

Persistan Rinitli Bireylerde Monosodyum Benzoat Hipersensitivitesi

MONOSODIUM BENZOATE HYPERSENSITIVITY IN SUBJECTS WITH PERSISTENT RHINITIS

M.L. PACOR,^a G. Di LORENZO,^b N. MARTINELLI,^a P. MANSUETO,^b G.B. RINI,^b R. CORROCHER^a

^aDipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Verona, VERONA

^bDipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo, Palermo, ITALY

© Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Monosodium Benzoate Hypersensitivity in Subjects with Persistent Rhinitis. *Allergy* 2004; 59(2):192-197.

Özet

Giriş: Persistan rinitten etkilenmiş olan non-atopik bireylerde tartrazin (E102), eritrozin (E127), monosodyum benzoat (E211), p-hidroksibenzoat (E218), sodyum metabisulfit (E223) ve monosodyum glutamat (E620) benzeri yiyecek katkı maddelerinin alınmasından sonra objektif rinit semptomlarının ortaya çıkıp çıkmaması konusunda literatürde çok az veri bulunmaktadır. Yiyecek katkı maddelerinin alınmasının, aynı zamanda, nazal doruk inspiratuvar akımda eş zamanlı bir azalmaya neden olup olmaması da henüz açıklanmış değildir. Bu nedenle, bu hipotezin değerlendirilmesi için çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirdik.

Hastalar ve yöntemler: Yaşları 12 ile 60 arasında değişen (ortalama yaş 40.2 ± 16.3) ardışık 226 hasta (76 erkek ve 150 kadın). Bir ay süre ile yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulandıktan sonra açık bir zorlama (iki hafta süre ile yiyecek katkı maddelerinden zengin bir diyet uygulanarak) gerçekleştirildi. Bu süre sonrasında çift-kör plasebo kontrollü şekilde, yukarıda sözü edilen araştırılmakta olan maddeler kullanılarak, zorlamalar uygulandı.

Sonuçlar: İki yüz yirmi altı bireyden yirmisi (% 8.8) yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulandıktan sonra rinit semptomlarında bir iyileşme bildirdiler. Daha kesin şekilde, yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulandıktan sonra 226 bireyden altısı (% 2.6) semptomlarından arınılmıştı ve 226 bireyden ondördü (% 6.2) semptomlarında bir iyileşme bildirmişlerdi. Çift-kör plasebo kontrollü uygulama sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, monosodyum benzoat kullanılarak gerçekleştirilen 20 zorlama rinitin hem objektif bulgularını (örnek olarak hapşırma ve rinore), hem de subjektif bulgularını (burun tıkanıklığı ve burun kaşıntısı) uyardı ve nazal doruk inspiratuvar akımda %20 ve üzerinde azalmaya neden oldu; ikisi tartrazin, yedisi eritrozin, ondokuzu monosodyum benzoat, üçü p-hidroksibenzoat, altısı sodyum metabisulfit ve sekizi monosodyum glutamat kullanılarak gerçekleştirilen 45 zorlama ise rinitin subjektif bulgularını (burun tıkanıklığı ve burun kaşıntısı) uyardı ancak nazal doruk inspiratuvar akımda % 20 ve üzerinde azalmaya neden olmadı.

Yorumlar: Non-atopik persistan rinitin tolere edilemeyen maddelerin düşük dozlarda ve sık şekilde, belki de günlük olarak, alınmasına bağlı olarak gözlenmesi kafa karıştırıcıdır ve "kronik vazomotor rinitli" bireylerden en azından bazılarının belirli bir yiyecek katkı maddesine karşı intolerant olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, yiyecek katkı maddeleri etiyolojik etkenler değil, tetikleyici ve alevlendirici etkenler olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Çift-kör plasebo-kotrollü, yiyecek katkı maddeleri, nazal doruk inspiratuvar akım; persistan rinit

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:18-25

Abstract

Background: Very few data are available from the literature on whether nonatopic subjects affected by persistent rhinitis may show the appearance of objective symptoms of rhinitis after the ingestion of food additives such as tartrazine (E102), erythrosine (E127) monosodium benzoate (E211), p-hydroxybenzoate (E218), sodium metabisulphite (E223), and monosodium glutamate (E620). It is still unclear whether the ingestion of food additive may cause, as well, a consensual reduction of nasal peak inspiratory flow (NPIFR). Therefore, we used a double-blind placebo-controlled (DBPC) study to evaluate this hypothesis.

Patients and Methods: Two hundred and twenty-six consecutive patients (76 males and 150 females) aged 12-60 years (mean age 40.2 ± 16.3 years). After 1 month of an additive-free diet regimen, an open challenge was carried out (food additive-rich diet for 2 weeks). After this period, challenges were administered in a DBPC manner using the above-mentioned substances under investigation.

