



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OKUL ÇOCUKLARINDA VE ERİŞKİNLERDE LAKTOZ MALABSORPSİYONU

T1178 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zafer BIÇAKCI

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Reha ARTAN

"Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"

Antalya, 1997

İçindekiler

Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 18
Hastalar ve Yöntem	19 - 21
Bulgular	22 - 29
Tartışma	30 - 37
Özet	38
Sonuç	39
Kaynaklar	40 - 45

GİRİŞ VE AMAÇ

Laktoz; doğada yalnız memelilerin meme dokusundan salgılanan sütün yapısında bulunan karbonhidrattır. Glukoz ve galaktozun oluşturduğu bu disakkarid, ince barsaktan doğrudan absorbe edilemez. Laktaz enzimi (Beta galaktozidaz) tarafından glukoz ve galaktoza hidrolize olması gerekir.

Anne sütüyle beslenme devam ettiği sürece, laktaza gereksinim olmakla birlikte memeden ayrılınca süt ana besin unsuru olmaktan çıkar. Laktaz enzimatik aktivitesinde de gitgide azalma olur.

Laktaz eksikliği sık rastlanan mukozal enzim defektidir. Laktaz eksikliğine sebep olan durumlar üç grupta toplanabilir ;

I. KONJENİTAL LAKTAZ YETMEZLİĞİ :

Otozomal resesif geçiş bilinmektedir. Mukozal yapısı normaldir, ömür boyu düzelmeksizin sürer.

II. PRİMER LAKTAZ YETMEZLİĞİ :

Etnik gruplara göre bazıları tekrar iki alt gruba ayırmaktadır. Bunlar; a) Orta ve Kuzey Avrupa ırkı tipi, % 20'den az,

b) Tropikal Afrika veya Asya ırkı tipi, % 65'den fazla.

III. SEKONDER LAKTAZ YETMEZLİĞİ :

Çeşitli ince barsak mukozal hastalıklarında gelişebilir.

Süt ve süt ürünleri alınmasını takiben oluşan gaz, abdominal rahatsızlık ve diyare, laktaz yetersizliğini düşündürür. Zenciler, Yahudiler, Akdeniz toplumları, Asyalılarda laktaz yetersizliği prevalansı yüksektir. Bu toplumlarda süte intoleransın da yaygın olduğu bilinmektedir (1-4).

Erişkinlerde laktoz malabsorpsiyonu için elde edilmiş veriler az sayıda bulunmakla birlikte Türkiye'de çocuklardaki sıklığı gösteren bir araştırmaya literatürde rastlamadık. Amacımız daha önce ülkemizde kullanılmamış olan noninvaziv bir absorpsiyon testi ile okul çocuklarında ve erişkinlerde erişkin tipi hipotaktazyanın sıklığını saptamak ve başlangıç yaşını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

Yalnızca süt ve süt ürünlerinde bulunan laktoz, yenidoğan ve süt çocuğunun başlıca karbonhidrat kaynağını oluşturmaktadır. Laktaz enzimi (Beta galaktozidaz), laktozu glukoz ve galaktoza parçalar. Laktaz enziminin etkinliği ftal yaşamda da vardır. Laktaz etkinliğinde 24. gebelik haftasından sonra belirgin artış olur. Diğer disakkaridazlardan sukraz ve maltaz ftal dönemde bile vardır. Prematreler son trimestrde yükselen laktaz etkinliğine sahip olamadan doğdukları için belirgin bir laktoz emilim bozukluğu gösterirler. Normal bir yenidoğan bile laktozun tümünü sindiremez iken bir prematürenin aldığı laktozun % 66'sı sindirilemeden kalın barsağa ulaşır (5). Doğumda en üst düzeyde bulunan laktaz etkinliği yaş büyüdükçe azalmaktadır. Stocuğu diş çıkardıktan sonra artık uygun olmayan anne memesinden yavaş yavaş ayrılarak yapay beslenmeye geçer. Bebeğin anneden biyolojik anlamda ayrılması doğumda değil, ancak memeden ayrılmasıyla olmakta ve laktaz etkinliği gitgide erişkindeki rezidüel düzeyine dek azalmaktadır. Bir erişkin günde 350 gram kadar karbonhidrat alır, bunun % 60'ını nişasta, % 30'unu sukroz, % 10'unu laktoz oluşturur. Monosakkaridler, disakkaridler ve nişasta

sindirilebilen karbonhidrat kaynaklarıdır. Bazı oligosakkaridler ve bitkisel liflerden ise yararlanılmamaktadır. Alınan karbonhidrat miktarı ve cinsi de karbonhidrat sindiriminin ve emiliminin derecesini belirleyen bir etmen sayılır. Normal koşullarda karbonhidratların % 20'si sindirilememektedir (5). Prematüre bebeklerde salt laktoz verilse bile bu oran daha yüksek olmaktadır. Buradaki inkomplet absorpsiyon, semptom veren anormal malabsorpsiyondan farklı olup bir gri zon gibi nitelenebilir (5). Sindirilemeden lümende kalan karbonhidratlar, ağırlıklı sakkarolitik bakterilerden oluşan kalın barsak mikroflorası için enerji kaynağı olmaktadır. Anaerobik floranın korunabilmesi için günde en az 60 gram karbonhidrat alınması gerekir (5).

Çocuklardaki laktaz enzim etkinliği azalışı diğer memelilerin yavrularında olduğu kadar hızlı değildir.

Laktaz, fırçamsı kenarlı epitelde ve en çok jejunumda bulunmaktadır, diğer disakkaridazlardan farklı olarak hidrolize edebilme oranı sınırlıdır.

Disakkaridazların dönüşümü oldukça hızlı olup yarı ömürleri 4-6 saat kadardır. Fırçamsı kenarlı epitelin dönüşümünden bile (6-14 saat) hızlıdır.

Normal koşullarda laktozun hidrolize olmasıyla meydana gelen glukoz ile galaktoz duodenum, jejunumdan emilir, daha distalde barsak lümeninde bulunmaz. Laktoz intoleransının başlıca nedeni, doğuştan veya edinsel olarak laktazın yetersiz bulunmasıdır. İkinci önemli bir neden, laktozun enzim ile temasının azaldığı kısa barsak sendromu veya ince barsak transit süresinin kısalmasıdır. Laktazın etkinliği, diğer disakkaridazlardan (Sukraz, izomaltaz) daha az olduğundan jejunum homojenatlarında

normal laktaz düzeyleri olduğu halde laktoz intoleransı olan birçok antite vardır.

Emilemeyen laktozun barsak işlevlerine fizyopatolojik etkisi iyi bilinmektedir. Parçalanamayan laktoz ince barsak lümeninde kalır, bir kısmı lümendeki konsantrasyona bağılı olarak pasif difüzyonla barsak duvarını geçerek dolaşıma katılır. Eğer mukozada harabiyet varsa bu geçiş daha fazla olacaktır. Dolaşıma geçen laktoz böbrekler yoluyla atılır. Kalan laktoz ise lümen içi ozmotik basıncı arttırır. Ozmotik etki ile barsak lümenine su çekilmesi büyük oranda artar, bu da barsak motilitesini hızlandırıp transit süresini kısaltır (6,7). Laktoz ileuma ve kalınbarsağı ulaşınca burada bulunan mikroflora tarafından hidrojen, karbondioksit, organik asidlere ayrışır. Başlıca kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), asetik asid, propionik asid, butirik asidden oluşan bu ürünler de kendi başlarına ozmolariteyi arttırıp pH'yı düşürür ve sıvının reabsorpsiyonunu etkiler. Doğrudan emilebilen bir kısmı hem ozmotik yükü hem kalori yitimini azaltmış olur. Kalınbarsak florasındaki bakterilerin laktozun adıgeçen ürünlere yıkılmasındaki etkinliklerinin bir sınırı vardır. Ağır düzeyde laktoz sindirim veya emilim bozukluğu durumunda oluşacak kısa zincirli yağ asidlerinin yapımı emiliminden daha hızlı olmaktadır. Dışkı pH'sı 5.5' un altına düştüğünde SCFA yitimi de olur. Kalınbarsak bakterilerinin antibiyotiklerle yok edilmesi ise emilemeyen laktozun fermentasyonunu sınırlayan SCFA yapımını da azaltacaktır (8).

LAKTAZ YETMEZLİĞİ (HİPOLAKTAZYA)

İlk kez, pediatristler oral alınan laktoz ve diğer karbonhidratlarla, çocuklardaki diyare arasında bir ilişki olduğunu farketmişlerdir (9,10). Diğer disakkaritler normal iken, laktaz yetmezliği olduğu tespit edilmiştir (10). Daha sonra laktaz yetmezliğinin etnik ve coğrafi dağılımı gösterilmiştir. Bunların ardından pratik tanı yöntemleri ileri sürülmüştür. Konu ile ilgili bazı kavramların iyi tanımlanması gerekmektedir. Şöyle ki;

Süte intolerans : İçilen sütteki proteinlere duyarlılık söz konusudur.

Laktoza İntolerans : Süt veya laktoz verildiği zaman tipik semptomların ortaya çıkmasıdır. Bu semptomlar; Karın ağrısı, kramplar, distansiyon, bulantı, gaz ve diyaredir. Gençlerde bulantı dominant bulgudur.

İntoleransın klinik belirtileri emilemeyen karbonhidratın miktarına bağlı olup kalın barsak motilitesine etkisiyle ortaya çıkmaktadır. İntoleransı olan bir kişide laktozun belli bir miktarı, meteorizm, karın ağrısı, aşırı gaz çıkarma, ishal gibi belirtilere neden olmaktadır. Ancak psikolojik etmenler ve belirtilerin ölçümünün güç olması kullanışsız kılmaktadır. Laktoz içirilmesini izleyerek semptomların skorlanması, 90 laktoz malabsorberinin ancak % 62'sinde doğru sonuç vermiştir, buna karşın 38 laktoz absorberinde ise ancak % 37 oranında laktoz intoleransı belirtileri ortaya çıkmıştır (11). Çift-kör bir çalışmada da laktozsuz ve laktozlu çikolatalı süt içirilenlerde emilim durumuyla semptom skorlaması arasında bağıntı bulunmamıştır (12).

