

İrritabl Barsak Sendromunda Gıda Alerjisi

Ebru UZ¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

İrritabl barsak sendromu (İBS) defekasyon düzensizliği ve defekasyonla değişiklik gösteren barsak alışkanlığı ile kanında rahatsızlık hissi, şişkinlik ve ağrı yakınmalarının görüldüğü, motor, duyuşsal ve santral sinir sistemi ile ilişkili en sık görülen fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığıdır (1).

Hastalığın etiopatogenezinde barsak sensitivite bozukluğu, ekstraintestinal motor disfonksiyon, nörohumoral aktivite bozuklukları (2-4), gastrointestinal enfeksiyonlar (5-7), psikolojik faktörler, gıda allerjisi ve genetik faktörler gibi pek çok sebep suçlanmaktadır (8). İBS semptomları duyuşsal gerilim ve stres periyodları esnasında veya sonrasında artar (9). İBS hastalarından, semptomları yemeyi takip ettiğinden dolayı belirli gıdalara karşı allerjik olduklarını işitmek çok yaygındır. Hastaların yaklaşık 1/3'ü abdominal semptomların bir sebebi olarak gıdaları suçlamaktadır (10). Bununla birlikte İBS'deki postprandiyal semptomları Roma II kriterlerinde yer almaz.

BESİN ALERJİSİ VE İBS

Birçok klinisyen gıda alımı ile İBS semptomları arasında ilişkinin olduğu konusunda hemfikirdir. Dikkatli bir anamnezle İBS'li bazı hastalarda yemekten sonra ani bir diyare ve ağrı geliştiği anlaşılmaktadır. Ancak bunun allerji mi yoksa gıda intoleransı mı olduğu çoğunlukla tespit edilemez (11). Ağrı, şişkinlik ve diyare gibi abdominal semptomları besin allerjisinde sık olduğundan, bu reaksiyon-

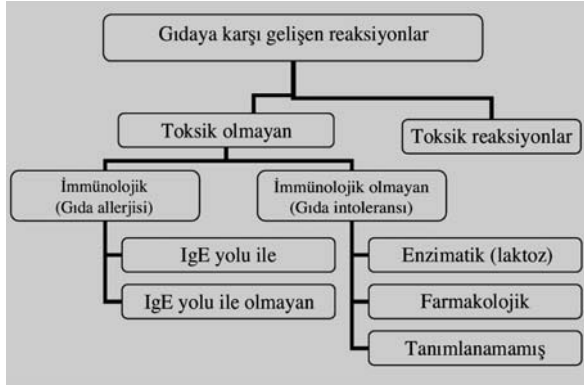
ları gösteren diğer tüm hastalıkları dışlamak gerekir.

Simren ve arkadaşlarının 330 hasta ve 80 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı bir çalışmada gıdalarla ilgili semptomların ilişkisi sorgulanmış ve hastalara depresyon ve anksiyete değerlendirme skalası uygulanmış. Hastaların %64'ünde yiyeceklerle semptomları arasında ilişki olduğu, özellikle karbonhidrat ve yağdan zengin gıdalarla semptomların arttığı, ayrıca kadın cinsiyet ve anksiyetesi olanlarda gıda ilişkili semptomların daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (10).

Yiyecek hipersensitivitesi (allerjisi), yiyecek alımını takiben oluşan herhangi bir anormal immünolojik reaksiyonu kapsamaktadır. Bu reaksiyonların çoğu spesifik IgE aracılığıyla (Tip I) ortaya çıkar. Buna karşın gıda intoleransı; gıda ürünlerine karşı immünolojik olmayan enzimatik (laktöz intoleransı), farmakolojik (yiyecekteki doğal vazodilatörlerin doğrudan etkisi) ve tanımlanamayan reaksiyonları grubunu kapsar (Şekil 1) (12).

Gıdalarla İlgili İBS Patofizyolojisinde Muhtemel Dört Mekanizma Rol Oynamaktadır (13).

- Gıda allerjisi,
- İntolerans,
- Gıda veya tetikleyici faktöre karşı abartılı cevap,
- Gaz üretiminin artması.