Results: Twenty of 226 subjects (8.8%) reported an improvement of the symptoms of rhinitis after additive-free diet. More precisely, six of 226 (2.6%) were symptom-free and 14 of 226 (6.2%) showed an improvement in their symptoms after an additive-free diet. As far as the results for DBPC are concerned, 20 challenges with monosodium benzoate induced both objective (i.e. sneezing and rhinorrhoea) and subjective symptoms (nasal blockage and nasal itching) of rhinitis with reduction of NPIFR $\geq 20\%$, 45 challenges induced subjective symptoms of rhinitis (i.e. nasal blockage and nasal itching), without reduction of NPIFR $\geq 20\%$ of the basal value, two with tartrazine seven with erythrosine, 19 with monosodium benzoate, three with p-hydroxybenzoate, six with sodium metabisulphite, and eight with monosodium glutamate, respectively.

Conclusions: The observation that nonatopic persistent rhinitis may be caused by the frequent, probably daily, ingestion of small doses of a nontolerated substance is intriguing and suggests that at least some patients with "chronic vasomotor rhinitis" may be intolerant to a particular food additive. Therefore, food additives can be considered triggers or aggravating factors, rather than aetiological factors.

Key Words: Double-blind placebo-controlled, food additives, nasal peak inspiratory flow, persistent rhinitis

Yazışma Adresi/Correspondence: Maria Luisa PACOR
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Sezione di Medicina Interna
Policlinico GB Rossi
37134 Verona, ITALY

Kısaltmalar: SS, standart sapma; NDIA, nazal doruk inspiratuvar akım; ÇKPK, çift-kör plasebo-kotrollü; E218, p-hidroksibenzoat; E102, tartrazin; E127, eritrozin; E211, monosodyum benzoat; ; E218, p-hidroksibenzoat; E223, sodyum metabisulfit; E620 monosodyum glutamat

Toplumun genelinin % 2 ile % 4'ünde, günlük semptomların ve medikasyon gereksiniminin varlığında, kronik nazal hastalık yakınmasının var olduğu tahmin edilmektedir.¹ Bu bireylerin yaklaşık olarak %30 ile %70'inde, kanıtlanmış herhangi bir immünolojik, mikrobiyolojik, farmakolojik, hormonal ya da mesleki nedenin bulunmaması durumu^{1,3-5} olarak tanımlandığı için "idiopatik" olarak adlandırılan rinit saptanmaktadır.^{1,2} Bu "idiopatik" rinitin olası nedenleri arasında ilaçlar ve yiyecek katkı maddelerinden sık şekilde söz edilmektedir.^{6,7} Sülfite, tartrazin, monosodyum glutamat, monosodyum benzoat, p-hidroksibenzoat ve eritrozin alımından sonra bu maddelere karşı bir dizi allerjik semptom benzeri yakınmalar ortaya çıkabilmektedir.⁸⁻¹¹ Bu maddelere karşı gelişen reaksiyonlar, klinik olarak, IgE aracılığı ile ortaya çıkan rinitten ayırt edilememektedir. Daha sık şekilde, yiyecek katkı maddelerinin günlük olarak tüketilmesi, allerjik olayları taklit eden devamlı ve uzamış semptomlara yol açmaktadır.¹¹

Bu semptomlar inflamasyonu yönlendiren biyokimyasal yolların aktive edilmesi ile ortaya çıkmakla birlikte,¹² tetikleyici ajanlar için özgün olan IgE ile ilgili değildir. Kimyasak katkı maddelerine karşı gelişen bu alışılmadık reaksiyonlar hipersensitivite ile ilişkilendirilebilmektedir.¹³ Geçmişte bu reaksiyonlar idiyosinkratik ya da psödo-allerjik reaksiyonlar olarak adlandırılmaktaydı.¹¹⁻¹³ Nonallerjik riniti karakterize eden semptomlar genelde, göz semptomlarının daha az sık olmasına karşın burun tıkanıklığının daha belirgin olması istinası ile, persistan allerjik rinitte ortaya çıkan semptomlar ile benzerlik göstermektedir. Bu tür semptomlar sigara, güçlü kokular, parfümler, alkollü içecekler, soğuk hava ve yoğun baharatlı yiyecekler benzeri özgün olmayan uyarıcılar tarafından arttırılmaktadır.¹

Kimyasal ve işlevsel bir bakışla, yiyecek katkı maddeleri antimikrobiyal maddeler ve antioksidan maddeler benzeri koruyucuları, boyaları, emülsifiyerleri, stabilizörleri ve tatlandırıcıları içeren heterojen bir grup oluşturmaktadırlar. Yiyecek katkı maddelerinin tüketilmesi, özellikle bir takım hastalıklara yol açabilmeleri nedeni ile, toplumsal bir kaygı ve tartışma konusudur. Ancak,

yiyecek katkı maddelerine karşı ortaya çıkan hipersensitivitenin subjektif olarak algılanması ile objektif tanısal testlerin sonuçları arasında büyük bir farklılık bulunmaktadır.^{1,14-16} Yiyecek katkı maddelerine karşı ortaya çıkan hipersensitiviteden şüphe edilmesi durumunda bu hipotezi kanıtlamak için tek yöntem çift-kör plasebo kontrollü bir zorlama testinin kullanılmasıdır.^{14,15}

