

## LAKTOZ İNTOLERANSI Lactose intolerance

Kader Köse<sup>1</sup>

**Özet:** İnsan sütünün başlıca karbonhidratı bir disakkarit olan laktozdur. İnsanlarda ve tüm memelilerde laktoz, ince barsakta laktaz-florizin hidrolaz ya da kısaca laktaz denilen enzim tarafından hidrolizlenir. Laktaz eksikliği sindirilmemiş laktozun kalın barsağa geçmesine neden olur ve bu durum, iyi bilinen, yaygın bir sendrom olan "laktoz intoleransı" na yol açar. Düşük laktaz seviyeleri ya intestinal hasar, ya da dünyadaki yetişkin popülasyonunun büyük bir kısmında görüldüğü gibi, laktozun genetik gösterimi ile ilgili değişiklikler sonucudur. Bu derlemede, laktoz intoleransının patofizyolojisi, semptomları, teşhis yöntemleri ve tedavisi tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Laktoz malabsorbsiyonu, Laktoz intoleransı, Laktaz eksikliği, Nefeste hidrojen ölçümü

**Summary:** The major carbohydrate of human milk is the disaccharide lactose. In human and all mammalian species, lactose is hydrolyzed in the small intestine by lactase-phlorizin hydrolase, also abbreviated as lactase. A deficiency of lactase results in the passage of undigested lactose into the large intestine, and leads to lactose intolerance, a well-known, prevalent clinical syndrome. Low lactase levels result from either intestinal injury or alterations in the genetic expression of lactase, as in the majority of the world's adult population. In this review, pathophysiology, symptoms, diagnostic procedures, and therapy of lactose intolerance will be discussed.

**Key Words:** Lactose malabsorption, Lactose intolerance, Lactase deficiency, Breath hydrogen test

Neonatal dönemde başlıca karbonhidrat kaynağını oluşturan laktoz (süt şekeri), memeli sütünde serbest molekül halinde bulunan bir disakkarittir (27). Laktoz, gebeliğin son döneminde ve laktasyon sırasında, hemen hemen tüm plasental memelilerin sadece meme bezinde sentezlenir (4): Meme bezi dahil, birçok dokuda bulunan galaktozil transferaz, UDP-galaktoz ve N-asetilglukozamin arasındaki reaksiyonu katalizleyerek, glikoproteinlere laktoz sağlayan bir enzimdir. Doğumdan hemen sonra, meme bezinde galaktozil transferaz'ın substrat özgüllüğü değişmekte ve enzim UDP-galaktozun galaktoz grubunu, glukoz taşıyarak laktozu oluşturmaktadır. Bu değişiklik, enzimin alt ünitesini teşkil eden  $\alpha$ -laktalbuminden dolaydır.  $\alpha$ -laktalbumin sentezi ise, laktasyonu başlatan hormonlarla düzenlenir ve  $\alpha$ -laktalbumin-galaktozil transferaz kompleksi "laktoz sentetaz" olarak adlandırılır (27). Sütteki laktoz konsantrasyonu, sütün yağ ve

protein içeriğiyle ters ilişkilidir. İnsan sütü, laktozun en yüksek konsantrasyonunu (% 7) içerir (4).

Laktoz, laktaz-florizin hidrolaz (LPH) ya da kısaca laktaz tarafından galaktoz ve glukoz hidrolizlenir (36). Laktaz ve florizin hidrolaz birbiriyle çok yakın ilişkili iki protein gibi görünmektedir. Bunların tek bir proteinin alt üniteleri ya da aynı özelliklere sahip iki protein olup olmadıkları henüz bilinmemektedir (16). LPH, laktoz ve florizinin yanı sıra, glikozilseramidlerde bulunan  $\beta$ -glukozil ve  $\beta$ -galaktozil bağlarını da hidrolizlemektedir. Bu glikolipidler memeli sütünde, yumurtada, et ve yeşil sebzelerde bulunur. Bu nedenle günümüzde intrensek mikrovillus membran glikoproteini olarak tanımlanan LPH'nin en azından 3 karakteristik enzim aktivitesine sahip olduğu öne sürülmektedir (36). Bunlar;

- Laktaz ( $\beta$ -D galaktozid galaktohidrolaz, EC 3.2.1.108)
- Florizin hidrolaz (florizin glukohidrolaz, EC.3.2.1.62)
- Glikozilseramidaz (EC 3.2.1.45-46)'dir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Biyokimya Doç.Dr.¹

Geliş tarihi: 01 Temmuz 1994

LPH, aynı zamanda,  $\beta$ -galaktozidaz (EC 3.2.1.23) aktivitesi gösteren 3 enterosit enzimden biridir. Diğer lizozomal ve sitozolik  $\beta$ -galaktozidazların, muhtemelen diyetle ait laktoz hidrolizine katılmadıkları düşünülür (4).