Şekil 1. Gıda ile ilgili reaksiyonlar

A. GIDA ALERJİSİ

Hipersensitivitede intoleranstan farklı olarak gerçek bir alerji durumu vardır ve yiyecek alımını takiben anormal immünolojik reaksiyon oluşmaktadır. Çalışmalarda gıda alerjisi oranının %1-7.5 arasında değiştiği gösterilmiştir (13).

Gastrointestinal immünolojik ve nonimmünolojik bariyerlere rağmen antijenik gıda proteinleri kana geçebilir (14). Alerjide gıda antijenleri intestinal mukozada bulunan mast hücreleri üzerindeki IgE antikörlerle etkileşmektedir. Mast hücreleri ve bazofil hücreler IgE'nin Fc kısmına yönelik reseptörler taşımaktadır. Antijen reseptör bağlanması ile beraber mast hücreleri aktive olmakta ve çeşitli mediatörler (histamin, proteazlar, heparin, proteoglikan, eozinofilik kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktörler, lökotrienler, prostoglandinler gibi) salınmaktadır. Bu faktörlerin etkisi ile barsak permeabilitesi, mukus yapımı, peristaltizm, inflamatuvar hücre infiltrasyonu artmakta ve ağrı lifleri uyanmakta sonuç olarak bulantı, kusma, abdominal distansiyon, kramp, ağrı, gaz ve diyare ortaya çıkmaktadır (15).

IgE aracılı gastrointestinal reaksiyonlar endoskopik olarak lokal vazodilatasyon, ödem, mukus sekresyonu ve peteşiyal hemoraji şeklinde gözlenir (12). Artmış mukozal permeabilite ve vazodilatasyon sayesinde daha fazla miktarda gıda antijeni dolaşıma geçmekte ve sindirim sistemi dışı reaksiyonların (ürtiker, egzema, rinit, larengeal ödem, astma ve anafilaksi) gelişmesine yol açmaktadır. Bu hastalarda diyet eliminasyonu ve disodyum kromoglikat ile iyi sonuç alınır. Bununla birlikte akut hipersensitivite reaksiyonları İBS'nun nadir nedenlerindedir (16).

Bazı hipersensitivite reaksiyonları IgE aracılı olmayan, mast hücrelerinden histamin salınımını içerir. Muhtemelen mast hücre aktivasyonu ile birlikte mediatör salınımı enterik sinir sistemi ve beyin barsak aksını etkileyerek İBS semptomlarına neden olmaktadır (17).

Tip II, III, IV ile de gıda reaksiyonları görülebilmektedir. Tip II (sitotoksik) gıda reaksiyonu çok nadirdir. Tip IV (hücre aracılı) reaksiyon muhtemelen oldukça sıkır ancak semptomların geç ortaya çıkışı (saatler veya günler) nedeniyle klinik korelasyon oldukça zordur (15).

Gıda alerjisi gastrointestinal sistemde çok farklı klinik tablolara yol açabilir (Tablo 1) (12).

Tablo 1. Gastrointestinal gıda alerjileri

IgE aracılı gıda alerjisi
- Oral alerji sendromu
- Gastrointestinal anafilaksi
- Alerjik eozinofilik gastroenterit
IgE aracılı olmayan gıda alerjileri
- Gıda ilişkili enterokolit sendromu
- Benign eozinofilik proktokolit
- Gıda proteini ilişkili enteropatiler
Çölyak Hastalığı
Dermatitis Herpetiformis
- Alerjik eozinofilik gastroenterit
- İnek sütü alerjisi
Patojenik mekanizması bilinmeyenler
- İnfantil kolit
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- İritabl barsak sendromu

Gıda alerjisini ispatlamak dolayısıyla gıda alerjisinin gerçek sıklığını belirlemek zordur. Dikkatli bir hikaye, fizik muayene ve özel laboratuvar testleri gerekir. Eozinofili, serum IgE düzeyi artışı, gaita pH'ı, deri testleri (deri prick test ve RAST test), bazofil histamin salınım testi, intestinal mast hücre histamin salınım testi, intestinal biyopsi tanımlanan laboratuvar testleridir (13, 15). Son yıllarda kan, feçes, mukozal biyopsilerinde gösterilen eozinofilik katyonik protein, mast hücre triptazı, bazofil histamin ve lökosit-MPO da hipersensitivite göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (18). Kuşkuyla besin maddelerinin kolon mukozasına enjeksiyonu ile enjeksiyon sahasından alınan biyopsiler

de eozinofil ve mast hücre reaksiyonları görülebilir (19). Ancak bu test deri prick testi ve serum IgE, IgG4 düzeyi ile zayıf korelasyon göstermektedir (20, 21).