Bu çalışmanın amacı persistan rinitten etkilenmiş olan bireyler topluluğunda yiyecek katkı maddelerine karşı ortaya çıkan hipersensitivite sıklığının değerlendirilmesidir. Yiyecek katkı maddelerini içeren ve içermeyen bir diyet sürecinin ardından günlük semptomlar üzerinde ortaya çıkan sonuçları araştırdık ve aynı zamanda aynı bireylerde altı yiyecek katkı maddesi ile gerçekleştirilen çift-kör plasebo kontrollü uygulama sonuçlarını değerlendirdik.

Hastalar ve yöntemler

Hastalar

Verona, İtalya'da bulunan Policlinico GB Rossi'nin Ayakta Hasta Allerji Birimi'ne başvuran ve yaşları 12 ile 60 arasında değişen (ortalama yaş 40.2 ± 16.3) ardışık 226 hasta (76 erkek ve 150 kadın) çalışmaya alındı. Tüm hastalar allerjik rinitten etkilenmişti. Her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş olur alındı ve 1975 Helsinki Deklarasyonunun uygun şekilde gerçekleştirilen çalışma İtalya'da bulunan Verona Üniversitesi'nin İç Hastalıkları Bölümü'nün Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Bireyler çalışmaya katılmadan önce bir allerji hekimi ile bir diyetisyen tarafından değerlendirildi. Bireylerden hiçbirinde persistan rinit dışında kalan bir ciddi hastalığa ilişkin yakınmalar bulunmamaktaydı. Rinit klinik öyküye ve semptomlara (haftanın dört gününden fazla ve dört haftadan uzun süre ile var olması) bağlı olarak süregelen ve orta şiddette ya da şiddetli olarak sınıflandırıldı.^{1,17}

Astma semptomlarının varlığının değerlendirilmesi amacı ile oluşturulmuş olan bir anket formundan oluşan standardize edilmiş Klinik Avrupa Toplumsal Solunum Sağlık Değerlendirmesi anket formu tüm bireyler tarafından dolduruldu.¹⁸ Hiçbir

Tablo 1. Dahil olan ve hariç tutulan kriterler

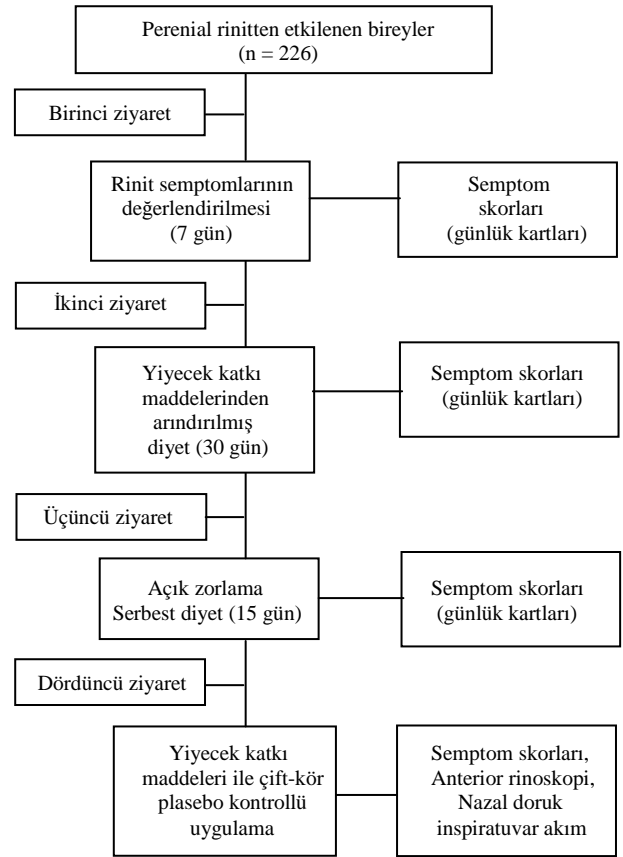
Dahil olan kriterler	Hariç tutulan kriterler
Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, nazal mukozada kaşıntı ve hapşırma epizodlarını içeren uzun-sürelili (>6 ay) rinit	Polen (çimen, bira mayası, ot, zeytin, ağaç, parietaria ve muz ağacı), kurt, toprak(Alternaria, Aspergillus, ve Cladosporium), kedi ve köpek kılı ve yiyecekleri içeren yaygın havayolu allerjenleri ile pozitif deri iğne testi sonuçları
Yapısal bozukluk ve kulak, burun, boğazda nazal polip yokluğunda rinit tanısı	Sigara içen yada bırakmış kişiler
Bilgisayarlı tomografi ve/veya normal radyografi	Geçen 2 hafta içinde intranasal kortikostroid, antihistaminik ve vazokonstriktör kullanmış olan hastalar

bireyde astma öyküsü ya da astma semptomları bulunmamaktaydı.