LPH, enterositin mikrovillus membranı üzerinde lipid tabakasına hidrofobik bir sapla bağlı olarak bulunur ve glikozillenmiş prekürsörün proteolitik olarak ayrılması, enzimi aktive eder (36). Hemen hemen tüm memelilerin barsağında, LPH'nin spesifik aktivitesi belirlenmiştir. Aktivite ince barsağın uzunluğu boyunca sabit değilse de, karakteristik bir proksimal ile distal gradienti sürdürmektedir. Olgun bir barsakta laktaz aktivitesi, proksimal ve orta jejunumda maksimum seviyede iken, duodenum ve ileumda daha düşüktür (5).

Memelilerin birçoğunda, intestinal laktaz aktivitesi, gebeliğin son haftalarından itibaren doğuma kadar olan sürede yükselir; doğumdan hemen sonra aktivitede bir pik görülür, fakat prematüre bebeklerde (28-32 hafta) laktaz aktivitesi nispeten düşük bulunmuştur. Sütten kesilme döneminde ise, aktivitenin çocukluk döneminde görülen daha düşük seviyelere doğru gittikçe azaldığı belirlenmiştir. Yetişkinlerde ise, enzim aktivitesi düşük seviyelerdedir (26,36). Normal görünümlü kimselerde bile mukozal laktaz konsantrasyonu, diğer sakkaridazlara göre hem daha düşük, hem de hidroliz kapasitesi daha yüklü olarak bulunmuştur (37).

Hayvanlarda LPH'nin adrenal ve tiroid hormonlar tarafından düzenlendiği gösterilmekle beraber, insanlarda hormonal kontrolün varlığı henüz bilinmemektedir (4). İnsanlarda laktaz aktivitesinin nispeten farklı seviyelerde olması, genetik faktörlere de bağlıdır. Laktaz aktivitesinde gözlenen bu değişiklikler, büyük bir olasılıkla gen transkripsiyonu seviyesinde düzenlenmektedir (36).

### Laktoz intoleransı

Süt veya süt ürünlerinin sindirilmesiyle indüklenen klinik semptomları tanımlamak için birçok terimler kullanılmıştır.

**Laktoz malabsorbsiyonu:** En yaygın şeker absorpsiyonu hastalığıdır. Sindirilen karbonhidatların in-

cebarsak tarafından tamamen absorblanmadığını ifade eder (37).

**Laktoz intoleransı:** Süt ya da su içinde, laktozun test dozunun sindirilmesinden sonra, şeker malabsorbsiyonu sonucu oluşan gastrointestinal semptomları gösterir (34). Bir ya da iki bardak süt veya büyük bir porsiyon dondurma ya da ticari yoğurt tüketen kişilerde laktoz intoleransı, klinik semptomların nedeni olabilir. Bazı kişiler, daha az laktozla bile, semptomatik olarak tanımlanabilirler (5).

**Klinik semptomlar:** Abdominal ağrı, kramplar, şişkinlik, gurultu, gazlı olma hali, mide bulantısı, kusma ve diyaredir (5,30). Bebeklerde dehidrasyon belirtileri ve deri soyulması yaygındır. Çocuklarda ve adolesanlarda, gaita sulu veya çok sık olmayabilir; hatta bazı çocuklarda diyare görülmeyebilir (16). Bu yaş gruplarında kusma en belirgin özellik olabilir (4).

Şeker malabsorbsiyonunun oluşturduğu semptomlar, sadece intestinal sindirim ve absorpsiyon kapasitesine bağlı değildir. Ayrıca, laktozun belli bir miktarına karşı, kişinin toleransını etkileyen pek çok faktör vardır (6,11). Bunlar;

- Sindirilen laktozun miktarı ve şekli
- Gastrik boşalma hızı
- İnce barsağın osmotik yüke cevabı
- İntestinal motilite ve intestinal geçiş zamanı
- Kolonik bakteriyel floranın metabolik kapasitesi
- Kolonun kompanse edici kapasitesi
- Yaş şeklinde sıralanabilir.

