önlerler. Örneğin taze karides üzerinde enzimatik bir reaksiyonla siyah beneklenmeler oluşur. Bu durum karidesin enfekteymiş gibi görünmesine yol açar. Halbuki sülfidler bu enzimatik reaksiyonu inhibe ederek renk değişikliğini önlerler. Sülfidler kuru meyve, meyve suları, bira ve şarap, soslar, salça, turşu, bisküvi, kek ve pizza hamurlarında bulunur. Ayrıca parenteral yoldan kullanılan aminoglikozid antibiyotikler, steroid, adrenalin, bazı göz damlaları, analjezik, lokal anestezi ve antihipertansifler, parenteral beslenme ve diyaliz solüsyonları da sülfid içerirler. Oral yolla kullanılan ilaçlarda çok düşük miktarlarda sülfid bulunduğundan herhangi bir reaksiyon ortaya çıkmaz (1,4). 1986 yılından sonra, besinlerde katkı maddesi olarak daha az miktarda sülfid kullanılmaya başlanmış ve o zamandan beri toplumda sülfid reaksiyonları daha az görülmeye başlamıştır. Günümüzde, genel popülasyonda sülfid duyarlılığının %0.05 gibi çok düşük bir oranda olduğu tahmin edilmektedir (9,10). Buna karşın erişkin astımlı hastalarda %3-8 arasında görülür (1). Çocuklarda nadirdir. Sülfid duyarlılığı dermatolojik, solunum ve gastrointestinal sistemle ilgili semptomlara yol açar. Duyarlı astımlılarda en sık rastlanan semptom bronkokonstrüksiyondur. Tüketilen besinin her kilogramında 10 miligramdan (=10 ppm SO₂) daha az sülfid bulunması duyarlı insanlarda reaksiyona neden olmamaktadır. Etki mekanizması tam olarak gösterilememiştir. Sülfid içeren besinlerin içinden çiğneme-yutma sırasında SO₂ inhalasyonu olması bronkokonstrüksiyondan sorumlu tutulmaktadır. Bu özellikle sıvı şeklinde tüketilen besinler için geçerlidir. Semptomların Tip I hipersensitivite reaksiyonu ya da IgE antikorları aracılığı olmadan doğrudan mast hücre degranülasyonu ile gelişebileceği de ileri sürülmüştür. Sülfid provokasyonu ile ortaya çıkan semptomların atropin ile önlenmesi patogeneizde kolinerjik mekanizmaların rolünü de düşündürmektedir. Bazı duyarlı hastalarda da sülfidler inaktif sülfatlara dönüştüren bir enzim olan sülfid oksidaz eksikliği saptanmış ve patogenezen

bu enzim eksikliğinin sorumlu olacağı ileri sürülmüştür (1,4,5,9,10).

Sülfid duyarlılığı olan astımlılarda bazı ortak özellikler dikkati çekmektedir. Hastaların çoğu kadındır ve atopik bünyeli değildir. Hastalar ilk sülfid reaksiyonu sırasında astımlı olmayabilirler. Bu nedenle başlangıçta lokanta yemekleri ile provake olan şiddetli bronkospastik reaksiyonları vardır. Daha sonra aylar içinde astım hızla ilerlemekte ve hasta steroidle bağımlı hale gelmektedir. Kronik, vazomotor rinosinüzit astıma eşlik eder. Bu özellikler aspirin duyarlı astımı anımsattıysa da sülfid duyarlı hastalarda nazal polip gelişmez, eozinofili de yoktur (1). Sülfidlerle aspirin ve tartrazin arasında çapraz duyarlılık bulunmaz. Özellikle erişkin astımlı hastalarla ilgilenen doktorlar steroid bağımlı veya ağır astımlı hastalarla karşılaştıkları zaman sülfid duyarlılığını düşünmelidirler.

2. Monosodyum Glutamat: Monosodyum glutamat besinlerde lezzetlendirici olarak yer almaktadır. Bu özelliği duyu tat reseptörlerini uyarması ile ilgilidir. Çin, Japon ve doğu Asya yemeklerine rutin olarak eklenir. Santral ve periferik nöroeksitör özellikte bir madde olan monosodyum glutamat ile duyarlı kişilerde ortaya çıkan reaksiyonların patofizyolojisi belli değildir. Özellikle boş mideye sıvı şeklinde içeceklerle alındığında hızla absorbe edilir. Besinlerle alındıktan sonra 2 tip reaksiyon ortaya çıkar (1,5,11).