Büyük miktarda laktoz verilerek (2 g/kg maksimum 50 g) laktoz malabsorpsiyonu olanların % 70-80'i belirlenebilir. 12 g laktoz verilerek yani yaklaşık 240 ml süt içirilerek ancak % 19'u saptanabilmektedir (13). Laktozu taşıyan madde semptomların ortaya çıkışını etkileyebilir. Laktoz malabsorpsiyonu olanlar sütü daha iyi tolere ederler, ancak süt kaymağı veya laktozun sudaki eriyiğini daha az tolere edebilirler. Laktaz eksikliği, laktoz malabsorpsiyonu ve laktoz intoleransı arasındaki farklar, midenin boşalma zamanı, intestinal motilite ve barsaklardaki bakteri florasına ait değişkenliklerle açıklanmaktadır (8).

Laktoz Malabsorpsiyonu:İntestinal laktoz absorpsiyonunun testlerle bozuk olduğunun gösterilmesidir. Kullanılan testler; laktoz absorpsiyon testi (kan şekeri yükselmesine dayalı veya idrarda galaktoz ölçümüne dayanan testler), absorbe olmayan laktozun varlığına dayalı testlerdir (H₂ nefes testi) (14) .

Laktaz Yetmezliği : İntestinal biyopsilerde laktaz aktivitesinin ya çok düşük olması veya hiç bulunmamasını ifade eder.

KONJENİTAL LAKTAZ YETMEZLİĞİ :

Seyrek görülür. Neonatal dönemde başlar, otozomal resesif geçtiği düşünülmektedir. Yaşamın ilk saatlerinde veya günlerinde, ağır bir diyare dehidratasyon ve dışkıda bol miktarda laktoz bulunmasıyla dikkati çeker. Laktozsuz diyetle diyare kesilir ve çocuklar iyi bir gelişme gösterir. Diyete laktoz eklenirse diyare tekrar başlar. Laktozsuz diyetle jejunum biyopsileri yapısal olarak normaldir. Bu hastalarda enzimin tamamen yok veya çok az olduğu düşünülmektedir.

Konjenital laktaz eksikliği, ilk olarak Durand tarafından tanımlanan ağır infantil laktoz intoleransı ile karıştırılmamalıdır. Ağır infantil laktoz intoleransında ciddi derecede hasta olan bebek sürekli kusmaktadır, laktozürisi, aminoasidürisi ve asidozu vardır. Laktoz içeren diyetle büyümesi mümkün olmaz. Bu hastalık mukozal bir enzim eksikliği değildir, çünkü jejunal laktaz aktivitesinin normal olduğuna dair kuvvetli kanıtlar vardır. Hastalık büyük ihtimalle gastrik mukozadaki anormal disakkarid geçirgenliğine bağlıdır (15).

PRİMER ERİŞKİN TİPİ LAKTAZ YETMEZLİĞİ

Moleküler bozukluk :

İnsan "primer erişkin tipi" laktaz yetmezliği erişkin memelilerdeki laktaz aktivitesinin fizyolojik azalışına benzemektedir. Erişkin memelilerde düşük laktaz aktivitesinin sebebi hatalı bir protein sentezi ve/veya sentezlenmesi gereken bir proteinin sentezinin azalması olabilir. Lösin'in laktazın yapısına katılma hızının yetişkin ratlarda, yavru ratlardan daha düşük olduğunun bulunması, memeden ayrıldıktan sonra laktaz aktivitesindeki azalmanın sentez hızındaki azalmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir (15).

Laktaz aktivitesinin seviyesi barsak hücresinin (enterosit) çevrimi (siklus) ile düzenleniyor olabilir. Memelilerde süten kesilme (memeden ayrılma) döneminde görülen laktaz aktivitesinin azalması, sükröz aktivitesinin artış göstermesi, enterositlerin yaşam sürelerindeki azalmaya paralel olmaktadır. İntestinal laktazdaki azalma, enterositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına bağlı olabilir. Erişkin ratlarda membran laktazı

enterosit yaşamının oldukça geç döneminde; yaklaşık olarak, hücre normal villus boyunun yarısına ulaştığında ortaya çıkar. Yavru ratlarda membran laktazı, enterosit daha kriptten çıkar çıkmaz saptanabilmektedir. Diğer taraftan insanlarda laktaz proteininin intrasellüler bölgeden villus membranına transferinde bir engel olmasının da laktaz yetmezliği durumuna sebep olabileceği düşünülmektedir (15).

Kalıtım ve sıklık :

Yaşamın ilk yıllarından sonra iki farklı fizyolojik insan laktaz fenotipi bulunmaktadır; yüksek laktaz aktivitesi ve düşük laktaz aktivitesi. Laktaz aktivitesinin çeşitliliği genetik bir polimorfizm gösterir.

Dünyadaki insan topluluklarının büyük bir çoğunluğunda, intestinal laktaz, çocukluk ve adölesan döneminde doğumdaki seviyenin % 5-10'u civarına iner. Bu durum bir bakıma diğer memelilerde gelişen ontogenik olaylarla benzerlik göstermektedir. Primer yetişkin tip laktaz yetmezliği, genetik olarak belirlenen dissakkaridaz eksikliğinin en yaygın formudur. Bazı sağlıklı bireylerde laktaz aktivitesindeki bu düşme olmaz ve laktaz aktivitesi ile laktaz sindirim kapasitesi hayat boyu yüksek kalır.

Laktozun emilebildiği ve emilemediği bu iki insan fenotipi, "yüksek laktoz sindirim kapasitesi" ve "düşük laktoz sindirim kapasitesi" veya "laktoz sindirenler" ve "laktoz sindiremeyenler" olarak adlandırılır. Memeden ayrıldıktan sonra intestinal laktaz seviyesindeki azalma, sütün diyetle alınmasından direkt olarak etkilenmez ve fazla miktarda süt alımı sürdürülse bile, laktaz aktivitesindeki düşme gerçekleşir. Laktozun emilemediği kişiler, memeden ayrılmadan sonra laktaz aktivitesinin fizyolojik

düşüşünü sağlayan otozomal resesif alel için homozigotturlar. Buna karşın, laktozun emilebildiği kişiler ya söz konusu alel için heterozigotturlar veya memeden ayrılmadan sonra laktazın normal azalmasını önleyen dominant bir alel için homozigotturlar. Bu üç fenotip intestinal biyopsilerdeki sükröz/laktaz veya maltaz/laktaz aktivite oranlarının trimodal dağılımı ile gösterilebilir. Laktaz fenotiplerinin monogenik kalıtımı için bir kanıt da monozigot ikizler arasında laktaz fenotipinin tamamen uyumlu olmasıdır (15). Laktozun emilemediği kişiler, Avustralya ve Okyanusya, Doğu ve Güneydoğu Asya, tropikal Afrika ve Amerika kıtalarındaki yerli topluluklarında baskın fenotipi oluştururlar.

Laktozun emilebildiği fenotipin baskın olduğu iki ayrı grup tespit edilmiştir ;

1. Orta ve Kuzey Avrupa
2. Kuzey Afrika ve Arabistan'ın kurak bölgelerinde süte bağımlı beslenme tarzı ile yaşayan göçebe topluluklar (Bedeviler).

Erişkin tipi laktaz yetmezliğinin yüksek ve düşük sıklıkta görüldüğü grupların karışımından oluşan toplumlarda, laktaz fenotiplerinin orta sıklıkta bulunması beklenir.

Bazı toplumlardaki laktaz enziminin kalıcılığının baskın olmasının olası nedeni; bu fenotipin lehine bir doğal seleksiyon olabilir. Kültür tarihi hipotezi'ne göre selektif avantaj, çiftçi ve çoban gibi bol ve sürekli bir süt kaynağına sahip olan ve sütü diğer süt ürünlerine çevrilmeden taze olarak tüketen böylece sütte bulunan laktoz ve diğer temel besinleri alabilen kişilerde gelişebilir (15).

Klinik özellikleri :

Primer erişkin tipi laktaz yetmezliği olanlarda doğumda enzim eksikliği olmadığı için, bebeklik döneminde beslenme problemlerinden bahsedilemez. Laktazdaki azalmanın başlangıcı etnik gruplar arasında farklılık gösterir; zencilerde ve Meksikalılarda üç yaş civarında Kuzey Avrupalı ve Amerikalı beyazlarda daha sonraki bir dönemde ortaya çıkar. Malabsorpsiyon prevalansı yaşla beraber artar, ergenlik çağında, önemli bir yüzdeye ulaşır. Adölesan çağa gelinceye kadar ve bu çağ boyunca laktaz seviyelerinin düzenli olarak azalması laktoz intoleransı başlangıcının ergenlerde ve genç erişkinlerde olmasını açıklar niteliktedir (15).

Laktozun emilemediği kişilerde süt içilmesinden kısa bir süre sonra karın ağrısı, kramplar, distansiyon, bulantı, gaz çıkarma ve ishal görülmeye başlar. Çocuklarda ishal, diğer abdominal semptomlar kadar belirgindir. Laktoz alımının klinik etkileri doza da bağlı olarak kişiden kişiye geniş bir değişkenlik gösterir. Laktaz aktiviteleri düşük olan sağlıklı kişilerin çoğu sütün alışılmış miktarlarını veya diğer laktoz içeren gıdaları aldığında hiçbir semptom gelişmez veya az semptom gösterir. Bazen hastalar süt alımı ile semptomlar arasında bir bağlantı olabileceğini akıllarına bile getirmezler. Laktaz eksikliğine bağlı laktoz intoleransı, "idiopatik" diyare, irritabl barsak sendromu, tekrarlayan karın ağrısı olan hastaların bir kısmında ve kuşkulu gastrointestinal şikayetleri olan çocuklarda olası bir neden olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Gastrointestinal veya başka bir sistemin hastalığıyla laktoz intoleransının birarada olması, bu hastalığın klinik görünümünde değişiklik oluşturabilir ve abdominal şikayetleri olan hastalarda, bir süre laktozsuz diyet uygulanmasının

tanısal değeri olabilir. Laktoza intoleransın beslenmeyle ilgili sonuçları da vardır. Laktoza intoleransı olanların çoğu, olmayanlara göre daha az süt içerler, bu da kalsiyum alımının azalmasına neden olur. Osteoporozlu kişilerde intestinal laktaz eksikliğinin insidansının artmış olduğu bilinmektedir (15). Osteoporozda laktoz malabsorpsiyonunun sebep olduğu semptomlar nedeniyle süt ürünlerinin alımından kaçınma ve/veya laktoz malabsorpsiyonunun kalsiyum Emilimi üzerine olumsuz etkisi sorumlu tutulmaktadır.