**a. Laktozun miktarı ve şekli:** İnce barsağa giren şekerin miktarı önemli bir faktördür. Pratikte laktoza dirençsiz olarak tanımlanan birçok kişi, süt veya laktoz içeren yiyecekleri gün boyunca küçük porsiyonlar halinde farklı zamanlarda aldığı anda, semptomlar gelişmemektedir (11). Katı yiyecekler ve lifli besinlerle birlikte alınan süt, gastrik boşalmayı geciktirmekte ve laktoz absorpsiyonunu kolaylaştırmaktadır (41,42). Sindirilen laktozun şekli düşünüldüğünde, tam süt, kaymağı alınmış süte göre daha iyi tolere edilir (11).

- b. Gastrik boşalma hızı:** Duodenumda, kemore-

septörler tarafından başlatılan nöral ve hormonal feed-back mekanizmalarla düzenlenir. Konsantrasyon sıvılar dilüe olanlara göre midede daha uzun süre tutulduklarından, gastrik boşalmanın düzenlenmesi, fazla miktarda alınan şekerin etkilerini azaltmada kritik bir rol oynar. Şekerin mideden kademeli olarak salınması, şeker yükünün etkisini azaltmaktadır. Gastrik drenaj işlemleri, bu düzenleyici mekanizmayı bozar ve gastrik cerrahiden sonra, laktoz intoleransının semptomları sıklıkla gelişir (37).

*c. İnce barsağın osmotik yüke cevabı:* Disakkaridazlar eksik olduğunda şekerin absorpsiyonu azalır. Absorblanmayan şeker, osmotik laksatif olarak rol oynadığından intralümenal muhtevanın osmotik yükünü artırır ki, bu durum intestinal sıvı ve elektrolitlerin lümenine salgılanmasına ve sonuçta diyareye yol açar. Ayrıca, şekerin osmotik aktivitesine bağlı olarak distansiyon, bulantı gibi istenilmeyen durumlar da ortaya çıkabilir (16,26).

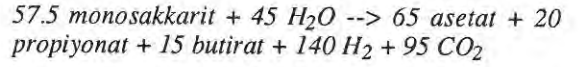
*d. İntestinal motilite ve geçiş zamanı:* Absorblanmayan şeker, intestinal lümeninde net sıvı birikimine yol açtığından, intestinal muhtevanın lümeninden geçiş zamanını hızlandırır. Sıvı birikiminin derecesi, intestinal motiliteyi değiştirmektedir. Motilitedeki bu değişiklik, hidroliz için gerekli kontakt süresini kısalttığından, laktozun absorpsiyonunu azaltır. Artmış peristaltik aktiviteden dolayı, karın gurultusu sık görülen bir bulgudur. Motilite kişiden kişiye önemli ölçüde değişebilmekte, nöral ve hormonal interaksiyonlardan da etkilenebilmektedir (26,37).

*e. Kolonik bakteriyel floranın metabolik kapasitesi:* İnce barsak mukozasında laktaz aktivitesinin azalması, iyi sindirilmemiş laktoz içeren yiyeceklerin kolona geçmesine yol açar (5). İnsan kolonu, yapısı bozulmamış mono ve disakkaritleri absorblayamadığından, kolonik bakteriyel flora ile temas eden karbonhidratlar, anaerobik fermentasyona uğrarlar (18,37):

Birçok kimyasal reaksiyondan oluşan anaerobik fermentasyonun ara ürünleri formik asit, laktik asit, süksinik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri, H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, metan gibi gazlardır (26). Bu ürünler, daha ileri reaksiyonlar sırasında, farklı derecelerde tüke-

tilirler. Mikrofloranın yapısı ve kolonun absorblama kapasitesi, kolonik fermentasyon hızını ve semptomların gelişmesini etkileyen faktörlerdir.

Kolonda, 10,35 g monosakkaritin fermentasyonu, tek bir denklemle özetlenebilir (6):



Bu denklem: 57.5 mmol monosakkaridin 100 mmol kısa zincirli yağ asidi oluşturduğunu; üretilen başlıca organik asitin asetat olduğunu; asetat/propionat/butirat'ın molar oranınının 1.0/0.31/0.23 olduğunu göstermektedir. Serbest gaita suyunda da bu üç asidin molar oranları yaklaşık olarak denklemde gösterildiği gibidir (6).