Çin Restoranı Sendromu: Çin yemeklerini sık tüketen insanlar arasında görülme sıklığı yaklaşık %30 dur. Bir öğünde yenen Çin yemeği ile ortalama 6 gr monosodyum glutamat alınmaktadır. Semptomların süre ve şiddeti alınan monosodyum glutamat dozu ile ilgilidir. 3 gramdan daha düşük dozlarla duyarlı kişilerde 15-25 dakika içinde bulgular ortaya çıkar. Flushing ve baş ağrısı ilk yakınmadır. Ensede yanma hissi, göğüsde sıkışma hissi, mide bulantısı ve terleme görülür. Daha sonra bronkospazm gelişir.

Geç (Delayed) Reaksiyonlar: Monosodyum glutamat alımından 6-12 saat sonra ortaya çıkar. En önemli bulgu bronkospazm olmasına rağmen, Çin restoranı sendromu'nun diğer bulguları yoktur.

3. Tartrazin: Besinlerde sarı boya olarak yer alır. Siklo-oksijenaz inhibitörü değildir. Genel olarak astımı tetikleyen faktörler arasında tartrazinin önemli yeri yoktur. Ancak aspirin duyarlı astımlı hastalarda tartrazin duyarlılığı %8 oranındadır (5). Ürtiker, makulopapüler döküntü, purpurik lezyonlar, kutanöz vaskülit gibi deri reaksiyonları %8-26 arasında görülür (1). İdiopatik kronik ürtikerli hastalarda etiyojiden sorumlu değilse de, ürtikeri tetikleyen en önemli faktörlerden birisidir. Özellikle aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla döküntüleri provoke olan hastalarda tartrazin ile kros-reaksiyon %2-91 arasındadır (5).

Daha az sıklıkla istenmeyen reaksiyonlara neden olan besin katkı maddeleri de aşağıda özetlenmiştir.

Benzoatlar Ve Parabenler: Sodyum benzoat ve benzoik asit besinlerde antimikrobiyal koruyucu olarak kullanılırlar. Para-hidroksibenzoik asitin esterleri olan parabenler 50 yılı aşkın süredir besin, ilaç ve kozmetik ürünlerinde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Benzoik asit duyarlılığı olanlarda aspirin intoleransı da sık görülmektedir.

Benzoatlar meşrubat, meyve suları, soslar, ketçap, mayonez, çikolata, margarin, reçel ve turşularda koruyucu, çay, karanfil, anason, çilek, kiraz ve kuru erik gibi besinlerde doğal olarak bulunmaktadır. Benzoatlar ve parabenler kronik ürtiker ve anjioödem olgularının bir kısmından sorumlu olabilirler, anafilaksi ve astım atağını tetiklemesi ise nadirdir. Parabenler deri yoluyla temas durumunda kontakt dermatite neden olabilmektedir (1,12).

Nitritler/Nitratlar: Sodyum nitrit ve sodyum nitratlar özellikle salam, sucuk gibi et ürünlerinde antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri ile koruyucu olarak kullanılmaktadır. Renk ve tat verici olarak bazı soslara da eklenebilmektedir. Nitratlar kanserojen etkilerden sorumlu tutularak bazı ülkelerde kullanımı kısıtlanmıştır. Allerjik reaksiyonlardan sıklıkla ürtikere neden olmaktadır. Ayrıca vazodilatasyon, baş ağrısı ve gastrointestinal sisteme ait semptomlarda görülmektedir. Literatürde sadece bir olguda nitrit ve nitratlara karşı anafilaksi bildirilmiştir (13).

bha/bht: Çoğu besin ürününde antioksidan özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda etken olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçlar tartışmalıdır (1).

Aspartam: Besleyici değeri olmayan tatlandırıcıdır. Bu nedenle yaygın olarak içecek ve yiyeceklere eklenmektedir. Bulantı, kusma, uyku düzensizlikleri, baş ağrısı, bulanık görme, davranış değişiklikleri gibi spesifik olmayan bulgular da bildirilmiştir. Ancak bunların çoğu kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Aspartama bağlı ürtiker çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu ile iki hastada saptanmıştır (14).