Az miktarda süt tüketilmesinin, laktozun emilemediği kişilere zararı olup olmadığı belirgin değildir. Dışkı ile kalori ve besin maddeleri kaybı söz konusu olabilir, ancak bu muhtemelen sütün fazla alınmasının ileri boyutlara varması halinde bir sorun teşkil eder.

Laktozun emilemediği kişilerin yüksek oranda olduğu toplumlarda intestinal laktaz aktivitesi genellikle 3-5 yaş arasında azalmaya başladığından bu durum, laktoz içeren besinler temin etme konusunda önemli sorunlar yaratır. Malnütrisyonlu çocuklara süt verilmesi diyareyi arttırabileceği için beslenme tedavisi ile karışıklık oluşturur. Böyle toplumlarda laktozun sindirilmiş ve laktik aside fermente edilmiş olduğu yoğurt, yayık ayranı, çökelek gibi ürünlerin tüketimi oldukça yaygındır. Erişkin dönemde, yüksek laktaz aktivitesi kalmış olanların, laktozdan zengin diyet tüketiminin tehlikeli olup olmadığını irdeleyen tersi bir sorunun da henüz bir cevabı yoktur. Simoons fazla miktarda süt ve laktozdan zengin süt ürünleri tüketen ve erişkin dönemde laktaz aktivitesi devam edenlerin çoğunlukta olduğu bazı toplumlarda senil katarakt insidansının yüksek olduğunu bildirmiştir. Bundan

başka, primer erişkin tipi hipolaktazyanın yüksek oranda bulunduğu bir toplumdaki idiopatik senil kataraktlı ve presenil kataraktlı erişkinler arasında, laktozu sindirebilenlerin sıklığı, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, laktaz içeren diyetteki özellikle katarakt oluşumundan sorumlu tutulan galaktozun yetişkinler tarafından emilebildiği sonucunu ortaya koymaktadır (15).

SEKONDER LAKTAZ YETMEZLİĞİ :

Erişkin tip primer laktaz yetmezliğinde olduğu gibi fırçamsı kenarlı epitelde rezidüel laktaz etkinliği vardır. Bu da belli miktarlarda laktozun alınabilmesine imkan tanımaktadır. Konjenital laktaz yetmezliğinden farklı olarak mukoza yapısında bozukluklar saptanabilmektedir. İlk bir yaş içinde rastlanan sekonder laktaz yetmezliği çoğunlukla ince barsak hastalıklarına ikincil gelişmektedir. En sık enteritler, çölyak hastalığı, süt proteini allerjisi, giardiazis, protein enerji malnütrisyonu ve immün yetmezlik neden olmaktadır (Tablo 1).

Tablo I. Sekonder Laktaz Yetmezliği Nedenleri.

1. İnce barsak hastalıkları
 - a) Viral enteritler
 - b) Bakteriyel enteritler
 - c) Fungal enteritler
 - d) Paraziter enteritler
2. Nütrisyonel bozukluklar
3. Çölyak hastalığı
4. Nekrotizan enterokolit
5. Kolitis ülseroza
6. Crohn hastalığı
7. İlaç radyasyon, toksik maddelere bağlı mukoza hasarı
8. İnce barsak rezeksiyonu
9. Kistik fibrozis
10. Abetalipoproteinemi
11. Süt proteini allerjisi
12. İmmün yetmezlik

LAKTAZ YETMEZLİĞİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Süt alımına bağlı olarak özellikle karın ağrısı başta olmak üzere gastrointestinal semptomlar görüldüğünde primer erişkin tipi laktaz yetmezliğinden şüphelenilmelidir. Laktoz intoleransı tanısı, herşeyden önce laktozdan ayrılma ya tekrar başlamanın klinik etkilerinin objektif gözlemine dayanır. Eğer semptomlar sadece laktoz intoleransına bağlı ise laktozdan yoksun bir diyet uygulamasına yanıt çok iyidir. Semptomların kısmen düzelmesi laktoz malabsorpsiyonu ile başka bir bozukluğun (sıklıkla irritabl

barsak sendromunun) birarada olduğunu düşündürür. Gastrointestinal semptomlar inek sütü alımını takiben geliyorsa, mutlaka erişkin tipi laktaz yetmezliğine bağlı demek değildir; bazı gastrointestinal hastalıklara laktozun intestinal hidroliziyle açığa çıkan monosakkaridlerin (glukoz ve galaktoz) malabsorpsiyonuna yolaçabilen sekonder laktaz eksikliğiyle veya inek sütü proteinine allerji ile ya da bazı diğer sebeplerle ilişkisi sözkonusu olabilir.

Laktoz malabsorpsiyonu ve laktaz eksikliği tanılarını koymak için oral laktoz tolerans testi veya jejunal mukozadaki laktazı tesbit eden yöntemler gibi testler gereklidir. İntestinal laktaz aktivitesi seviyeleri ile oral tolerans testi sonuçları veya hidrojen soluk testi sonuçları ile laktoza klinik intolerans arasında bağıntı kurmak hatalı olabilir.

Radyografik ölçüm :

Laktoz baryumla karıştırılıp içirilebilir. Seri filmlerde baryumun dilüsyonu ve barsak kangallarının dilatasyonu, kalın barsakta gaz sıvı düzeyleri görülür. Baryumun ozmotik dilüsyonu ile oluşur. Radyasyon riski vardır (8,16).

Biyokimyasal tetkikler :

Başlıca biyokimyasal tetkikler şunlardır ;

- 1- Laktozüri,
- 2- Dışkı pH'sının ölçülmesi,
- 3- Laktoz tolerans testi,
- 4- Laktoz - etanol testi,
- 5- İdrarda galaktoz ölçümü.

1- Laktozüri : Gıdalar ile alınan laktozun yaklaşık % 0.1'i absorbe olur ve idrarla hiçbir değişikliğe uğramadan atılır. Normalde görülen bu laktozüri, 3 günlük laktozsuz diyetten sonra kaybolur. Eğer 50 g oral laktoz verilirse laktozüri miktarı 31-96 mg arasında değişmektedir (1,4,6).

2- Dışkı incelemesi : Dışkı pH'sının <6, redüktan madde içeriğinin >%0.5 olması laktoz malabsorpsiyonunu destekler. Antibiyotik alanlarda flora etkilenip organik asid oluşumu azalır, bunda testin değeri azalır. Nitel bir yöntemdir, çünkü dışkının su içeriği ile ilgili olarak H_2 iyon konsantrasyonu ve emilemeyen şekerler etkilenecektir. Hafif ve orta derece malabsorpsiyonda yaştın ilerlemesiyle barsak transit zamanında yavaşlamanın ortaya çıkması bu basit testlerin yararlılığını azaltmaktadır. Dışkıda asid ve redüktan madde olmaması laktoz malabsorpsiyonunu dışlatmaz.

3- Laktoz tolerans testi : Nicel bir test olarak geleneksel değeri vardır, güvenilir olmadığı kabul edilmektedir. 2 g/kg laktozun (maksimum 50 g) sudaki eriyiği içirildiğinde kan şekerinde 20 mg/dl'den az yükselme olması anormal kabul edilir. Glukoz galaktoz malabsorpsiyonunda yanlış olumlu sonuç verebilir. Kronik ishalleri ağır hasta olgularda ishali ağırlaştırarak dehidratasyona yol açabilir. Laktoz malabsorpsiyonunda yanlış olumsuz sonuç % 38-62, laktoz intoleransında yanlış olumsuz sonuç % 22-53, yanlış olumlu sonuç ise % 9-19 oranında bildirilmiştir (17,18).

4- Laktoz-Etanol testi : Kilogram başına 300 mg etanol içirildikten 15 dakika sonra 400 ml suda eritilmiş 50 g laktoz içirilir. 40 dakika sonra kapiller kanda galaktoz tayini yapılır. Laktoz intoleransı olan olgularda galaktoz değeri 5 mg/100 ml'nin

altındadır. Etanol, karaciğer galaktoz-1-fosfat-üridil transferazı inhibe ederek, galaktozun glukozla çevrilmesine mani olur. Test yaygın olarak kullanılmaktadır (19,20).

5- İdrarda laktoz ölçümü : Gece boyunca aç kalıp kahvaltı yapmadan gelen hastalara 2 g/kg (maksimum 50 g) laktoz içirildikten iki saat sonra idrarda galaktoz ölçümü esasına dayanır. Ağız yoluyla alınan laktoz, başlıca paroksimal jejunumda olmak üzere ince barsak mukozası fırçamsı, kenarlı epitelinde glukoz ve galaktoza ayrılmaktadır. karaciğerde metabolize olmadan dolaşıma karışan galaktoz böbrek eşiği bulunmadığından idrarla atılır. İdrarda < 0.9 mmol/l galaktoz bulunması laktaz yetmezliği tanısını koydurucudur. Ağızdan laktoz verildikten sonra idrarda galaktoz tayini, laktoz malabsorpsiyonu için güvenilir bir tanı yöntemi olarak tanımlanmıştır (19,20,21).

İnce barsak mukoza biyopsisi ile laktaz etkinliğinin saptanması: Doku homojenatındaki her bir gram protein için bir dakikada hidrolize olabilen substratın mikromol olarak söylemidir. Normal değerler, yenidoğanda 38 ± 4 ve beş yaşın üzerinde 18 ± 4 U/g protein'dir (22,23).

Laktoz- C^{14} nefes testi :

Hastalara radyoaktif madde ile işaretlenmiş laktoz içirilir. Laktoz- C^{14} 'ün absorbe olan miktarı ile orantılı olarak nefesle $C^{14}O_2$ atılır. Radyoaktiviteye sunuk bırakma gibi bir sakıncası vardır (24).

Hidrojen nefes testi :

5 mikroküri ^{14}C 50g laktoz içinde verilir. Laktoz hidrolize olup emilir ve $^{14}CO_2$ ' e oksitlenir. Noninvazif, duyarlı, kolay bir yöntemdir. Ancak indirekt bir testtir. Sağlıklı insanlarda H_2 'in bilinen tek kaynağı kalın barsaktaki bakteriler tarafından

emilmeyen karbonhidratların fermentasyonudur. Hidrojenin büyük kısmı flatus ile çıkar. Bir kısmı emilir ve akciğerler yoluyla atılır. Kalınbarsağa ulaşan karbonhidrat miktarıyla solunumla atılan H₂ doğru orantılıdır. Bebeklerde en fazla dört saat kadar, erişkinlerde gece boyu açlık sonrası 2 g/kg laktoz (maksimum 50 g) % 20'lik eriyik halinde içirilir. Solunum sırasında nefes örnekleri 30 dk aralarla iki ile dört saat kadar alınıp gaz-sıvı kromatografiyle H₂ analizi yapılır. 20 ppm'lik artış laktoz malabsorpsiyonunu gösterir. Yeterli süre aç kalmama, uzun ve derin bir uyku, kontamine ince barsak sendromu, yanlış yükselmelere yolaçabilir. Hipervantilasyon, mide boşalmasında gecikme, akut ishalde barsak geçişinin hızlanması, antibiyotik kullanımı da yanlış olumsuz sonuçlara neden olur (25-32).