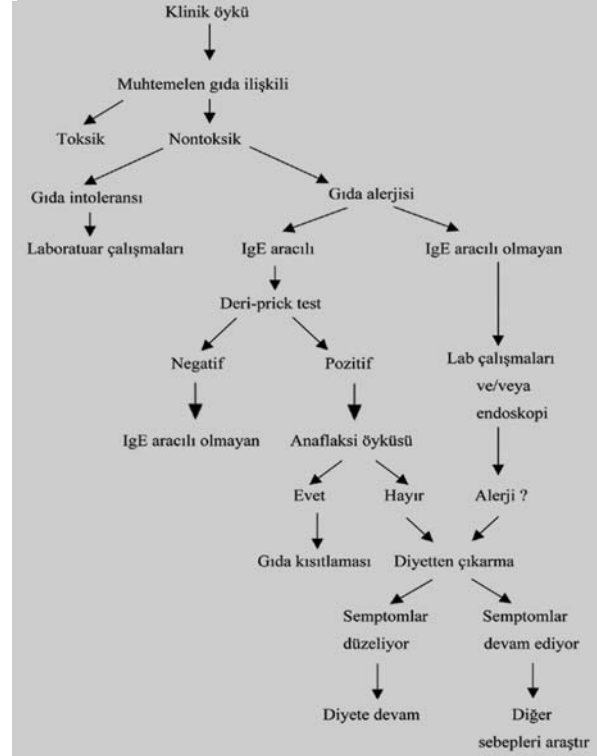
Soares ve arkadaşları tarafından 14 İBS, 15 fonksiyonel dispepsi ve 14 normal kolonik fonksiyonu olan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada skin prick teste pozitif cevap İBS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22).

1991'de Bengtsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gıda ile ilişkili diyaresi olan 37 hastanın 13'ünde 1-7 çeşit gıdaya, 5 hastada aeroalerjenlere karşı prick test pozitifliği, 7 hastada yüksek serum IgE düzeyleri saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 24'ünün (%65) endoskopik biyopsilerinde mukozada IgE (+) duodenal mast hücre artışı görülmüştür. Mast hücre artışı ile serum IgE düzeyleri ve prick test pozitifliği arasında korelasyonun olmadığı belirtilmiştir (23). Spesifik IgE'lerin intestinal mukozada yerleştiği ve sonuç olarak gıda alerjisi olan pek çok hastanın serum IgE düzeylerinin düşük ve deri prick testlerinin negatif çıktığı şeklindeki hipotez bu durumu açıklamaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarama metodu olarak dışkıda IgE bakılmasını önerirken bazıları ise spesifik fekal eozinofil ve mast hücre mediatörlerinin ölçümünü önermektedirler (15, 24).

Gıda reaksiyonlarının değerlendirilmesinde alerjistler sıklıkla deri testlerini kullanmalarına rağmen kuvvetli bir tanı aracı olarak kabul etmemektedirler. Eğer IgE aracılı gıda alerjisinden şüpheleniliyorsa deri prick test veya RAST test seçilmeli ardından diyetten çıkarma ve provokasyon testleri yapılmalıdır. Eğer IgE aracılı olmayan gastrointestinal alerji düşünülüyorsa laboratuvar ve endoskopik çalışmalar (diyetten çıkarmayla birlikte) tercih edilmelidir (Şekil 2) (12).

Özellikle İBS'de semptomların gıdaya bağlı olup olmayacağını en iyi kanıtlayan "altın standart" diyetten çıkarma testleridir (13, 15).

Jones ve arkadaşlarının yaptığı gıdalardan tek tek diyetle sokulmasıyla yapılan bir çalışmada diyet kısıtlamasını takiben İBS'li hastaların 2/3'ünde gıda intoleransının olduğu görülmüştür. Bu bulgular küçük bir grupta yapılan bir çalışmada rektal prostoglandin E2 salınımının artışı ile konfirme edilmiştir (25). Ayrıca klasik alerji testleri (skin prick test, serum IgE konsantrasyonu, RAST test gibi) negatif olarak bulunmuştur. Diğer terapötik çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya konmuştur (26).