Kolonik bakteriyel metabolizmanın oluşturduğu kısa zincirli yağ asitleri osmotik olarak aktif olduğundan, kolonda müshil etkisi gösterir ve osmotik diyareye yol açar (18). Diyarenin görünümü, sulu, asidik, gazlı ve fermentatiftir (16). Ayrıca, kolonik metabolizma sonucu açığa çıkan gazlar (CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>) ve sıvı birikimi, kramp, ağrı, idrar ve abdest bozma zorluğu, gurultu, gazlı olma hali, yellenme gibi semptomlara neden olur (6).

*f. Kolonun kompanse edici kapasitesi:* Şeker malabsorpsiyonu ile oluşan diyarenin önlenmesinde, normal kolonik suyun 2.5-4 katı kadar tutulmasını sağlayan kolonik kapasite, önemli bir faktördür (37). Kısa zincirli yağ asitleri'nin büyük bir kısmı, kolonik mukozadan absorblanabildiği için, gaitada kısa zincirli yağ asitleri miktarı çok yüksek değildir (18). Bu şekilde absorblanan metabolitler, metabolik enerji üretiminde kullanılabilen ve böylece kalori kaybı önlenmektedir. Bu yol "kolonik kurtarma" olarak bilinir. Bir aylık bebeklerde bile, ince barsakta sindirilemeyen ve absorblanamayan şekerin kalorisini korumak için, kolonda kompanse edici mekanizmanın iyi geliştiği gösterilmiştir (16).

Şeker metabolitlerinin absorpsiyonu, osmotik basıncı azaltacağından, su da absorblanır. Kısa zincirli yağ asitlerine dönüşmeyen şekerin bir kısmı, osmotik olarak daha az aktif, diyaliz edilmeyen şekilde dönüşürken, küçük bir kısmı da feçesle

atılır (37).

*g. Yaş:* Malabsorbsiyon teşhisinde kullanılan testler, yaşın ilerlemesiyle birlikte, malabsorbsiyon prevalansının arttığını öne sürmektedir. Süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile yaş arasında önemli bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (9,43).

### Laktaz eksikliği

Laktaz eksikliği, laktoz intoleransının en sık görülen nedenidir (4). Laktoz intoleransı problemi çözebilmek için, laktoz malabsorbsiyonu bulunan kişilerin, yeterli laktaz aktivitesine sahip olup olmadıklarını belirlemek şarttır. Laktaz eksikliği primer ve sekonder olmak üzere 2 büyük grupta sınıflandırılabilir:

**Primer laktaz eksikliği:** Mukozal morfolojide bir değişiklik olmaksızın, primer laktoz malabsorbsiyonu, ya konjenital, ya kazanılmış ya da prematüre bebeklerde olduğu gibi, geçici laktaz eksikliklerine bağlı olarak meydana gelebilir (5).

**Konjenital laktaz eksikliği:** İnce barsak biyopsi örneğinde mukozal laktaz aktivitesi ya çok düşük, ya da nadiren hiç olmadığına tanımlanır (4). Meme emme veya hazır mama şeklinde, sütün diyetten girmesiyle, semptomlar kendini gösterir. Kardeşlerde bildirilmesine rağmen, hastalığın anne ve babada görülmemesi, otozomal resesif geçişi gösterir (37).

**Kazanılmış (geç başlayan) laktaz eksikliği: primer yetişkin hipolaktazi:** Yetişkin dönemde, dünyada yaygın olarak insanların büyük bir kısmında laktaz eksikliği vardır (5). Yetişkin tip hipolaktazinin otozomal resesif olarak kalıtsal olduğuna inanılır (16). Enzim aktivitesinin azalması, etnik gruplara göre değişmektedir. Kuzey Avrupa'dan kaynaklanan beyaz ırkta, gebelik döneminde yükselen laktaz aktivitesi yetişkin yaşam boyunca ya hep aynı seviyede kalır, ya da hafifçe azalır (36). Bununla beraber, zenciler, araplar, amerikalı hintliler, asyahlılar, yahudiler, meksikalılar veya akdenizlilerde laktoz intoleransı daha yüksektir. Genel olarak primer hipolaktazi prevalansı, Kuzey Avrupa'da 1.5-15 arasında değişirken, Asya ve Afrika'da prevalans yükselmekte ( $\geq$  % 65); Amerika'da beyaz yetişkinlerde % 15, zencilerde % 85, doğu-

lular arasında % 100 oranında görülmektedir (16).