Bir erişkinin laktozu sindirip özümseyebilmesi otozomal dominant, laktaz yetersizliği (hypolactasia) ise otozomal resesif kalıtım gösterir (33-37). Diyetle laktozun (sütün) bulunmasının laktaz enzimini arttırmadığı kabul edilmektedir (10). Laktoz malabsorpsiyonunun Avrupa'da güneye ve doğuya gidildikçe daha yaygın görüldüğü, Türkiye'de erişkin nüfusun % 70'inin laktoz malabsorpsiyonu olduğu bildirilmiştir (3,7,38,39). Türkiye'de çocukluk çağında laktoz malabsorpsiyonu sıklığını bildiren bir araştırmaya rastlamadık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Laktoz malabsorpsiyonunun beklenen sıklığını toplumumuzdaki erişkinlerdeki kadar (% 70) varsayarak, % 95 güvenilirlik aralığında ($\alpha=0.05$) $\pm$ % 5 sapma ile seçilmesi gereken en az denek sayısı 322 olarak belirlendi (40).

Antalya il merkezindeki bir ilkokul ve bir ortaokulda velilerine gönderilen birer mektupla araştırmanın amaçları, testin özellikleri açıklandı. Yazılı izin belgesi getiren 334 öğrenci çalışmaya katıldı.

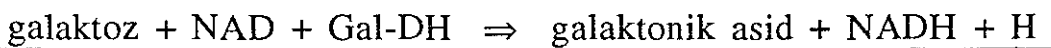
Testin ilkesi ve uygulaması :

Ağız yoluyla alınan laktoz, başlıca proksimal jejunumda olmak üzere ince barsak mukozası fırçamsı kenarlı epitelinde glukoz ve galaktoza ayrılmaktadır. Karaciğerde metabolize olmadan dolaşıma karışan galaktoz, böbrek eşiği bulunmadığından idrarla atılır. İdrarda <0.9 mmol/L galaktoz bulunması laktaz eksikliği (hipolaktazy) tanısı koydurucudur. Ağızdan laktoz verildikten sonra idrarda galaktoz tayini, laktoz malabsorpsiyonu için güvenilir bir tanı yöntemi olarak tanımlanmıştır (19,20,21).

Gece boyunca aç kalıp kahvaltı yapmadan gelen okul çocuklarından sabah mesanede birikmiş olan idrarı işemeleri istendi. Vücut ağırlığının her kilogramı için 2 gram, maksimum 50 gram laktoz, sudaki % 20'lik solüsyonu şeklinde bir defada içirildi. İki saatin sonunda alınan idrardan 5 ml'lik bir örnek 20°C'de saklandı. Test süresince birşey yememeleri, ancak diürezi arttırmak için su içmeleri sağlandı.

İdrardaki galaktoz miktarını ölçmek için Galac MPR 1 (Boehringer Mannheim) test kiti ve 365 nm dalga boyuna ayarlanan bir spektrofotometre kullanıldı.

0.2 ml idrar 1.8 ml distile suyla dilüe edildi. Bunun 0.2 ml'si küvete konup 3 ml fosfat tampon solüsyonu, 13 mMol/L NAD (nikotinamid adenin dinükleotid) içeren solüsyondan 0.1 ml ile birlikte plastik bir spatüla ile karıştırılıp absorbansı ölçüldü. Enzim eklenmeden önce yapılan bu ölçüm, kör kabul edildi (A1). Mililitresinde 20 üniteden fazla galaktoz dehidrogenaz içeren süspansiyondan 0.02 ml eklenip oda ısısında 40 dakika inkübe edildikten sonra yine absorbans ölçüldü (A2). İdrar örneğinde bulunan serbest galaktoz galaktonik aside oksidlenirken doğrudan galaktoz konsantrasyonunu yansıtacak şekilde ortama çıkan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid absorbansı etkiledi.



A1 ile A2 arasındaki fark bulundu. Kullanılan dalga boyuna uygun olan ve önceden bilinen değişmez çarpanlarla (365 nm için 4.88, 340 nm için 2.63, 334 nm için 2.69) çarpılarak galaktoz konsantrasyonu mMol/L birimiyle saptandı.

Test sonrasında ve laktoz içiminden üç saat sonra çocuklara laktoz intoleransının semptomları soruldu. Karın ağrısı, bulantı veya kusma, şişkinlik, ishal belirtilerinden herhangi birinin ortaya çıkması laktoz intoleransı kabul edildi. Test sonuçları bir mektupla velilerine bildirildi.

Erişkin tipi hipolaktazyanın erişkinlerdeki sıklığını araştırmak için Tıp Fakültesi ve Meslek Yüksek Okulu Laboratuvar Bölümü öğrencilerinden oluşan 47 gönüllüye de aynı yöntemle laktoz absorpsiyon testi uygulandı. İçirilen laktoz solüsyonu 50 g laktoz içeriyordu. İkinci saatin sonunda alınan idrarda bir de idrar kreatinin konsantrasyonu ölçüldü. Bunun için Technicon Axon (Fransa) otoanalizörü kullanıldı. İdrar galaktoz konsantrasyonunun (mg/dl birimiyle) idrar kreatinin konsantrasyonuna (mg/dl) oranı hesaplandı. İdrar galaktozunun mMol/L biriminden mg/dl'ye çevrilmesi için 18.0327 ile çarpılması gerekti.

Bulguların istatistiksel analizinde ki-kare (2x2 tablo) ve T-testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışılan tüm gönüllülerde ikinci saatin sonunda alınan idrar örneğinde galaktoz konsantrasyonu <0.9 mMol/L bulunanlar laktoz malabsorpsiyonu grubunu (LMs) meydana getirdi. >0.9 mMol/L galaktoz saptananlar ise laktozu absorbe edebilenler grubu (LAs) idi.

Çalışmaya katılan 334 çocuğun 171'i kız, 163'ü erkek olup, laktoz malabsorpsiyonu olan 206 çocuğun 105'i kız, 101'i erkek idi. Cinsiyetin laktoz malabsorpsiyonu ve absorpsiyonu üzerine etkisi bulunmamaktadır ($p=0.99$). Cinsiyetin laktoz emilimine etkisi erişkin grubunda da bulunmadı ($p= 0.71$).

Okul çağındaki çocuklarda ortalama % 62 olan laktoz malabsorpsiyonu sıklığı 7 yaşında % 44 iken, 14 yaşında % 84'e ulaşmaktadır. Erişkinlerde bu oran % 83 oranında saptanmıştır. Gönüllü erişkinlerin oluşturduğu 47 kişilik grupta (20 kız, 28 erkek) sekiz kişinin (3 kız, 5 erkek) laktozu absorbe edebildiği görüldü. Buna karşın 39 kişide (17 kız, 22 erkek) laktoz malabsorpsiyonu belirlendi. Laktoz malabsorpsiyonunun yaşlara dağılımı tablo II'de verilmektedir.

Tablo II. Okul çocukluğu çağında ve erişkinlerde laktoz malabsorpsiyonunun yaşlara göre dağılımı.

Yaş	n	LAs	LMs	LMs (%)
7	43	24	19	44.2
8	41	21	20	48.8
9	48	23	25	52
10	44	21	23	52.3
11	42	14	28	66.7
12	51	14	37	72.5
13	34	6	28	82.4
14	31	5	26	83.9
Okul Çocukları	334	128	206	61.7
Erişkin	47	8	39	82.9

LAs : Laktozu absorbe edebilenler

LMs : Laktoz malabsorpsiyonu olanlar

Okul çocukları grubunda intolerans semptomları 334 çocuğun 172'sinde ortaya çıktı (% 51). Laktoz malabsorpsiyonu olan 206 çocuğun 133'ünde (% 65), absorbe edebilen 128 çocuğun 39'unda (% 30) intolerans semptomları gelişti (Grafik I ve II). Laktoz malabsorpsiyonu ile intoleransı arasında anlamlı ilişki vardı ($p= 0.0001$)(Tablo III). Karın ağrısı malabsorpsiyonu olan çocuklarda % 50, olmayanlarda % 20 sıklıkla oldu ($p= 0.0001$) (Tablo IV). Bulantı veya kusma malabsorpsiyonu olan çocuklarda % 21, olmayanlarda % 11 sıklıkla görüldü ($p= 0.021$) (Tablo V). İshal ise malabsorpsiyonu olan çocuklarda % 5, olmayanlarda da % 2 oranında meydana geldi ($p= 0.29$) (Tablo VI).

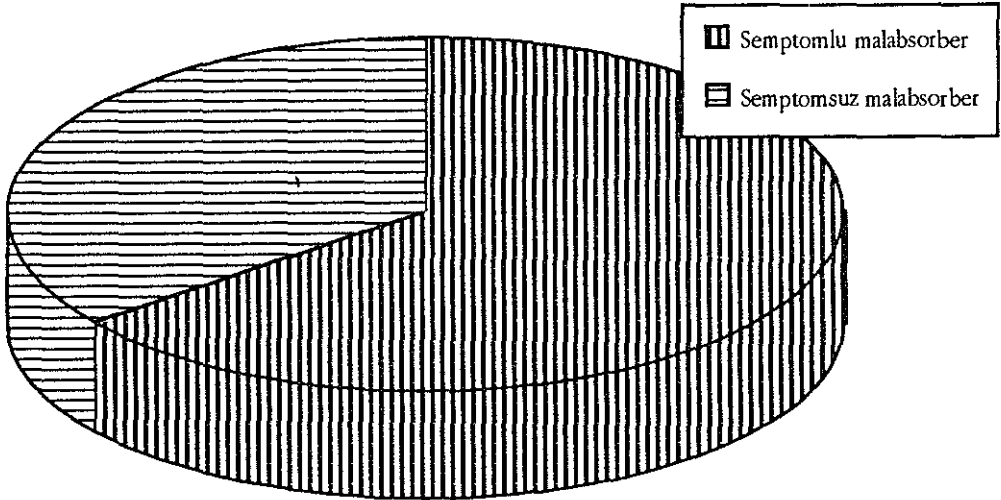
Tablo III. Okul çocuklarında üriner laktoz tolerans testi ile meydana gelen genel intolerans semptomlarının oranı.