Şekil 2. Gıda reaksiyonlarının değerlendirilmesi

Petitpierre ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 İBS'li hastanın %46'sında Prick testi pozitif (27), 1992'de Stefanini'nin yaptığı bir çalışmada 101 diyare predominant İBS'li hastanın 74'ünde (%73) prick testi pozitif (28), 1999'da Dainese'nin yaptığı bir çalışmada 128 İBS'li hastanın 67 (%52.3)'ünde prick testi pozitif (29), Bentley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 27 İBS'li hastanın 3'ünde prick testi pozitif (30) saptanmıştır.

1996'da Bischoff ve arkadaşlarının yaptığı 375 hastada (255 Crohn, 82 Ülseratif kolit ve 38 İBS) %32 hasta gıda reaksiyonu ile ilgili semptom vermiş, bunların %14.4'ünde gıda alerjisinden şüphelenilmiş (artmış total IgE, eozinofili, kromoglikata cevabı ve atopik hastalığa ait bulgu varlığına göre) %3.2 hastada gıda alerjisi tanısı, provokasyon testi ve gıda eliminasyonu ile konmuştur. Çalışmada kolonoskopik alerjen provokasyon testi sırasında spesifik gıda alerjenleri ile mukozal inflamatuvar reaksiyonların tetiklendiği tespit edilmiş ayrıca gıda alerjisinden şüphelenilen hastalarda serum ECP yüksek bulunmuştur (31).

Yine 2004 yılında Atkinson ve arkadaşlarının yaptığı 150 İBS'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada IgG düzeyi yüksekliğine göre tespit edilen gıdaların üç ay süreyle diyetten çıkartılması ile, hastaların kolonik ve nonkolonik (hayat kalitesi, depresyon ve anksiyete durumları vb.) semptomlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzelmeler olduğu saptanmış; diyetin yeniden serbest bırakılması ile hastaların %24'ünde semptomlarda tekrar kötüleşme olduğu bildirilmiştir (32).

Türkiye'de 2002'de Telaku'nun yaptığı bir çalışmada 30 İBS (15 diyare dominant İBS, 15 ishal dominant İBS) hastasının kan ve dışkı ECP, serum total Ig E, periferik ve doku eosinofil sayısı kontrole göre anlamlı bulunmamıştır (33). Telaku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anlamlı fark bulunmamasının sebebi hasta sayısının yeterli olmaması olabilir.

Diyetten çıkarmaya pozitif cevap oranı çeşitli çalışmalar arasında farklılık göstermekte olup %15-67 arasında değişmektedir (27, 34 -37). Bu çalışmalar içinde en fazla hasta sayısı 1989 yılında Nanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadadır. 200 hastalık bu çalışmada diyetten çıkarmaya cevap oranı %47.9 olarak tespit edilmiştir (36).

Gıda alerjisinin tespiti gerçekten zordur ve çalışmalar arasındaki fark muhtemelen bu nedenden kaynaklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda alerjen gıdalarla ilgili herhangi bir liste tespit edilememiştir. Semptomlara en sık sebep olan yiyecekler süt, yumurta, balık, fındık, su ürünleri, buğdaydır (11, 13). En sık tespit edilen protein alerjisi gluten içeren buğday alerjisidir. İBS tanısı ile izlenen 102 hastada Wahnschaffe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %35'inde Çölyak Hastalığı için genetik markırlar pozitif bulunmuş ve glutensiz diyetle iyileşme saptanmıştır (38).

Diyet kısıtlaması faydalı olmakla birlikte pahalı olması ve uygulama zorluğu nedeniyle etkili olarak kullanılamamaktadır. Ayrıca sıkı diyet nedeniyle D vitamini ve kalsiyum eksikliği gibi beslenme bozukluklarının görülmesi de nadir değildir bu nedenle gerçekten tanı için gerekli olmadıkça yapılmamalıdır (12).