Etnik gruplar arasında, azalmanın başlama zamanı da değişebilir. Taylandlı çocuklarda 2 yaş civarında, fakat beyaz Amerikalılarda 5 yaşından sonra laktaz aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (37). Genellikle 5 yaş civarındaki dünya popülasyonunun büyük bir kısmında, fakat zaman zaman 15-20 yaş döneminde laktaz aktivitesi emzirme dönemine ait seviyelerin ancak % 5-10'u kadardır. Bu nedenle yetişkinlik dönemi boyunca laktaz aktivitesinin azalması alışagelen bir durumdur ve normal kabul edilmelidir (4). WHO tarafından yapılan laktoz malabsorbsiyonu ile ilgili bir çalışmada, primer laktaz eksikliği "laktaz dirençsizliği" deyimiyile yer değiştirmiştir. Böyle tanımlanan kişiler arasında, laktoz alımına karşı intoleransın sınırları aşırı derecede geniştir, hatta semptomlar hiç görülmeyebilir (11).

**Gelişimle ilgili laktaz eksikliği:** Geçici olarak primer enzim eksikliği, prematüre (28-32 hafta) bebeklerde, gelişimle ilgili bir proses şeklinde meydana gelebilir. Bu bebeklerde laktoz absorblanmamaktadır (5,6).

**Sekonder laktaz eksikliği:** Yaygın bir problemdir. İnce barsakta mukozal hasar veya disfonksiyona yol açan tüm hastalıklardan sonra, laktoz malabsorbsiyonu görülebilir (5).

Laktaz, diğer disakkaridazlara zıt olarak, normal enzim seviyelerine sahip kimselerde bile, laktozun absorpsiyonunda hız sınırlayıcı bir rol oynar (37). Ayrıca laktazın villus-kript aksisi üzerindeki lokalizasyonu, villus hasarına karşı enzimin hassasiyetini özellikle arttırmaktadır (16). Mukozadaki yapısal hasar, absorblayıcı yüzey alanının azalmasına ya da spesifik hidrolitik enzimler ve taşıyıcı proteinlerde azalmaya neden olabilir (37). Mukozal hasara ve sonuçta laktoz intoleransına yol açan hastalıklar arasında tropikal ve çölyak (glutene hassas enteropati) Spru, duodenal ülser, ülseratif kolit, kistik fibrozis, viral hepatit, abdominal radyasyon, Chron hastalığı, infeksiyöz diyareler sayılabilir (1,20,25,37). Bilhassa rotavirus ve enterovirüs E.coli'nin yol açtığı infeksiyöz diyareyi takiben, karbonhidrat intoleransı, genç infantlarda sık görülen bir komplikasyondur; hastalarda farklı

derecelerde istestinal hasar meydana gelebilir ve laktoz intoleransı gelişebilir (28). Hatta, laktoz intoleransı, mukozal hasara yol açtığı bildirilen bu hastalıkların semptomlarını şiddetlendirebilir, ya da bazılarının gösterilme şekline biri olabilir (37). Akut ya da kronik diyaresi olan çocuklarda, istestinal biyopsi ve intralüminal perfüzyon yapılarak mukozal morfoloji, laktaz aktivitesi ve laktoz hidrolizi incelendiğinde her üç parametrenin birbiriyle pozitif ilişkili olduğu gözlenmiştir (21). Diyare ile ilgili hastalıklar sırasında, tedavi edilmeyen laktoz intoleransı sadece diyareyi artırmakla kalmaz, hastanın klinik durumunun daha da bozulmasına ve/veya yaşamı tehdit eden daha şiddetli komplikasyonların gelişmesine de yol açabilir (30).

Ayrıca, uzun süreli açlık; neomisin, kanamisin, kolşisin gibi bazı drogların kullanılması; kısa barsak sendromu, yaygın ince barsak rejeksiyonu, post gastrektomi gibi anatomik durumlar, sekonder laktaz eksikliği ile ilgili faktörler arasında kabul edilirler (4,6).