Bireylerden hiçbiri çalışma sırasında oral steroid kullanmadı; bireylerden hiçbiri oral steroidleri çalışmaya alınmadan önceki iki ay boyunca kullanmamıştı. Hastalara rinit semptomlarına yönelik olarak farklı antihistaminikler ya da vazokonstriktörler kullanılarak, kısmi iyileşme oluşturan, tedavi uygulandı. Çalışmaya katılan kadınlardan hiçbiri çalışma sırasında hamile değildi ya da çocuklarını emzirmemekteydi. Sadece Tablo 1’de bildirilen kriterlerin tümünü sağlayan hastalar çalışmaya alınmak için uygun olarak değerlendirildi.

Çalışma düzeni

Tüm hastalar çift-kör plasebo kontrollü uygulamaya alınmadan önce kliniği dört kez (0, 7, 30 ve 45nci günlerde) ziyaret ettiler. Birinci ziyarette hastalara bir günlük semptom kartı ile birlikte çalışmanın amacı konusunda bilgi verildi. Tüm hastaların bir klinik günlüğü doldurmaları istendi (“Rinit semptomlarının değerlendirilmesi” bölümüne bakınız). Yedi gün sonra gerçekleştirilen ikinci ziyarette klinik günlük kartları dikkatli şekilde gözden geçirildikten sonra hastalarda yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulanmaya başlandı. Otuz gün sonra gerçekleştirilen üçüncü ziyarette klinik günlük kartları yeniden gözden geçirildi ve yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulanırken rinit semptomlarında iyileşme saptanan hastalarda yiyecek katkı maddelerinden zengin bir diyet uygulanarak açık bir zorlamaya başlatıldı. Onbeş gün sonra gerçekleştirilen dördüncü ziyarette günlük kartları son

**Şekil 1.** Çalışma düzeni

kez gözden geçirildi. Son olarak, hastaların tümü çift-kör plasebo kontrollü uygulamaya alındı (Şekil 1).

Rinit semptomlarının değerlendirilmesi

Diyet süreleri öncesinde ve sırasında her hasta semptom skorlarını günlük kartlarına kaydetti. Hastalar burun tıkanıklığı, hapşırma, burun akıntısı

ve burun kaşıntısını 0 ile 3 arasında değişen dört noktalı bir skala (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta şiddette, 3 = şiddetli) kullanarak değerlendirip bildirdiler. Bu nedenle, toplam semptom skorları 0 ile 12 arasında değişmekteydi ve burun tıkanıklığı, hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşıntısı için bildirilen skorların toplamını tanımlamaktaydı.

Arındırılmış (yiyecek katkı maddelerinin bulunmadığı) diyet ve açık zorlamalar

Tüm hastalarda yiyecek katkı maddelerinin bulunmadığı arındırılmış bir diyet uygulanmaya başlandı.¹⁴⁻¹⁶ Bir ay süre ile yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulandıktan ve bu dönemde 20 hastanın rinit semptomlarında bir iyileşme gözlemlendikten sonra yiyecek katkı maddelerinden zengin bir diyet uygulanarak açık bir zorlama gerçekleştirildi. Üç gün sonra, açık zorlama süresinin tümü boyunca devam eden şekilde, bu hastaların nazal semptomlarında yineleme ya da ilerleyici şekilde kötüleşme gözlemlendi. Tablo 2’de yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulaması sırasında dışarıda bırakılan yiyecekler ile yiyecek katkı maddelerinden zengin diyet uygulaması sırasında dahil edilen yiyecekler bildirilmektedir.

Yiyecek katkı maddesi zorlamaları

Test edilen kimyasal maddeler ile dozları Tablo 3’te sunulmaktadır. Yiyecek katkı maddesi için

Tablo 2. Yiyecek katkı maddelerinden zengin*

Kahvaltı
Müsli, kuru kayısı (sülfür içeren), yoğurt, margarin (koruyucu içeren), bal ve reçel (koruyucu içeren)
Öğle yemeği ve akşam yemeği
Hazır çorba (glutamat içeren), kutu içinde spagetti ve domates (koruyucu içeren), patates salatası (benzoik asit içeren), balık salatası (benzoik asit içeren), beklemiş peynir (koruyucu içeren), hamburger (koruyucu içeren), zeytin (renklendirici içeren), baharat olarak paprika, oregano, karabiber, ceviz, zeytinyağı, sirke, sarımsak, soğan, meyveli jöle (renklendirici içeren), elma, böğürtlen, çilek (taze ya da donmuş) (benzoik asit içeren)
İçecek
Kahve, çay, çikolatalı içecekler, gazlı içecekler (benzoik asit ve renklendirici içeren)
*Diyet, bir diyetisyen tarafından, hastalara anlatılarak her hasta için özelleştirildi

Tablo 3. Çift-kör plasebo kontrollü zorlamalar için kullanılan dozlar (mg)