	Test sırasında		Toplam
	Semptom (+)	Semptom (-)	
MALABSORBER	133	73	206
ABSORBER	39	89	128
	172	162	

$p = 0.0001$

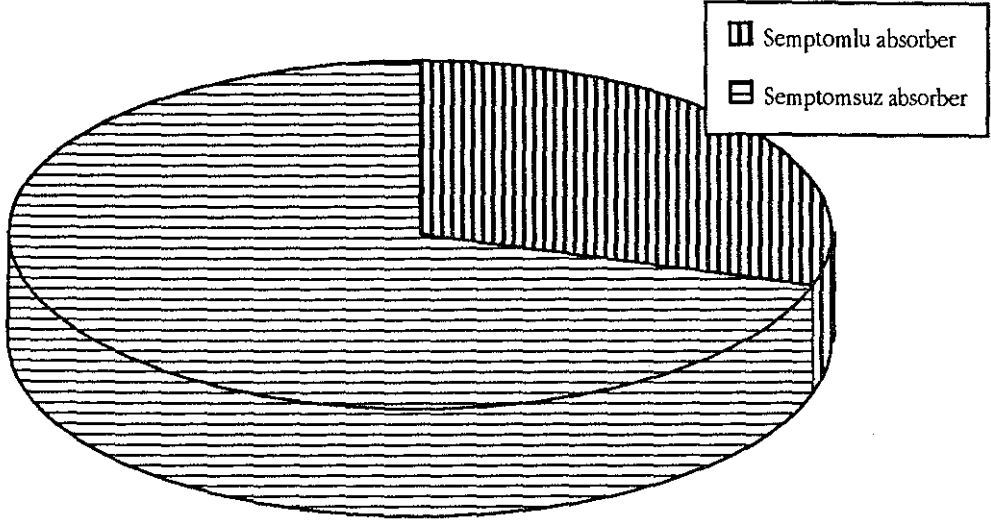
Grafik I. İntolerans semptomlarının semptomatik malabsorpsiyonlu 133 çocuktaki dağılımı.

Karın ağrısı % 79, Bulantı kusma % 33, İshal % 8



Grafik II. İntolerans semptomlarının absorbe edebilen 39 çocuktaki dağılımı. l a k t o z u

Karın ağrısı % 64, Bulantı-kusma %36, İshal % 8



Tablo IV. Okul çocuklarında üriner laktoz tolerans testi ile karın ağrısının görülme oranları.

	<u>Test sırasında</u>		Toplam	
	Karın ağrısı (+)	Karın ağrısı (-)		
MALABSORBER	105	101	206	p = 0.0001
ABSORBER	25	103	128	
	130	204		

Tablo V. Okul çocuklarında üriner laktoz tolerans testi ile bulantı ve/veya kusma görülme oranı.

	<u>Test sırasında</u>		Toplam	
	Bulantı (+)	Bulantı (-)		
MALABSORBER	44	162	206	p = 0.021
ABSORBER	14	114	128	
	58	276		

Tablo VI. Okul çocuklarında üriner laktoz tolerans testi ile meydana gelen ishalin görülme oranı.

	Test sırasında		Toplam
	İshal (+)	İshal (-)	
MALABSORBER	11	195	206
ABSORBER	3	125	128
	14	320	

$p = 0.29$

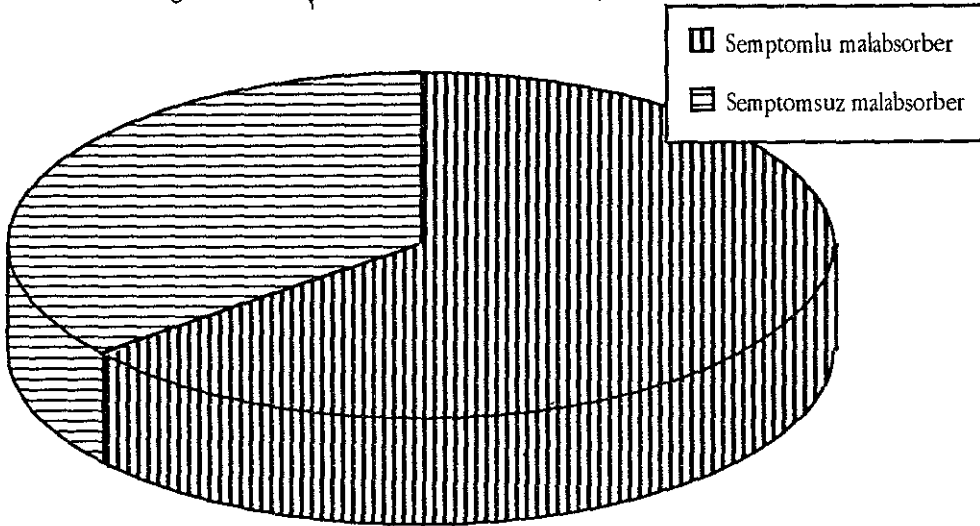
Tablo VII. Erişkinlerde üriner laktoz tolerans testi ile meydana gelen genel entelorans semptomları sıklığı.

	Semptom (+)	Semptom (-)	Toplam
MALABSORBER	25	14	39
ABSORBER	1	7	8
	26	21	

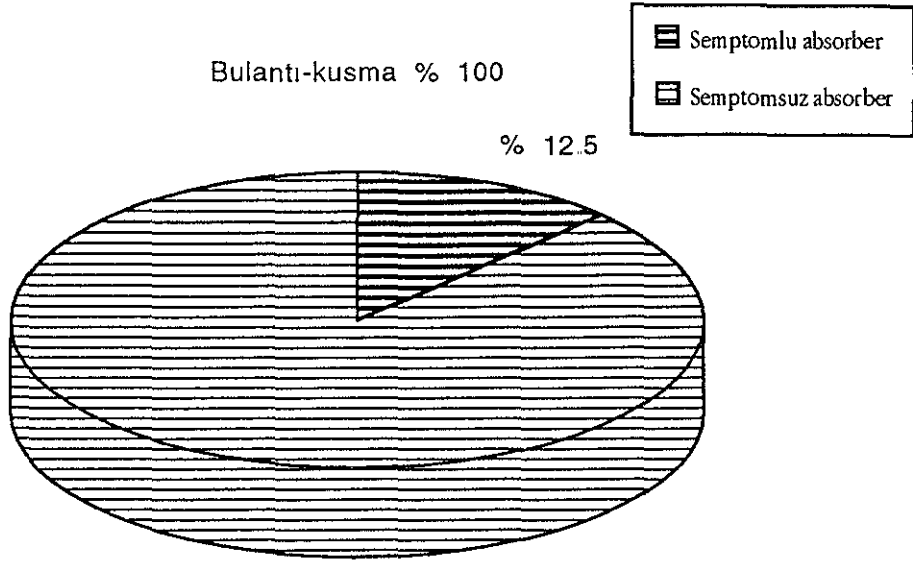
$p = 0.015$

Grafik III. İntolerans semptomlarının semptomatik malabsorpsiyonlu 25 erişkindeki dağılımı.

Karın ağrısı % 84, Bulantı-kusma % 36, İshal % 16



Grafik IV. İntolerans semptomlarının ~~semptomlu~~ olmakla birlikte absorbe edebilen 8 erişkindeki dağılımı.



Tablo VIII. Erişkinlerde üriner laktoz tolerans testi ile meydana gelen genel karın ağrısı sıklığı.

	Semptom (+)	Semptom (-)	Toplam
MALABSORBER	,21	18	39
ABSORBER	0	8	8
	21	26	

$p = 0.029$

Tablo IX. Erişkinlerde üriner laktoz tolerans testi ile meydana gelen bulantı veya kusma sıklığı.

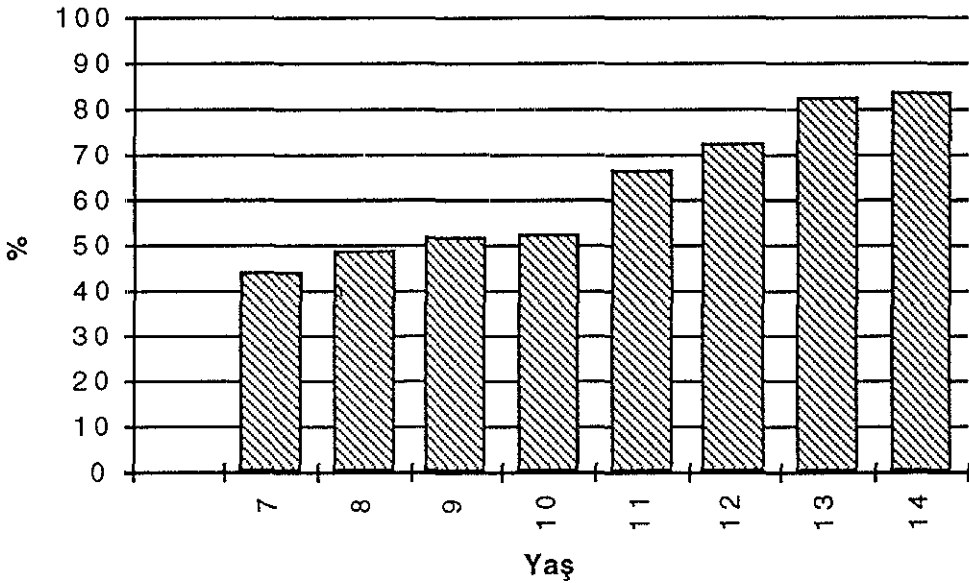
	Semptom (+)	Semptom (-)	Toplam
MALABSORBER	9	30	39
ABSORBER	1	7	8
	10	37	

$p = 0.066$

Tablo X. Erişkinlerde üriner laktoz tolerans testi ile meydana gelen ishal sıklığı.

	Semptom (+)	Semptom (-)	Toplam
MALABSORBER	4	35	39
ABSORBER	0	8	8
	4	43	

Grafik V. Yaş gruplarına göre laktozu absorbe edemeyenlerin yüzde oranı.