#### Laktoz malabsorbsiyonunun teşhisi

**Fekal pH ve Redükleyici Maddeler:** Şeker malabsorbsiyonunun teşhisinde diyarenin en önemli semptom olduğu kabul edilir (30). Absorblanmayan şekerin fermantasyonuyla oluşan kısa zincirli yağ asitlerinin bir kısmı, ya da tamamı absorblanmadıkça, malabsorbsiyonun çok küçük derecelerde bile diyare meydana gelecektir (18). Bu nedenle, ilk olarak gaita analizleri yapılır. Gaitada en basit ve ilk inceleme pH ölçümüdür. Düşük fekal pH (< 5.5-6), malabsorbe şekerin kolonik fermentasyonunu gösterir. Çünkü, istestinal flora tarafından oluşturulan kısa zincirli yağ asitleri, özellikle laktik asit, kolonik muhtevanın pH'sından daha düşük pKa değerlerine sahip oldukları için, gaitanın pH'sını düşürürler. Normalde bir günlük gaitada en fazla 30-40 mg laktik asit bulunurken, bu değer malabsorbsiyon durumunda 1000 mg'ın üstüne çıkabilir (6). Gaitada karbonhidrat miktarının belirlenmesi de basit, tehlikesiz, nispeten hassas bir testtir. Laktoz tayini için, Clinitest tabletleri kullanılabilir: Sıvı gaita 1/2 oranında su ile dilüe edilir. Tablet üzerine, bu karışımdan 15 damla damlatılır. Redükleyici maddenin % 0.5'ten daha büyük

oranda olması, malabsorbsiyonu gösterir (16). Ancak bu testler laktoz sindirilip, istestinal geçiş zamanı hızlı olduğunda, taze toplanan dışkı hemen tayin edildiğinde ve şekerin kolonik bakteriyel metabolizması tamamlanmamış olduğunda geçerlidir (4).

Diğer taraftan, süt alınımından sonra, bebekler ve çocuklarda görülen semptomların laktoz intoleransı, ya da süt proteinine karşı hassasiyet şeklinde ayrılması, pediatristler açısından çok önemlidir (16,40). Ayrıca laktoz intoleransı, abdominal ağrı, değişmiş barsak alışkanlığı, şişkinlik gibi IBS (irritable bowel syndrome)'nin semptomlarına benzer semptomlar gösterdiğinden, sıklıkla IBS ile laktoz malabsorbsiyonu olguları birbirine karışabilmektedir (39,44). Bazı çalışmalar IBS'nin semptomlarının başlıca kaynağının hipolaktazi olduğunu bildirmişlerdir (11). Bunlardan başka, konjenital glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu, konjenital laktoz eksikliğine benzer özelliklere sahiptir (37). Tüm bu nedenlerden dolayı, laktoz malabsorbsiyonunun teşhisinde daha spesifik ayırıcı testler kullanılmalıdır.

**İntestinal biyopsi:** İnce barsak biyopsi örneklerinde laktaz aktivitesinin tayini, laktaz eksikliğinin varlığını belirler ve geç başlayan laktaz eksikliği bulunan popülasyonları tanımlamada kullanılır (5). Bununla beraber laktaz eksikliği istestinal hasarla birlikte bulunduğu, hasarın fokal ya da karışık olmasına bağlı olarak, istestinal biyopsi örnekleri anormal bir sonucu göstermeyebilir. Ayrıca hem tehlikeli, hem de zaman alıcı olan bu test, sadece belli merkezlerde yapılabilmektedir (4). Biyopsi örneklerinin toplanmasındaki güçlüklerden dolayı, laktaz aktivitesi, özellikle çocuklarda, laktoz absorbsiyon testi, nefeste bazı gazların ölçümü gibi indirekt metodlarla belirlenmektedir (10).

**Laktoz-absorbsiyon-tolerans testi:** Oral laktoz yüklemesinden sonra, kan glukoz ya da galaktoz seviyelerinin izlenmesi, bu alanda en yaygın olarak kullanılan biyokimyasal testlerdir. Yetişkinlerde, laktoz absorbsiyon kapasitesini belirleyen bu testin sensitivitesi % 75, spesifitesi % 96 olarak bulunmuştur (5). Elli g laktoz yüklemesini takiben, kan glukozunda 20 mg/dl (ya da 1.1 mmol/L)'den daha az bir yükselme, testin pozitif olduğunu gösterir.