Araştırılan katkı maddesi	İlk doz	İkinci doz	Üçüncü doz	Düşük doz	Yüksek doz
Tartrazin (E102)	10	10	20	10	40
Eritrozin (E127)	50	50	100	50	200
Monosodyum benzoat (E211)	50	50	100	50	200
p-hidroksibenzoat (E218)	50	50	100	50	200
Sodyum metabisulfit (E223)	5	5	10	5	20
Monosodyum glutamat (E620)	100	100	200	100	400

bir oral zorlama gerçekleştirildi. Yiyecek katkı maddeleri ve plasebo jelatin kapsüller içinde bulunmaktaydı. Altı kimyasal maddenin her biri için eczacılar, plasebo ile katkı maddelerinin benzer olduğundan emin olarak, farklı dozlarda özgün bir set hazırladılar. Bireyler, hekim ve yardımcıları zorlamanın içeriği konusunda bilgiye sahip değildiler. Kimyasal madde zorlaması hekimin gözetiminde gerçekleştirildi. Katkı maddeleri ile zorlamaların neden olabileceği herhangi bir akut etkinin tedavisi amacı ile bronkodilatörler, adrenalin ve resüsitasyon cihazları tüm zamanlarda hazır bulundu. Zorlama açısından her defasında bir katkı maddesi kullanıldı. Araştırılan her katkı maddesi en az bir haftalık aralıklar ile test edildi. Zorlamalar sabah saatlerinde çift-kör plasebo kontrollü şekilde uygulandı. Her çift-kör plasebo kontrollü uygulama öncesinde hastalara plasebo (talk) kullanılarak sahte bir zorlama uygulandı. Sahte zorlama sonrasında semptomların ortaya çıkmadığının gözlenmesinin ardından çift-kör plasebo kontrollü uygulama ya plasebo, ya da araştırılan katkı maddesi kullanılarak 1 saat sonra gerçekleştirildi. Katkı maddeleri ile plasebo randomize şekilde uygulandı. Üç plasebo kapsülü ile araştırılan katkı maddesinin üç dozu Tablo 3’te belirtilen dozlarda uygulandı. her doz, önceki uygulama sonrasında hiçbir semptom ortaya çıkmamış olması durumunda, 3 saat aralıklar ile uygulandı. Hem objektif semptomlar, hem de subjektif semptomlar her dozun ardından dikkatli şekilde kaydedildi (“Çift-kör plasebo kontrollü uygulamanın değerlendirilmesi” bölümüne bakınız).

Nazal doruk inspiratuvar akımın ölçülmesi

Tüm hastalarda nazal doruk inspiratuvar akım, uygun bir yüz maskesi ile birlikte taşınabilir bir inspiratuvar akım ölçer (Clement Clarke International Ltd., Edinburgh, Birleşik Krallık) kullanılarak yiyecek katkı maddesi zorlamasından önce, zorlama sırasında ve zorlama sonrasında ölçüldü. Ölçüm öncesinde hastalardan sekresyonlarını atmaları için burunlarını temizlemeleri istendi. Tüm ölçümler oturur durumda iken, ağız maskesinin etrafında iyi bir koruma var iken ve hastalar ağızları kapalı şekilde burunlarından rezidüel hacimden toplam akciğer kapasitesine nefes alırken gerçekleştirildi (19).

Çift-kör plasebo kontrollü uygulamanın değerlendirilmesi

Her katkı maddesi için test sonuçları elde bulunan olgu öyküsü bilgileri ile ilişkilendirilerek değerlendirildi. Zorlama testinin sonuçları, hastalarda rinit semptomları (burun tıkanıklığı, hapşırma ve burun akıntısı) ile birlikte nazal doruk inspiratuvar akımda sahte zorlama sonrası ölçüm ile karşılaştırıldığında en az % 20 azalma saptanmasında, “pozitif” olarak değerlendirildi. Provokasyon sonuçları, subjektif semptomların (diğer rinit semptomlarının yokluğunda burun tıkanıklığı) bulunması ancak nazal doruk inspiratuvar akımda belirgin bir azalma olmaması durumunda, “büyük olasılık ile negatif” olarak, hastalarda objektif değişikliklerin ya da subjektif değişikliklerin bulunmaması durumunda ise “negatif” olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Hastaların yaşları ortalama değer \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Semptom skorları, toplam semptom skoru (semptom skorlarının toplamı) olarak değerlendirildi. Hazırlık döneminde, yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet döneminde ve açık zorlama döneminde saptanan toplam semptom skoru ortanca değer (en düşük ve en yüksek aralık) şeklinde sunuldu. Analiz için non-parametrik istatistiksel testler kullanıldı. İlk analiz olarak Kruskal-Wallis testini kullandık. Anlamli değişikliklerin saptanması durumunda Wilcoxon

sıralama testi kullanılarak ikinci analiz gerçekleştirildi. P değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastaların tümü çalışmayı tamamladı. İki yüz yirmi altı hastadan yirmisi yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulandıktan sonra semptomlarında bir iyileşme bildirirken 206 hasta semptomlarında bir iyileşme bildirmedi. Özellikle, 226 hastadan altısı (% 2.6) semptomlarından arınmıştı ve 226 hastadan ondördü (% 6.2) semptomlarında bir iyileşme bildirmişlerdi.

Çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar öncesi dönemde rinit için günlük semptom skorları

Semptomları kötüleşen grupta (20 birey) yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulamasından önce ortanca rinit semptom skoru 8.5 (aralık 2 ile 12) iken diyet uygulamasından sonra ortanca rinit semptom skoru 2.5 (aralık 0 ile 4) olacak şekilde belirgin olarak azalmıştı. Yanıtsız olan grupta (206 birey) rinit semptom skorunda belirgin bir değişiklik ya da semptomlarda bir kötüleşme gözlenmedi: diyet uygulamasından önce ortanca rinit semptom skoru 8.0 (aralık 2 ile 12) iken diyet uygulamasından sonra ortanca rinit semptom skoru 8.5 (aralık 3 ile 12) idi (P değeri istatistiksel olarak anlamlı değil). Yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulanması sonrasında semptomlarında iyileşme saptanan grupta, yiyecek katkı maddesinden zengin diyet ile açık zorlama uygulandığında ortanca rinit skoru olan 7.5 (aralık 5 ile 12), yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulanması sırasındaki ortanca rinit skoru olan 2.5 (aralık 0 ile 4) ile karşılaştırıldığında daha yüksek idi (P değeri < 0.05), ancak yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulanması öncesi dönem ile açık zorlama uygulaması dönemi arasında herhangi bir farklılık saptamadık (P değeri istatistiksel olarak anlamlı değil).

Zorlama

Çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar, yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulanmasına yanıtı olan ve olmayan, tüm hastalarda

gerçekleştirildi. Kötüleşme gözlenmeyen grup çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar için kontrol grubu olarak kullanıldı. Toplam 9452 zorlama uyguladık. Bu sayı şu testlerin tümünün toplamıdır: 1356 (226 hasta test edildi ve sahte zorlama (nazal doruk inspiratuvar akımın bazal değerleri) amacı ile altı plasebo kullanıldı) ve 4048 (çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar için kullanılan plasebo kapsüllerinin sayısı) ve 4048 (çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar için kullanılan yiyecek katkı maddesi kapsüllerinin sayısı).

Aşağıda sunulan verilerin tümü çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar için kullanılan yiyecek katkı maddesi kapsüllerinin sayısına (4048) atıf yapılarak hesaplanmıştır. Çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar ile uyarılan rinit açısından 20 zorlama (% 0.5) hastaların rinitin objektif semptomları ve subjektif semptomları ile birlikte nazal doruk inspiratuvar akımda bazal değerlere göre % 20 ve üzerinde azalma ile başvurmaları nedeni ile “pozitif” olarak değerlendirilmiştir. Kırkbeş zorlama (% 1.1) hastaların nazal doruk inspiratuvar akımda bazal değerlere göre % 20 ve üzerinde azalma olmaksızın ve rinitin diğer objektif semptomları olmaksızın sadece burun tıkanıklığı ile başvurmaları nedeni ile “büyük olasılık ile negatif” olarak değerlendirilmiştir. Son olarak, 3983 zorlama (% 98.4) rinitin objektif semptomlarının ya da subjektif semptomlarının saptanmaması nedeni ile “negatif” olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Doz ile uyarılan rinit yönünden, yirmi hastada 100 mg dozunda monosodyum benzoat kullanılarak gerçekleştirilen çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar pozitif reaksiyon oluşturmuştur. Çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar ile uyarılan diğer reaksiyonlar “büyük olasılık ile negatif” olarak değerlendirilmiştir: iki hastada 40 mg dozunda tartrazin kullanılarak, yedi hastada 200 mg dozunda eritrozin kullanılarak, 19 hastada 200 mg dozunda monosodyum benzoat kullanılarak, üç hastada 200 mg dozunda p-hidroksibenzoat kullanılarak, altı hastada 20 mg dozunda sodyum metabisulfit kullanılarak ve son olarak sekiz hastada 400 mg dozunda monosodyum glutamat kullanılarak.