Erişkinlerde ise intolerans semptomları tüm çalışma grubunda 26 gönüllüde ortaya çıktı (% 55). Laktoz malabsorpsiyonu olan erişkinlerin % 64'ünde, absorbe edebilenlerin % 12.5'inde intolerans semptomları gelişti (Grafik III ve IV). Bu semptomlar

laktozu absorbe edebilen sekiz çocuğun birinde gelişti ($p= 0.015$) (Tablo VII). Karın ağrısı malabsorpsiyonu olanların % 54'ünde oldu, absorbe edebilenlerin hiçbirinde olmadı ($p= 0.0029$) (Tablo VIII). Bulantı veya kusma malabsorpsiyonu olanların % 23'ünde, absorbe edebilenlerin % 11'inde görüldü ($p=0.66$) (Tablo IX). İshal ise sadece malabsorpsiyonu olanların % 10'unda meydana geldi ($p= 1.0$) (Tablo X).

İdrar galaktoz/kreatinin oranları ise laktozu absorbe edebilenlerde 0.1929 ± 0.1253 olup laktoz malabsorpsiyonu saptananlardan (0.0524 ± 0.0382) anlamlı farklı idi ($t= 6.055$ $SD= 46$ $p=0.0001$). Erişkin gönüllülerden oluşan 47 kişilik grupta idrarda galaktozun 0.9 mMol/L' lik sınır değeri ile ayrılan laktoz malabsorberlerinin galaktoz/kreatinin oranları incelendiğinde 0.08 sınırının altında bulundukları görüldü ($p= 0.0001$).

TARTIŞMA

Türkiye'de laktoz malabsorpsiyonu epidemiyolojisi ile ilgili erişkinlerde yapılmış araştırmalar olmakla birlikte, çocukluk çağı için geçerli bir prevalens değeri ve hangi yaşta başladığı iyi bilinmemektedir. Laktozun kalsiyum emilimini arttırdığı ve rahitis, osteomalasi sıklığını azalttığı bildirilmiştir (38,41,42). Rekürren karın ağrılarının etyolojisinde laktoz malabsorpsiyonunun önemli rolünün yanısıra şişkinlik, gaz çıkarma, kolik nitelikli ağrı ve ishale yolaçtığı, irritabl barsak sendromu ile benzer semptomlar verdiği bilinmektedir (8,38,43,44).

Günümüzde laktoz malabsorpsiyonunu belirlemek için en yaygın kullanılan test nefeste hidrojen ölçümüdür. Kalınbarsakta oluşan hidrojen absorbe edilip solunum sistemiyle vücuttan atıldığı için sindirilemeyen laktozun ürününü ölçmektedir (14,45). Hidrojen nefes testi gaz sıvı kromatografisini gerektirir, bazı sakıncaları da, uzun ve derin uyuyanlarda, sigara içenlerde ve bir önceki öğünde fasülye yiyenlerde yanlış olumlu bulgu verebilmesidir. Yanlış olumsuz bulgu nedenleri de hipervantilasyon, mide boşalmasının geç olması, antibiyotik kullanılması ve akut ishal nedeniyle hidrojen üretebilen bakterilerin azalmasıdır. Ayrıca normal popülasyonun yaklaşık % 9'unda kalın barsak mikroflorası hidrojen üretememektedir (8,20,21,46). Geceboyu açlık sonrası laktoz yükleyerek kandaki glukoz düzeyini izlemeye dayanan klasik

laktoz tolerans testi gibi kandaki galaktoz düzeyi veya idrarla galaktoz atılımı da laktoz sindirim ve Emilimini yansıtmaktadır. Portal venle gelen galaktozun konsantrasyonu <30 mg/dl olduğunda dahi % 88'i karaciğer tarafından temizlenip idrarla atılmaktadır (47).

Gece boyu açlık sonrası laktoz yükleyerek kandaki glukoz düzeyini izlemeye dayanan klasik laktoz tolerans testi ile veya kandaki galaktoz düzeyi ve idrarla galaktoz atılımını belirleyerek laktozun sindirim ve Emilimi incelenebilir. Araştırmamızda kullandığımız üriner laktoz tolerans testi sırasında içilen su miktarının idrardaki galaktoz konsantrasyonunu değiştirebileceği akla gelebilir. Aynı yöntemin kullanıldığı çeşitli araştırmalarda böyle bir çekince belirtilmemiş olmakla birlikte galaktoz/kreatinin oranını da belirleyerek idrarda galaktoz konsantrasyonunun sağlamasını yaptık. İdrardaki galaktoz konsantrasyonunun 0.9 mMol/L sınırıyla ayırdığımız laktoz malabsorpsiyonu olan ve olmayanların galaktoz/kreatinin oranları da incelendiğinde 0.08 sınır kabul edilirse laktozu absorbe edebilenlerin tümünde beklendiği şekilde >0.08 olduğu görüldü. Bununla birlikte 39 laktoz malabsorberinin 33'ünü 'doğru olarak ayırabildiği altısında ise >0.08 olduğu dikkati çekti (Tablo XII, XIII, XIV ve Grafik VI). İdrar galaktoz/ kreatinin oranı için eşik değeri 0.08 kabul edilirse idrar galaktoz düzeyinin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 82 olmaktadır. Grant ve arkadaşları ise idrara galaktoz/kreatinin oranlarını laktozu absorbe edebilenlerde 0.23 ± 0.02 , malabsorpsiyonu olanlarda ise 0.04 ± 0.004 bulmuşlar ve hiç örtüşmeksizin (overlapping) her iki grubu birbirinden çok iyi ayırabildiğini göstermişlerdir (21).

Araştırmamızda kullandığımız idrarda laktoz tolerans testi, noninvazif, güvenilir, tutumlu tanı olanağı vermektedir. Duyarlılığı % 88, özgüllüğü % 88, olumlu öngörüsü % 61, olumsuz öngörüsü % 96 olarak tanımlanan bu test yönteminin, tanısal testlere uyumu az olan pediatrik olgularda özellikle kullanışlı olduğunu, uygulama ve yorum sorunu olmadığını gördük (19,21).

Araştırmamız, laktoz malabsorpsiyonu ile laktoz intoleransının anlamlı ilişkisini, başka bir açıdan ise laktoz malabsorpsiyonunu belirlemede gastrointestinal semptomlara güvenilemeyeceğini gösterdi, çünkü laktoz malabsorpsiyonu olanların ancak % 65'inde klinik belirti ortaya çıktı. Buna karşın malabsorpsiyonu olmayanların da % 30'unda intolerans gelişti. İntolerans belirtilerinin alınan laktozun dozuyla her zaman ilişkili olmayabileceği, 2 g/kg kadar yüksek dozda laktoz içirildiğinde malabsorpsiyonu olanların % 70-80'inde belirtiler ortaya çıktığı literatürde bulunmaktadır (8). Laktaz eksikliği, laktoz malabsorpsiyonu, laktoz intoleransı kavramları arasındaki ayrımlar, midenin boşalma süresi, barsakların motilitesi, bakteriyel floranın değişkenliği ile açıklanabilir.

Türkiye'de laktoz malabsorpsiyonu prevalensi için bilinen % 70'in yanısıra araştırmamızın ortaya çıkardığı rakamlar, Avrupa'nın güneydoğusundan ve yakınoğu'dan bildirilen erişkin değerlerine yakın düzeydedir (Tablo XI). Laktoz malabsorpsiyonunun prevalansı Avrupa ve Asya ülkelerinin çoğunda araştırılmış olmakla birlikte halen bir çok ülkede de bilinmemektedir (Tablo XI). Çalışmaların bir kısmının hastanelerde ve gastroenterolojik sorunu olanlarda yapılmış olması ve tanı yöntemlerinin ve ölçütlerinin standardize olmaması da sonuçların güvenilir olmamasına yolaçmaktadır. 6-19 yaşlar

arasında 320 Hong Kong'lu okul çocuğunda hidrojen nefes testi ile tarama yapıldığında, çocukların hiçbirinde intolerans belirtisi çıkmadığı halde % 10'unda laktoz malabsorpsiyonu saptanmıştır. Yaşla birlikte laktoz malabsorpsiyonunun anlamlı olarak artış gösterdiği, 8 yaşında % 3 iken 18 yaşında % 27'ye ulaştığı, en belirgin artışın 14 ile 15 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir (48). Japonya'da üç yaşında laktoz malabsorpsiyonu % 30 oranında görülürken altı yaşında % 85'e, erişkin yaşlarda ise % 90'a ulaşmaktadır (34). Yunanlı erişkinlerde laktoz maldijasyonu prevalensi % 75 olmakla birlikte, laktaz etkinliğindeki azalmanın hangi yaşta başladığı bilinmemektedir. Yunanlı 150 okul çocuğunda 2 g/kg, maksimum 50 g laktoz içirildikten sonra hidrojen nefes testi yapılarak prevalensin, 5 yaşında % 29 iken 12 yaşında % 80'e ulaştığı bildirilmiştir (49).

Ülke	%	Ülke	%	Ülke	%
Türkiye	71	Çin (Beijing)	92	Slovenya	35
Lübnan	78	Çin (Şangay)	86	Fransa	37
Ürdün (Arap)	75	Çin (Moğollar)	88	Fransa (Kuzey)	23
Ürdün (Bedevi)	24	Çin (Kazaklar)	76	İtalya (Kuzey)	51
İsrail (Yahudi)	71	Yunanistan	75	İtalya (Orta)	19
İsrail (Arap)	81	Japonya	90	İtalya (Güney)	41
Afganistan	83	Finlandiya (Fince k)	17	Sicilya	71
Pakistan	60	Finlandiya (isveççe k)	8	Estonya	23-32
Hindistan (Kuzey)	27	Finlandiya (Laponlar)	25-60	Litvanya	38
Hindistan (Orta)	63	Danimarka	4	Macaristan	37
Hindistan (Güney)	67	Almanya (Batı)	15	Avusturya	20
Tayland (Kuzey)	100	Almanya (Doğu)	22	İngiltere	5
Tayland (Orta)	97	Tayvan	89	Polonya	37

Tablo XI : Bazı Avrupa ve Asya ülkelerinde hipolaktazy prevalensi (33,34,49,50).