Bu tip hastalarda, test sırasında gaz, şişkinlik, kusma, diyare gibi tipik semptomlar da görülebilir (4).

Tolerans testlerinin diğer bir dezavantajı, gastrik boşalma hızının kişiye bağlı olarak değişmesidir. Glukozun kandan temizlenme hızı da, kontrol edilemeyen bir değişkendir. Ayrıca, kronik diyaresi olan bebeklerde test bazı riskler taşıyabilir (26).

**Nefeste hidrojen gazının ölçümü:** Absorbe edilmeyen laktozun kolon içinde bakteriyel fermentasyonundan açığa çıkan hidrojen gazı ( $H_2$ ) konsantrasyonundaki değişiklikler, laktaz eksikliğinin belirlenmesinde, tarama metodu olarak öne sürülmüştür (2,10).

**Testin prensibi:** Memelilerin  $H_2$  oluşturmamasına karşılık, kolonik mikrofloranın fermentasyonla  $H_2$  üretmesi ve kolondan çabucak absorblanan  $H_2$ 'nin, ekshale edilen havada bulunması olgularına dayanmaktadır (5,6). Normalde nefesteki total  $H_2$ 'nin yaklaşık % 14'ü, intestinal mikroflora tarafından üretilen  $H_2$  miktarını yansıttığından, nefesteki  $H_2$ 'nin ölçülmesiyle intestinal metabolizma izlenebilir (24).

$H_2$  testi, gerçekte laktozun hidrolizini değil, laktozun absorblanamamasını gösteren bir testtir (4). Bu test, kısmi laktaz eksikliği olan kişilerin tolere edebildikleri laktaz miktarını kantitatif olarak belirlemede de kullanılabilir. İntestinal hastalık ve/veya protein-kalori malnütrisyonundan iyileşen kişilerin beslenmesinde bu durum önemlidir. Ayrıca, ince barsakta bakteriyel çoğalmayı, uygulanan antibiyotik tedavisinin etkinliğini ve intestinal geçiş zamanını belirlemek için de  $H_2$  testleri kullanılmaktadır (2,17). Bu testin diğer bir avantajı sindirilen her karbohidrata uygulanabilmesidir (37). Testin hassasiyeti ve tekrarlanabilirliği çok yüksektir. Küçük laktoz dozlarının (2-5 g gibi) malabsorbsiyonunu gösterebilir. Tehlikesiz ve uygulanması kolay bir testtir (17, 34).

**Testin yapılması:** Bir gece açlıktan sonra 50 g laktoz 250 ml suda çözülerek hastalara verilir. Hastanın nefes örnekleri laktaz injestiyonundan hemen önce ve sonra 0.5 ya da 1 saat aralıklarla en az 2-3 defa toplanır (10).

Nefes örneklerinin standardizasyonu: Hastalara nefes aldırılarak nefeslerini 15 sn süreyle tutmaları sağlanır. Daha sonra hastalar ölçümde kullanılacak aletin "sampling" bölümüne doğru nefeslerini tamamen verirler. Her ölçümde iki nefes örneği alınmalıdır (10). Kapalı bir "rebreathing" sistem aracılığıyla, ekshale edilen nefes, termal iletkenliği olan gaz kromatografisine ya da elektrokimyasal analiz sistemlerine geçirilir (2,10,24).

**Testin değerlendirilmesi:** Açlık seviyesine göre 60 ilâ 90 dakikalarda, 20 ppm'den daha yüksek  $H_2$  konsantrasyonu, laktoz malabsorbsiyonunun göstergesi olarak kabul edilir (10).

**Yanlış negatif test sonuçları:** Mikroflorası  $H_2$  oluşturmayan kişilerde yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Bu durum genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasını takiben ilk birkaç hafta içerisinde görülebilir (16). Ayrıca mekanik olarak barsakları temizlenen ya da şiddetli diyaresi olan kişilerde negatif değerler alınabilir (10,23). Yükleme testinden sonra semptomları olduğu halde  $H_2$  oluşturmayan hastalarda, fekal pH ve redükleyci maddeler tayin edilmelidir (16). Ayrıca, pozitif bir kontrol olarak laktuloz gibi absorblanmayan bir karbohidrat hastaya yüklenerek, nefeste  $H_2$  ölçülmelidir. Eğer kişinin mikroflorasında  $H_2$  üreten bakteriler mevcutsa, laktulozun kolona geçmesiyle nefeste  $H_2$  görünecektir (24).