Reaksiyonları “pozitif” ya da “büyük olasılık ile negatif” olarak değerlendirilmiş olan hastaların tümünde zorlama testlerinin tekrar edilmesine karşın değişiklik saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada rinit yakınması olan 226 hastadan yirmisinde (% 8.8) monosodyum bezoat uygulamasına karşılık olarak rinitin tipik semptomları şeklinde, çift-kör plasebo kontrollü yiyecek katkı maddesi zorlaması ile doğrulanan, sahte zorlama sonrasında nazal doruk inspiratuvar akımda % 20 ve üzerinde azalma ile birlikte, reaksiyon gelişti. Aynı hastalarda yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış diyet uygulanmasından sonra rinit semptomlarında kötüleşme gözlendi. Daha kesin şekil-

Tablo 4. Rinit semptomları açısından çift-kör plasebo kontrollü uygulama sonuçları

Madde	Nazal doruk inspiratuvar akımda bazal değerlere göre % 20 ve üzerinde azalma ile birlikte rinit semptomları (P)	Nazal doruk inspiratuvar akımda bazal değerlere göre % 20 ve üzerinde azalma olmaksızın subjektif rinit semptomları (PN)	Rinit semptomları yok (N)	Toplam test sayısı
	n (%)	n (%)	n (%)	
Plasebo	0 (0)	0 (0)	5404 (100)	5404*
E102	0 (0)	2 (0.3)	676 (99.7)	678
E127	0 (0)	7 (1.0)	671 (99.0)	678
E211	20 (3.0)	19 (2.9)	619 (94.1)	658
E218	0 (0)	3 (0.5)	675 (99.5)	678
E223	0 (0)	6 (0.9)	672 (99.1)	678
E620	0 (0)	8 (1.2)	670 (98.8)	678
Toplam katkı maddeleri	20 (0.5)	45 (1.1)	3983 (98.4)	4048

P, rinit için pozitif yanıt; PN, rinit için büyük olasılık ile pozitif yanıt; N, rinit için negatif yanıt

*Zorlamalar için kullanılan plasebo kapsüllerinin toplam sayısı

de, yiyecek katkı maddelerinden arındırılmış bir diyet uygulandıktan sonra 226 bireyden altısı (%2.6) semptomlarından arınmıştı ve 226 bireyden ondördü (% 6.2) semptomlarında bir iyileşme bildirmişlerdi. Bu çalışma, persistan rinit için yiyecek katkı maddelerinin olası rolünün gösterildiği ilk kontrollü klinik çalışmadır.

Rinit burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma ve burun kaşınması ile karakterize olan bir semptomatik hastalıktır (1, 2, 4). Soğuk algınlığının dışarıda bırakılmasından sonra rinit allerjik ya da non-allerjik, non-infeksiyöz olarak sınıflandırılabilir (1). Son rinit kategorisi genellikle hem bilinen, hem de bilinmeyen kaynaklı riniti içermektedir (1, 20).

Yiyecek katkı maddelerinin ürtiker, anjiyo-ödem, anafilaksi, astma, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, baş ağrısı, kollajen doku hastalıkları, damar hastalıkları ve davranış bozukluklarının içinde bulunduğu bir dizi klinik durumdan sorumlu olduğunu öne süren bazı çalışmalar tıbbi literatürde yer almıştır (6, 7, 9, 13, 14, 21-27).

Yiyecek katkı maddelerine karşı ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların sıklığı iki topluma dayalı çalışmada bildirilmiştir. Okul çağında olan çocuklar üzerinde yapılan bir Danimarka çalışmasında olguların % 6.6'sında yiyecek katkı maddelerine karşı istenmeyen reaksiyon fark edilmiş ve olguların % 2'sinde yiyecek renklendiricileri, koruyucular ve tatlandırıcılara karşı istenmeyen reaksiyon gelişmiştir. Başlıca semptomlar atopik dermatit ya da ürtikerin alevlenmesi olmuştur. Olguların % 1'inde, kapsüller içinde bulunan renklendiricilerin ve koruyucuların karışımları kullanılarak uygulanan çift-kör plasebo kontrollü zorlamalara karşı reaksiyon ortaya çıkmıştır (26). Birleşik Krallık'ta çocuklar ve genç erişkinler üzerinde gerçekleştirilen topluma dayalı bir çalışmada bireylerin % 7.4'ü yiyecek katkı maddelerinin neden olduğu istenmeyen reaksiyonlar bildirmişlerdir. Bu çalışmada üç bireyde yiyecek katkı maddesine gruplarına, renklendiricilere, koruyuculara ve antioksidanlara, karşı pozitif zorlamalar saptanmıştır. Semptomlar baş ağrısı, üst abdominal ağrı, ekzema ve duygulanım değişiklikleri olmuştur. Yiyecek katkı maddesi intoleransı görülme sıklığı % 0.026

olarak bildirilmiştir (27). İki çalışmada görülme sıklığı tahminleri açısından gözlenen büyük değişkenlik yiyecek katkı maddeleri benzeri büyük madde gruplarına karşı ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların araştırılmasında yaşanan zorluğu yansıtmaktadır. Bu durum aynı zamanda bu tür çalışmalarda üzerinde çalışılan toplulukların heterojenitesini de yansıtmaktadır. Bu durumun tersine, bizim çalışmamızda üzerinde çalışılan bireyler sadece persistan rinitten etkilenmişlerdi ve hiçbiri atopik ya da allerjik özellikte değildi.