Araştırmamızda erişkin tipi laktoz malabsorpsiyonu sıklığının lineer bir artış gösterdiği dikkati çekmektedir (Grafik III). 11 yaşında dikkati çeken bir artış görülmekle birlikte başlangıç yaşı olarak değerlendirilemez. Erişkin tipi laktaz eksikliğinin ortaya çıkışı, etnik özelliklere göre farklı yaşlarda görülmektedir. Örneğin Tayland'da ve Bantu'larda dört yaşında, zencilerde 14, Finlilerde 15-20 yaşında başlayabilmektedir. Laktaz enziminin yapısal olarak çokçeşitliliği mi, düzenleyici gende mutasyonun mu, yoksa enzim yapım ve yıkımı oranında değişimin mi rol oynadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir (8,33). Yunanlı çocuklarda ve İsrailli çocuklarda laktoz malabsorpsiyonu prevalansının progressif artışı gösterilmiştir (49,51). Fakat Çinli çocuklarda 3-5 yaşlarında kısa bir geçiş zonu dikkati çekmektedir (52). Aynı geçiş dönemi Bangladeş'te de gösterilmiştir (53).

İlk kez Türklerin medeniyete kazandırdığı yoğurt, laktobasil'lerin ve faydalı streptokokların üremelerinin imkansız olduğu pH değerlerine kadar sütü fermente etmek suretiyle çoğalmaları meydana gelmektedir. Fermentasyon sırasında laktozu tüketen bakteriler sayesinde yoğurt laktoz malabsorpsiyonunda ideal bir diyet tedavisi ve kalsiyum katkısı sağlamaktadır. Canlı *Lactobacillus acidophilus* bakterilerinin soğuk süte eklenip sonifikasyonla parçalanmasıyla ortaya çıkan laktaz ise sütü ekşitmeksizin laktozu tüketme olanağı sağlamaktadır. Mantar ve mayalardan elde edilen beta-galaktozidazın (Lactaid damla/kapsül veya Lactrase kapsül) süte eklenmesiyle de gastrointestinal kanaldan geçiş sırasında bile laktozu parçalama olanağı vardır.

Laktoz malabsorpsiyonu olanların toplumun önemli bir bölümünü oluşturduğu memleketimizde, çocuklara yönelik süt

içmeyi özendirici kampanyaların başarısı ne yazık ki istenen düzeyde olamayacaktır. Çünkü laktoz intoleransı semptomları süt içilmesini kısıtlayıcı bir işlev görmektedir. Bu nedenle araştırmamızın bulguları Türkiye'deki süt endüstrisinin laktozu azaltılmış süt üretimi için harekete geçmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

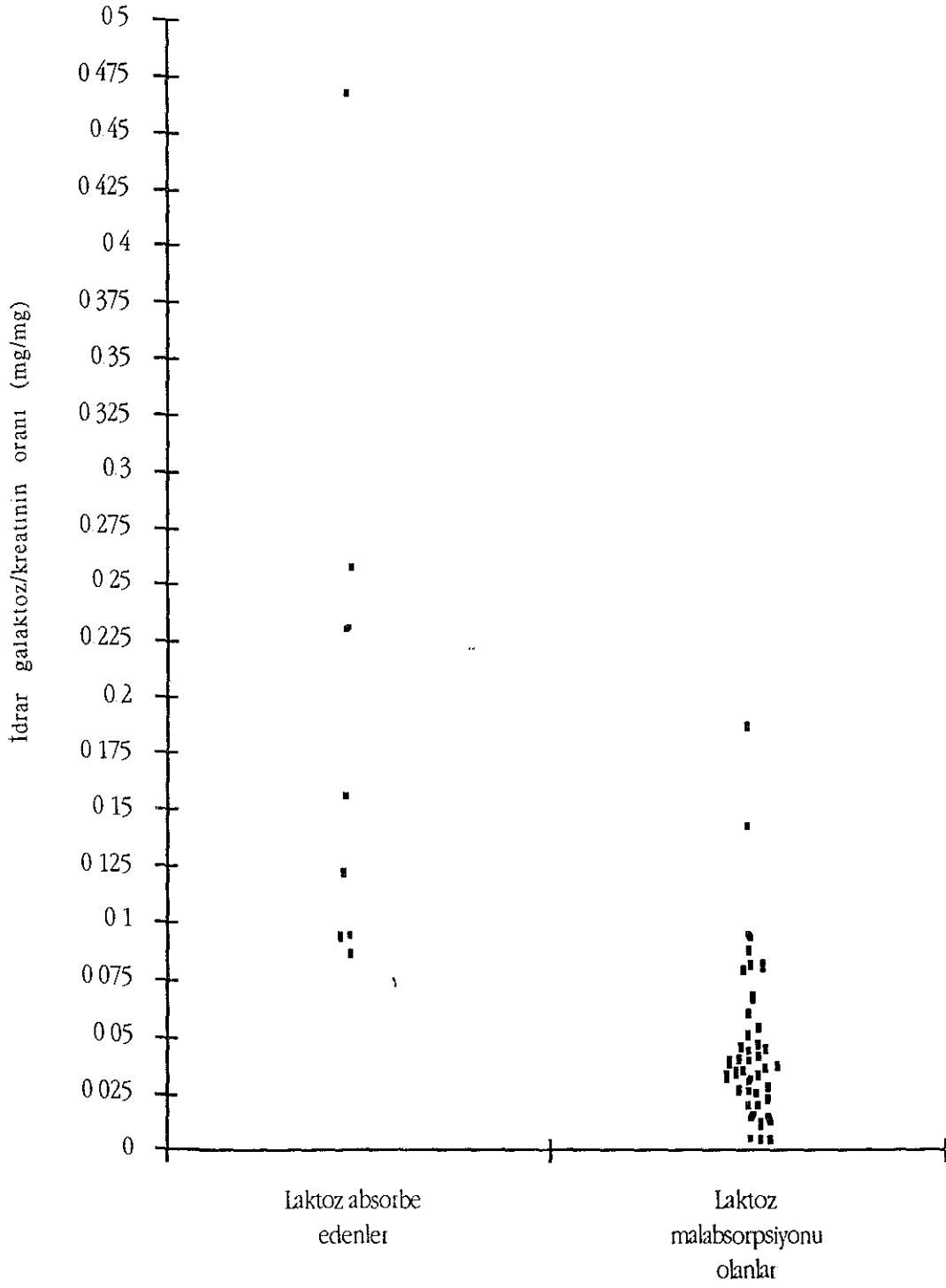
Laktozu absorbe edebilme yeteneği, aşırı miktarda süt tüketimi ile birlikte olduğunda organizmanın galaktoz metabolizması yükünün de artacağı düşünülebilir. Galaktozu metabolize etme kapasitesinin yaş ve genetik etkenler ile ilişkisi araştırmaya muhtaç görünmektedir. Laktoz malabsorpsiyonunun baskın olduğu toplumlarda laktoz malabsorpsiyonunun bir eksiklik mi, yoksa galaktozun birikiminden koruyucu bir etken mi olduğu bilinmemektedir. Tamamına yakınında malabsorpsiyon olan bir toplumda, laktoz malabsorpsiyonu patolojik bir özellikten çok, fizyolojik bir savunma mekanizmasının ifadesi olabilir. Laktoz malabsorpsiyonunun biyolojik anlamının araştırılması ile bu sorun açıklığa kavuşturulabilir.

	İdrar galaktozu (mmol/l)	İdrar galaktozu (mg/dl)	İdrar galaktoz/kreatinin oranı (mg/dl)
1	1.205	21.73	0.0855
2	1.566	28.24	0.2603
3	0.995	17.94	0.1604
4	0.934	16.84	0.2365
5	2.098	37.84	0.1143
6	3.333	60.1	0.4739
7	1.693	30.53	0.0987
8	1.142	20.59	0.0847

Tablo XII : Laktozu absorbe edebilen erişkinlerde (n= 8) idrar galaktoz düzeyleri ve galaktoz/kreatinin oranları.

	İdrar galaktozu (mmol/l)	İdrar galaktozu (mg/dl)	İdrar galaktoz/ kreatinin oranı (mg/dl)
1	0.176	3.17	0.0195
2	0.302	5.44	0.0275
3	0.449	8.09	0.0413
4	0.278	5.01	0.0497
5	0.288	5.19	0.0283
6	0.195	3.51	0.0730
7	0.190	3.42	0.0269
8	0.234	4.21	0.0281
9	0.732	13.19	0.0351
10	0.576	10.38	0.0405
11	0.498	8.98	0.0450
12	0.820	14.78	0.1548
13	0.102	1.83	0.0139
14	0.546	9.84	0.0567
15	0.689	12.42	0.0655
16	0.625	11.27	0.0927
17	0.507	9.14	0.0581
18	0.630	11.36	0.0369
19	0.239	5.22	0.0414
20	0.786	14.17	0.2020
21	0.883	15.92	0.1039
22	0.834	15.03	0.0803
23	0.732	13.19	0.0426
24	0.566	10.20	0.0395
25	0.703	12.67	0.0557
26	0.439	7.91	0.0335
27	0.161	2.90	0.0216
28	0.395	7.12	0.0602
29	0.502	9.05	0.0473
30	0.342	6.16	0.0221
31	0.576	10.38	0.0136
32	0.654	11.79	0.0356
33	0.771	13.90	0.0855
34	0.478	8.61	0.0863
35	0.527	9.50	0.0383
36	0.615	11.09	0.0792
37	0.346	6.23	0.0270
38	0.229	4.12	0.0228
39	0.136	2.45	0.0120

Tablo XIII : Laktoz malabsorpsiyonu olan erişkinlerde (n=39) idrar galaktoz düzeyleri ve galaktoz/kreatinin oranları.



Tablo XIV : Laktöz malabsorpsiyonu olan 39, olmayan 8 erişkindeki galaktoz/kreatinin oranının dağılımı.

ÖZET

Çocuklarda rekürren karın ağrısı, dispepsi etyolojisinde rolü ve kalsiyum emiliminde önemi bilinen erişkin tipi laktoz malabsorpsiyonunun okul çağı çocuklarında ve erişkinlerde sıklığının ortaya çıkarılması, başlangıç yaşının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gece boyu açlığı izleyerek 2 g/kg (en fazla 50 g) laktoz içirilip, ikinci saatin sonunda toplanan idrarda galaktozun ölçülmesiyle yapılan laktoz absorpsiyon testi 334 sağlıklı gönüllü okul çocuğunda ve 47 erişkinde yapıldı. Okul çocukluğu çağı boyunca ortalama % 62 olan laktoz malabsorpsiyonu prevalansı, progressif bir artış eğilimi ile yedi yaşında % 44, 14 yaşında % 84 bulundu. Laktoz malabsorpsiyonu sıklığı 11 yaşında belirgin artış göstermektedir. Laktoz malabsorpsiyonu olanların üçte ikisinde intolerans semptomları olmakla birlikte, malabsorpsiyonu olmayanların da üçte birinde bu semptomlar görüldü. Erişkinlerde laktoz malabsorpsiyon oranı % 83 olarak bulundu. Laktoz malabsorpsiyonu olan erişkinlerin % 64'ünde, absorbe edebilenlerin % 12.5'inde intolerans semptomları gelişti. Laktoz içeren gıdalarla rahatsızlık duyumsamanın laktoz malabsorpsiyonunu göstermekte yetersiz olduğu görüldü.