B. GIDA İNTOLERANSI

İntoleransta (laktöz, sorbitol, fruktoz, sükröz, trehaloz) kolon pasaj içerisinde geçen maddeler lümeneye doğru sıvı akışına ve bununla birlikte barsak

düzenini değiştirerek diyare ve ağrıya neden olmaktadır.

İnce barsakta disakkaridler intestinal enzimlerce daha sonra absorbe olan iki monosakkaride ayrılır. Eğer bölünme olmazsa, disakkarid bakteriyel enzimlerce parçalanacağı kolona gelir. Son ürünler kısa zincirli karbonik asitler ve gazlardır. Alt kolona ulaşan disakkaridler ozmotik diyareyi indüleyebilir. Örneğin laktaz eksikliğinde laktöz sindirilemez ve fermente edilerek diyare ve gaz neden olmaktadır (39). H2 solunum testi ve diyetten laktöz eliminasyonu ile laktöz intoleransı saptanabilmektedir. Çalışılan İBS hastaların alt grubuna (diyare ağırlıklı veya değil) bağlı olarak İBS'da laktöz malabsorpsiyonu prevalansı değişir (40, 41). Şaşırtıcı olarak İBS hastalarının yaklaşık üçte birinde patolojik laktöz testi olduğu bildirilmiş ve yansının laktözsüz diyetten fayda gördüğü söylenmiştir (42, 43).

Sükrozdan daha tatlı olan fruktoz (doğal olarak meyvelerde ve balda bulunur) 50-70 g alınırsa midenin çabuk boşalmasına yol açarak ve ince barsakta yavaş absorbe olarak sağlıklı bireylerde kramp ve diyareye yol açabilir (44).

HÜTF'de 4331 kişide yapılan prevalans çalışmasında genel popülasyonda gıda intoleransı %4.5 olarak saptanmıştır (45). Jarreth ve arkadaşları İBS olan ya da olmayan kadınlarda diyet bileşimini karşılaştırarak her iki grubun da benzer kalori, yağ, protein ve lif alımı olduğunu, ancak İBS hastası olan kadınların daha çok rafine karbonhidrat tükettiğini buldular (46). Bu yüzden, İBS ve diyareli hastalar kahve, alkol, alkolsüz içecekler, elma suyu, sakız tüketimi açısından sorgulanmalı ve bunların aşın miktarlarını azaltmaları önerilmelidir.

C. GIDA VE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLERE KARŞI ABARTILI CEVAP

Simren ve arkadaşlarının yaptığı 16 İBS'li (8 diyare predominant ve 8 konstipasyon predominant) ve 13 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada İBS'li hastalarda lipid infüzyonuna kontrol grubuna karşı artmış sensitivite tespit edilmiştir. Bu çalışma İBS'de gıdaların gerçekten tetikleyici rol oynayabileceğini ve bunun visseral hipersensitivite artışıyla ilişkili bazı mekanizmalarla olabileceğini vurgulamaktadır (47).

İBS'de görülen postprandial semptomların nedeni aşın gastrokolonik reflektir. Burada gıda (gıda içerisinde yağ miktarı, alkol, kahve, baharat)

tetikleyici rol oynayarak, artmış visseral hipersensitiviteye neden olmaktadır (35).

Kahve, içindeki aktif maddelerin yanında kafein içerir ve doza bağımlı olarak diyareye yol açabilir (48). Brown ve arkadaşları, kahvenin sağlıklı bireylerde rekto sigmoid motor aktiviteyi stimüle ettiğini bildirmişlerdir (49). Ayrıca kafein intestinal sekresyonları ve gastrin salınımını stimüle eder (50).

Kronik alkolizmi olan hastalarda oro-çekal transit zamanı artmış, ya da azalmış olarak bulunmuştur. Bunun aksine epidemiyolojik çalışmalar alkol tüketiminin değişik gruplardaki İBS hastalarında benzer olduğunu ve sağlıklı bireylerden farklı olmadığını ortaya koymuştur (51).

D. GAZ ÜRETİMİNİN ARTMASI

Endojen gaz üretimi miktarı, substratların hazır olmasına ve bakteriyel floranın bileşimine bağlıdır. Diyetteki bazı lif tipleri (örneğin ksilen ve pektin) mikroflora tarafından fermente edilir ve gaz üretilirken, fermente olmayan liflerde (örneğin selüloz ve mısır kepeğinde) bu olmaz. İBS hastalarında karbonhidratların intestinal malabsorbsiyonu olduğu bildirilmiştir.

King ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBS'li hastalarda kolonik gaz üretiminin (özellikle hidro-

jen gazının) arttığı tespit edilmiştir. Çalışma karbonhidrat intoleransı olmayan 6 İBS'li hasta ile 6 sağlıklı kontrol üzerinde yapılmış ve İBS'li hastalarda fermentasyonda ve hidrojen üretiminde belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu hastalarda diyetle fermentasyon ve gaz üretimi azaltılabilmektedir. İBS'nin patogeneğinde fermentasyonun önemli bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (52).

Sonuç olarak İBS patofizyolojisinde gıda alerjisinin yerinin olabileceği unutulmamalı, İBS'li olan hastada kapsamlı bir diyet öyküsü alınmalı ve özet bir diyet tavsiye edilebilmelidir. Gıdalar tüm İBS semptomlarından sorumlu değildir, ancak farklı diyet manipülasyonları farklı İBS hastalarında belirgin düzelme sağlamaktadır. Diyare ağırlıklı İBS hastalarında fruktoz ve sorbitol gibi şekerlerin alımı değerlendirilmeli, aynı zamanda kafein içeriği bağımsız olarak kahve alımı ve diğer uyanıcıların kullanımını sorgulanmalıdır. Laktoz intoleransı durumlarında hasta bu yönden uyanmalıdır. Diğer yandan, İBS'de yaygın olarak yararlı olduğu düşünülen lifler, potansiyel olarak gaz üretimi yoluyla İBS'de semptomları arttırabileceği için dikkatle kullanılmalıdır (53). Hastanın semptomları gıda alerjisini düşündürüyorsa, uygun yöntemlerle bu belirlenmeli ve gerekli tavsiyelerde bulunulabilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Drossman DA. Irritable bowel syndrome. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2 nd ed. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE (eds), Philadelphia 2001; 355-75.
2. Elsenbruch S, William C. Diarrhea-and constipation- predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol responses. The Am J Gastroenterol 2001; 96: 460-66.
3. Whitehead WE, Cheskin LJ, Heller BR, et al. Evidence for exacerbation of irritable bowel syndrome, during menses. Gastroenterology 1990; 98: 1485.
4. Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D. Irritable bowel syndrome. The Lancet 1997; 350: 1691-5.
5. Collins SM, et al. Putative inflammatory and immunological mechanisms in functional bowel disorders. Clin Gastroenterol 1999; 13: 429-36.
6. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis. BMJ 1999; 318: 565-6.
7. Olden KW, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1998: 1536-48.
8. Drossman A, Corazziari E, Talley J and the Roma II Multinational Working Teams. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2th. Ed., 2000: 351-432.
9. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, et al. Effects of stressful life events on bowel symptoms: Subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. Gut 1992; 33: 825.
10. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. Digestion 2001; 63: 108-15.
11. Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? Am J Gastroenterol 1998; 93: 2184-90.
12. Sampson HA. Food allergies. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, WB. Saunders Co. Philadelphia, 1998: 1688-95.