Bu nedenle, literatürde rinit ile yiyecek katkı maddeleri arasındaki ilişki konusunda çok kısıtlı veriler sunulmuştur. Rinit ve yiyecek katkı maddeleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amacı ile MEDLINE veritabanını kullanarak ve allerji, otorinolarinoloji ve pulmonoloji uzmanlık dergilerini manuel olarak inceleyerek 1965'ten Aralık 2002'ye dek kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirdik. Rinit ve yiyecek katkı maddeleri arasındaki ilişki üzerine sadece üç olgu sunumu ile çoğu anektodal özellikte olan ve uygun tanı yöntemlerinin eksikliği nedeni ile yoğun şekilde taraflı olan 13 derleme saptadık. Asero üç olgu sunumu tanımlamıştır (28-30). Birinci olgu sıkı şekilde kontrol edilen yöntemler ile tanı konulmuş olan sodyum benzoata karşı intoleransın neden olduğu bir kronik rinit olgusudur (28). İkinci olgu yiyecek katkı maddelerine karşı çoklu intoleransın hem kronik rinite, hem de kronik ürtikerin kötüleşmesine neden olduğu bir olgudur (29). Üçüncü olgu benzoata karşı intoleransın neden olduğu bir non-atopik persistan rinit olgusudur (30).

İntolerans reaksiyonu, yiyecekler ile birlikte katkı maddelerinin alınmasının hastalığın nedeni olduğu ve bu katkı maddelerinden sakınılmasının semptomların tümü ile düzelmesine neden olacağı anlamına gelmektedir. Katkı maddelerinin yeniden alınmaya başlanması durumunda relapslar ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda katkı maddelerinden arındırılmış diyetin uygulanmasından sonra 226 hastadan sadece altısında tam remisyon gözlenirken 226 hastadan ondördünde rinit semptomlarında bir iyileşme saptandı. Katkı maddelerinden arındırılmış diyet ve katkı maddelerinden zengin diyetle ilişkin veriler yiyecek katkı maddelerinin etiyolojik

etkenler olmaktan çok tetikleyici ve alevlendirici etkenler olduklarını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar yiyecek katkı maddelerinin neden mevcut bulunan persistan rinit benzeri bir kronik hastalığı kötüleştirdiğini açıklayabilir.

KAYNAKLAR

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl.):S147-334.
- Togias AK. Non-allergic rhinitis. In: Mygind N, Naclerio RM, editors. Allergic and non-allergic rhinitis: clinical aspects. Copenhagen: Munksgaard,1993:159-66.
- Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112:1019-30.
- Lund VJ. International Rhinitis Management Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;49(Suppl. 19):1-34.
- Carney AS, Jones NS. Idiopathic rhinitis: idiopathic or not? *Clin Otol* 1996;21:198-202.
- Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Host A et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. *Allergy* 1999;54:27-45.
- Wuthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998;53(Suppl. 46):131-5.
- Petrus M, Bonaz S, Causse E, Rhabbour M, Moulie N, Netter JC et al. Asthma and hypersensitivity to benzoates. *Arch Pediatr* 1996;3:984-7.
- Reus KE, Houben GF, Stam M, Dubois AE. Food additives as a cause of medical symptoms: relationship shown between sul.tes and asthma and anaphylaxis; results of a literature review. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1836-9.
- Stevenson DD. Monosodium glutamate and asthma. *J Nutr* 2000;130(Suppl. 4S):1067S-1073S.
- Corder EH, Buckley CE III. Aspirin, salicylate, sul.te and tartrazine induced bronchoconstriction. Safe doses and case definition in epidemiological studies. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1269-75.
- Kowalski ML, Sliwiska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:580-98.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. E.cacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double blind placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with hypersensitivity to food and additive and/or ASA. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.
- Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: principles and practice*, 5th edn. St Louis: Mosby-Year Book, 1998: 1162-82.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Vignola AM, Profita M, Esposito-Pellitteri M, Biasi D et al. Urinary metabolites of histamine and leukotrienes before and after placebo-controlled challenge with ASA and food additives in chronic urticaria patients. *Allergy* 2002;57:1180-6.
- Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J, PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003;58:672-5.
- Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
- Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie WJR, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. *Clin Exp Allergy* 2000;30:833-8.
- Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy* 1997;52(Suppl. 40):3-6.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
- Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Workman E, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982;2:1115-7.
- Warner JO. Food and behaviour. Allergy, intolerance or aversion. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:112-6.
- Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, Zagni P, Caramaschi P, Pacor ML. Elimination diet in the treatment of selected patients with hypersensitivity vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:131-5.
- Wuthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993;71:379-84.
- Fuglsang G, Madsen G, Halken S, Jorgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;49:31-7.
- Young E, Patel S, Stoneham M, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21:241-7.
- Asero R. Food additives intolerance: a possible cause of persistent rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:937-8.
- Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:531-2.
- Asero R. Persistent rhinitis induced by benzoate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:197.

Orijinal İngilizce şekilded Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd. To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.