SONUÇ

Laktoz intoleransı semptomu verenlerden daha fazla laktoz malabsorpsiyonu, testlerle ortaya çıkarılabilmektedir. Dispeptik yakınmaları açıklanamayan, rekürren karın ağrısı olan çocuklarda sorumlu tutulan laktoz malabsorpsiyonunun esasen çocuklarımızda ne kadar sık bulunduğu anımsanmalı, intolerans semptomlarını sormakla yetinilmemelidir.

İdrarda galaktoz atılımını saptayarak yapılan laktaz absorpsiyon testi kitle taraması için uygulanabilir, yorumu kolay, noninvaziv bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Mank WB, Podolsky DK. Growth and Development in the Gastrointestinal Tract. In: Yamada T (ed), Textbook of Gastroenterology, JB Lippincott Company, 1991; 381-2.
2. Özden A, Soylu K, Ekinçi C, Uzunlmoğlu Ö, Sipahi N, Paykoç Z. Prevalance of primary lactase deficiency in Turkish adults. The American Journal of Gastroenterology. Abstract Submitted for 50th Anual Scientific Meeting American College of Gastroenterology, 1985; 10: 847.
3. Özden A, Koç Ö, Yeşilbağ B, Sipahi N, Başpınar E. Hydrogen gas production in Turkish population. The World Congress of Gastroenterology. Abstracts II, 26-31 August 1990; 548.
4. Büller HA, Richard JG. Lactose intolerance. Annu Rev Med, 1990; 41: 141-8.
5. Kneepkens CMF. Carbohydrate absorption in children. Amsterdam: Free University Press, 1988; 9-54.
6. Olsen WA, Llyod ML. Carbohydrate Assimilation. In: Yamada T (ed), Textbook of Gastroenterology, JB Lippincott Company, 1991; 344-5.
7. Gilbert AC. Digestion and Absorption. In: Leonard R. Johnson (ed), Gastrointestinal Physiology, Mosby Year Book Inc, 1991; 108-16.
8. Alliet P, Kretchmer N, Lebenthal E. Lactase deficiency, lactose malabsorption, and lactose intolerance. In: Lebenthal E (ed), Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy (2'nd ed.) New York: Raven Pıess Ltd., 1989; 459-72.

9. Holzel A, Schwarz V. Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. *Lancet* 1959; 2: 1126-9.
10. Auricchio S, Rubino A, Landholt M, Semenza G, Prader A. Isolated lactase deficiency in the adult. *Lancet* 1963; 2: 324-6.
11. Lacassie Y, Weinberg R, Mönckeberg F. Poor predictability of lactose malabsorption from clinical symptoms for Chilean populations. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 799-804.
12. Haverberg L, Kwoh PH, Scrimshaw NS. Comparative tolerance of adolescents of differing ethnic backgrounds to lactose-containing and lactose-free dairy drinks. I. Initial experience with a double-blind procedure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 17-21.
13. Newcomer AD, McGill DB. Clinical importance of lactase deficiency. *New Eng J Med* 1984; 310: 42-43.
14. Bond JH, Levitt MD. Use of pulmonary hydrogen (H_2) measurements to quantitate carbohydrate absorption : Study of partially gastrectomized patients. *J Clin Invest*, 1972; 51: 1219-25.
15. Auricchio S. Genetically determined disaccharidase deficiencies. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds), *Pediatric Gastrointestinal Disease Vol.1*, Philadelphia:BC Decker Inc., 1991; 647-67.
16. Barr RG, Kushner DC. Roentgenographic observation of gas-fluid levels in the colon of children with abdominal pain and malabsorption of lactose. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 1158-60.
17. James WPT. Comparison of three methods used in assessment of carbohydrate absorption in malnourished children. *Arch dis Child* 1972; 47: 531-6.
18. Garza C, Scrimshaw NS. Relationship of lactose intolerance in milk intolerance in young children. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 192-6.

19. Arola H. The strip test for hypolactasia also works without ethanol. *Scand J Gastroenterol*, 1988; 23: 851-5.
20. Brummer RJM, Karibe M, Stockbrügger RW. Lactose malabsorption, optimalization of investigational methods. *Scand J Gastroenterol*, 1993; 28 Suppl 200: 65-9.
21. Grant JD, Bezerra JA, Thompson SH, Lemen RJ, Koldovsky O, Udall JN. Assessment of lactose absorption by measurement of urinary galactose. *Gastroenterology* 1989; 97: 895-9.
22. Eggermont E, Carchon H, Eeckels R. Centile values of small intestinal mucosal enzymatic activities in caucasian children. *Pediatr Res* 1981; 15: 1205.
23. Forget P, Lombet J, Grandfils C, Dandrifosse G, Geubelle F. Lactase insufficiency revisited. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 868-872.
24. Aydınтуğ AO. Yetişkinlerde laktaz yetmezliği. Tez çalışması, AÜTF, Ankara, 1988.
25. Douwes AC, Fernandez J, Degenhart HJ. Improved accuracy of lactose tolerance test in children using expired H₂ measurement. *Arch Dis Child* 1978; 53: 939-42.
26. Ostrander CR, Cohen RS, Hopper AD. Breath hydrogen analysis: A review of the methodologies and clinical applications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 525-33.
27. Douwes AC, Schaap C, Van der Klei-Van Moorsel JM. Hydrogen breath test in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1985; 60: 333-7.
28. Rosado JL, Solomons NW. Sensitivity and specificity of the hydrogen breath-analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. *Clin Chem* 1983; 29: 545-8.
29. Abramowitz A, Granot E, Tamir I, Deckelbaum RJ. Two hour lactose breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 130-3.

30. Metz G, Jenkins DJ. Breath hydrogen during sleep. *Lancet* 1977; i: 145-6.
31. Murphy EL, Colloway DH. The effect of antibiotic drugs on the value and composition of intestinal gas from beans. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 639-42.
32. Dahlquist A. Method for assay of intestinal dsaccharidases. *Annal Biochem* 1964; 7: 18-25.
33. Sahi T. Genetics and epidemiology of hypolactasia. In: Rotter JJ, Samloff IM, Rimo DL (eds), *Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*. New York: Academic Press, 1980: 215-33.
34. Nose O, Iida Y, Kai H, Harada T, Ogawa M, Yabuuchi H. Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children: Prevalence of lactose malabsorption in Japanese children and adults. *Arch Dis Child* 1979; 54: 436-40.
35. Nei M, Saitou N. Genetic relationship of human populations and ethnic differences in reaction to drugs and food. *Prog Clin Biol Res* 1986; 214: 21-37.
36. Lisker R, Gonzalez B, Daltabuit M. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 1975; 27: 662-4.
37. Metneki J, Czeizel A, Flatz SD, Flatz G. A study of lactose malabsorption capacity in twins. *Hum Genet* 1984; 67: 296-300.
38. Gudmand-Hoyer E. The clinical significance of disaccharide maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 735S-41S.
39. Işıtan F. Eşdeğer Miktar Laktoz İçeren Süt, Yoğurt, Laktoz Solüsyonu ile Yapılan H₂ Nefes Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Ankara: Uzmanlık Tezi, 1992: 1-38.

40. Sümbüloğlu K. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara: Matis Yayınları, 1978: 67-8.
41. Wheadon M, Goulding A, Barbezat GO, Campbell AJ. Lactose malabsorption and calcium intake as risk factors for osteoporosis in elderly New Zealand women. N Z Med J 1991; 104: 417-9.
42. Cochet B, Jung A, Griessen M, Bartholdi P, Schaller P, Donath A. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. Gastroenterology 1983; 84: 935-40.
43. Ceriani R, Zuccato E, Fontana M, Zuin G, Ferrari L, Principi N, Paccagnini S, Mussini E. Lactose malabsorption and recurrent abdominal pain in Italian children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: 852-7.
44. Abert DN, Douglas BG. Clinical importance of lactase deficiency. New Eng J Med 1984; 310: 42-3.
45. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. New Eng J Med 1969; 281: 122-7.
46. Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, Meryn S, Gangl A. Acidic colonic microclimate - possible reason for false negative hydrogen breath tests. Gut, 1988; 29: 21-6.
47. Goresky CA, Bach GG, Nadeau BE. On the uptake of materials by the intact liver: the transport and net removal of galactose. J Clin Invest 1973; 52: 991-1009.
48. Tadesse K, Yuen RC, Leung DT. Late-onset hypolactasia in Hong Kong school children. Ann Trop Paediatr 1991; 11: 289-92.
49. Ladas SD, Katsiyiannaki-Latoufi E, Raptis SA. Lactose maldigestion and milk intolerance in healthy Greek schoolchildren. Am J Clin Nutr 1991; 53: 676-80.
50. Simoons FJ. The geographic hypothesis and lactose malabsorption. A weighing of the evidence. Am J Dig Dis 1978; 23: 963-80.

51. Bujanover Y, Katz A, Peled Y, Gilat T. Lactose malabsorption in Israeli children. *Isr J Med Sci* 1985; 21: 32-5.
52. Chang MH, Hsu HY, Chen CJ, Lee CH, Hsu JY. Lactose malabsorption and small intestinal lactase in normal Chinese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 396-72.
53. Bown KH, Parry L, Khatun M, Ahmed G. Lactose malabsorption in Bengladeshi village children: relation with age, history of recent diarrhea, nutritional status and breast feeding. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1962-9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde değerli katkılarından dolayı, Anabilim Dalımız Başkanı Sayın Prof.Dr.Olcay YEĞİN başta olmak üzere, tüm sayın hocalarıma ve tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyerek değerli katkılarından faydalandığım Sayın Yrd.Doç.Dr.Reha AKTAN'a, Dr.Mehmet ÖZEN, Kimya Mühendisi Şevket KESME ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ve şükran duygularımı ifade ederim

Dr.Zafer BİÇAKCI
Antalya, 1997