13. Floch M, Narayan R, et al. Diet in the Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 45-52.
14. Isolauri E, Kallioma`ki M, Rautava S. Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old allacies. *Gut* 2004; 53: 1391-3.
15. Hoffman KM, Sampson HA. Evaluation and management of patients with adverse food reactions. Third edition. In *Allergy, Asthma, and Immunology From Infancy to Adulthood*. Philadelphia 1996; 48: 665-86.
16. Stefanini GF, Bazzocchi G, Prat E, et al. Efficacy of oral disodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome and positive skin prick tests to foods. *The Lancet* 1986; 25: 207-8.
17. Carini C, Brostoff J. IgE complexe in food allergy. *Annals of Allergy* 1987; 59: 110-17.
18. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: Basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterol* 1992; 103: 1075-95.
19. Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J et al. Colonoscopic allergen provocation (COLAP): A new approach for gastrointestinal food allergy. *Gut* 1997; 40: 745-53.
20. Bischoff SC, Mayer J, Meier PN. Clinical significance of the colonoscopic allergen provocation test. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 384-351.
21. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1558-9.
22. Soares R.S., Figueiredo H.N, Maneschy C.P, et al. Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2004) 37: 659-62.
23. Bengtsson U, Rognum TP, Brandtzaeg P, et al. IgE-positive duodenal mast cells in patients with food-related diarrhea. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 95: 86-91.
24. Kalliomaki MA. Food allergy and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Nov; 21(6): 708-11.
25. Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, et al. Food intolerance: A major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982; 1: 115-17.
26. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-83.
27. Petitpierre M, Gumowski P, et al. Irritable Bowel Syndrome and hypersensitivity to food. *Annals of Allergy* 1985; 54: 538-40.
28. Stefanini GF, Bazzocchi G, Prati E, et al. Efficacy of oral disodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome and positive skin prick tests to foods. (letter) *Lancet* 1986; 1: 207-8.
29. Dainese R, Galliani EA, Lazzari F, et al. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroent* 1999; 94: 1892-7.
30. Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJB. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983; 2: 295-7.
31. Bischoff SC, Herrmann A, Manns MP. Prevalance of adverse reactions to food in patients with gastrointestinal disease. *Allergy* 1996; 51: 811-8.
32. Atkinson W, Sheldon T A, Shaath N, et al. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-64.
33. Telaku S, Hatemi İ, Erdamar S. İrritabl barsak sendromunda dışkı eozinofil katyonik protein değerleri. *UGH Antalya* 2002 PB5/1
34. Farah DA, Calder I, Benson L, et al. Specific food intolerance: Its Place as a cause of gastrointestinal symptoms. *Gut* 1985; 26: 164-8.
35. McKee AM, Prior A, Whorwell PJ. Exclusion diets in irritable bowel syndrome: Are they wortkwhile? *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 526-8.
36. Nanda R, James R, Smith H, et al. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 1099-104.
37. Jones AV, Shourthouse M, McLaughlan P, et al. Food intolerance: A major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982; 2: 115-7.
38. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 121: 1329-38.
39. Tolliver BA, Jackson MS, Jackson KL. Does lactose maldigestion really play a role in the irritable bowel syndrome? *J Clin Gastronterol*. 1996; 23: 15-17.
40. Böhmer CJM, Tuynman HARE. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1013-6.
41. Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C. Lactose malabsorption and irritable bowel syndrome. Effect of a long term lactose-free diet. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 117-21.
42. Newcomer AD, McGill DB. Irritable bowel syndrome. Role of Lactase deficiency. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 339-41.
43. Vernia P, Marinaro V, Argnani F, et al. Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: what should we believe? *Clin Nutr*. 2004 Oct; 23(5): 996-1000.
44. Elias E, Gibson GJ, GrenWood LF. The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals. *J Physiol Lond* 1968; 194: 317-26.
45. Kalyoncu AF. Survey on the allergic status in a Turkish population. *Ann Allergy Asthma Immunopathol* 1993; 38: 123-7.
46. Jareth M, Heitkemper MM, Bond EF. Comparison of diet composition in womwn with and without functional bowel disorder. *Gastroenterol Nurs* 1994; 16: 253-8.

-
47. Simren M, Hagman I, Abrahamsson H. Duodenal lipids lower colonic perception thresholds without affecting tone in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 1999; 116: A1084
 48. Turnberg LA. Coffee and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol* 1978; 75: 529-30.
 49. Brown SR, Cann PA, Read NW. Effect of coffee on distal colon function. *Gut* 1990; 31: 450-3.
 50. Wald A, Back C, Bayless TM. Effect of caffeine and coffee on fluid transport in the small intestine. *Gastroenterol* 1976; 71: 738-42.
 51. Addolorato G, Montalto M, Capristo E. Influence of alcohol on gastrointestinal motility: Breath hydrogen testing in oro-caecal transit time of chronic alcoholics, social drinkers and teetotaler subjects. *Hepatogastroenterol* 1997; 44: 1076-81.
 52. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187-9.
 53. Dapoigny M, Stockbrugger RW, Azpiroz F, et al. Role of alimentary fermentation in irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2003; 67(4): 225-33.