Boyalarda: Renk verici olarak kullanılan ve istenmeyen reaksiyonları en iyi bilinen tartrazin yukarıda anlatılmıştır. Besinlerde katkı maddesi olarak kullanılan diğer boyalar sunset yellow, amaranth, erythrosin, brilliant blue, ponceu red 4R, carmoisine, quinoline yellow, patent blue, azorubine, new coccine ve fast green'dir. Bu boyalara bağlı ürtiker, anjioödem ve astım olduğu gösterilmemiştir (1). Kırmızı renk veren erythrosin tatlı ve pastalarda kullanılır, hipertiroidiye neden olabilir. Annatto, carmine ve caroten doğal besin renklendiricidir. Carmine kozmetik ürünlerinde yaygın olarak kullanıldığı için topikal ve mesleksel temas sıktır. Carmine bağlı IgE-aracılı Tip I reaksiyonlar tanımlanmıştır (15).

Tanı

Öykü her zaman tanı için yeterli değildir. Özellikle son yıllarda katkı maddeleri ile ilgili medyada yer alan sansasyonel haberler bir çok kişinin kendi kendisine tanı koymasına yol açmaktadır (4). Besin katkı maddelerine duyarlılık olup olmadığını saptayacak güvenilir bir deri testi ya da in vitro test yoktur. Hem besinlerin kendisi, hem de katkı maddeleri non-spesifik (irritan) pozitif deri testi sonuçlarına neden olabilir. Ancak deri testi pozitifliği her zaman bu maddelerin tüketilmesi ile semptomların tetikleneceği anlamına gelmez. Besin katkı maddeleri ve semptomlar arasındaki ilişkiyi saptamanın en güvenilir yolu oral provokasyon testi yapmaktır (1-9). Klinik bulguların plasebo kontrollü provokasyonlar sırasında plasebo

ile de aynı şekilde ortaya çıkabildiği bilindiğinden, bu testlerin çift kör ve mutlaka plasebo kontrollü uygulanması önemlidir. Ancak pratikte tek kör olarak da yapılabilmektedir. Testlerde katkı maddelerini içeren kapsül ya da solüsyonlar kullanılmaktadır. İşlem hastane şartlarında, deneyimli doktorlar tarafından ve anafilaksi önlemleri altında yapılmalıdır.

Tedavi

Provokasyon testi yapıp kesin tanı konulmadan astımlı hastalarda diyet kısıtlamanın yararı yoktur. Buna karşın ürtiker ve diğer kutanöz reaksiyonlarda provokasyon yapılmasa da eliminasyon uygulamak faydalı olabilir (1,5). İdiopatik kronik ürtikerli hastaların katkı maddeli besin eliminasyonundan yararlanma oranı %53 dür (5). Bu eliminasyon ile ürtiker tamamen düzelmese bile, hastalığın şiddeti hafiflemekte, ilaç gereksinimi azalmaktadır.

Sağlıklı beslenme kuralları her çocuk gibi astımlı çocuklar için de geçerlidir. Buna rağmen, çocuklarının katkı maddeli besinleri tüketmesini istemeyen bazı ailelerin bu amaca ulaşmak için çocuğun hastalığını kullandıkları görülmektedir. Halbuki “astım tetiklenebilir” gerekçesi ile sıkı bir diyet eliminasyonu uygulamak çocuğun hastalığını kabullenmesini güçleştirmekte ve strese girmesine neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Simon AR, Stevenson DD. Adverse reactions to food and drug additives. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yungingen JW, Busse WW, eds. *Allergy Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1998, 1183-98.
2. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:123-9.

3. Fuglsang G, Madsen C, Halken S, Jorgensen M, Qstergaard PA, Qsterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994; 49: 31-7.
4. Wüthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993; 71: 379-84.
5. Weber RW. Food additives and allergy. *Ann Allergy* 1993; 70: 183-90.
6. Simon R. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr* 2000; 130 (4S Suppl): 1063S-1066S.
7. Hino H, Kasai S, Hattori N, Kenjo K. A case of allergic urticaria caused by erythritol. *J Dermatol* 2000; 27(3): 163-5.
8. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994; 72: 462-8.
9. Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:229-32.
10. Simon R. Update on sulfite sensitivity. *Allergy* 1998; 53(46 Suppl): 78-9.
11. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Ditto AM, Harris KE, Shaughnessy MA, Yarnold PR, Corren J, Saxon A. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5): 973-80.
12. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assesment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2001; 39(6): 513-32.
13. Hawkins CA, Katelaris CH. Nitrate anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(1): 74-6.
14. Geha R, Buckley CE, Greenberger P, Patterson R, Polmar S, Saxon A, Rohr A, Yang W, Drouin M. Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(4): 513-20.
15. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001; 43: 195-216.

Geliş Tarihi: 01.07.2002

Yazışma Adresi: Dr. Özlem YILMAZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astma AD, ANKARA
ozlemy@med.gazi.edu.tr