**Yanlış pozitif test sonuçları:** İnce barsakta aşırı bakteri çoğalması olduğunda ya da legümleri içeren bir yemekten sonra, yüksek açlık  $H_2$  seviyeleri görülebilir. Bu nedenle testten önceki akşam, bu tip yiyeceklerden kaçınılmalıdır (16).

Tedbir olarak testten önce ve test sırasında, yetişkin hastaların sigara içmelerine izin verilmeyerek CO interferansı kısmen önlenir (10,14). Elli ppm CO konsantrasyonunda % 20 oranında bir interferans söz konusu olabilir (10). Ayrıca testten hemen önce, organik çözücü buharlarının inhale edilmesi akciğerlerden atılan  $H_2$ 'nin miktarını artırır (16). Testin yapıldığı zaman da önemlidir; gece ya da uyku sırasında nefes  $H_2$  konsantrasyonları daha yüksektir (24).

Son yıllarda laktoz intoleransının gösterilmesinde

nefeste metan (CH<sub>4</sub>) ölçümü yapan testler de kullanılmaktadır (33,35). Laktöz malabsorbsiyonu bulunan çocuklarda ve yetişkinlerde ölçülen CH<sub>4</sub> ile H<sub>2</sub> gazları arasında pozitif bir ilişkinin varlığı gösterilmiş olmasına rağmen (35), artmış CH<sub>4</sub> üretiminin klinik önemi ya da H<sub>2</sub>-testine göre, CH<sub>4</sub> ölçümünün üstünlüğü henüz açıklık kazanmamıştır.

### Tedavi

Laktöz intoleransının tedavisi 4 genel başlık altında toplanabilir:

1. *Diyete ait laktözün azaltılması ya da laktözün kısıtlanması:* Laktöz kısıtlaması gerekli olduğu durumlarda hastalar ticari gıdaların etiketlerini, içerik açısından incelemek üzere eğitilmelidirler (4). Farklı derecelerde laktözü azaltılmış, süt örnekleri verilen malabsorbsiyonlu kişilerde, bu işlem görmüş süt örnekleri arasında etki bakımından belirgin bir fark olmadığı; fakat tam sütle karşılaştırıldığında, hepsinin de süte göre daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Bu nedenle, sütteki laktöz seviyesinde orta derecede (% 50 oranında) bir azalmanın, laktöz malabsorbsiyonu bulunan kişilerde, süt intoleransının semptomlarını düzeltebileceğine inanılmaktadır (3). Hatta zamana bağlı olarak gittikçe artırılan süt alımının, kolonik fermentasyona karşı kişinin toleransını da zamanla artıracağı şeklinde bir adaptasyon mekanizmasının varlığı öne sürülmektedir (22).

2. *Enerji alımındaki azalmayı önlemek için alternatif besin kaynaklarının, laktöz yerine kullanılması:* İnfantlarda hem soya proteini, hem de ayarlanmış miktarlarda karbonhidrat, protein ve yağ içeren hidrolizat formülleri diyare ve sekonder laktaz eksikliğinin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (41). Fakat, laktöz diyetten tamamen çıkarılarak bebeklerin soya süt formülü ile beslendiği bir çalışmada, bebeklerin büyük bir kısmında düzelme gözlenmiş olmasına rağmen, bu formülü reddeden ya da beslenmeden sonra kusan bebek sayısı da az değildir (12).

3. *Ticari olarak uygun laktaz preparatlarının kullanılması:* Diyetin laktaz preparatlarıyla takviye edilmesi, tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Bun-

lar bakteriyel ya da mayadan elde edilen β-galaktosidazlardır (41). Aspergillus-nigerden elde edilen β-galaktosidazın tam süte eklenmesi, nefeste H<sub>2</sub> konsantrasyonunun önemli ölçüde azalmasına yol açmıştır (8). Açlıktan sonra ağızda çiğnenebilen laktöz tabletleri verilen kişiler, laktözün test dozuyla yüklendiğinde, laktaz tedavisinin etkili olduğu gözlenmiştir (38). Hatta laktazla sindirilmiş laktöz içeren sütle beslenen bebekler, tedaviye iyi cevap vermektedirler (12). Laktaz preparatlarını birbiriyle karşılaştıran bir çalışmada, üç farklı preparat-lactogest (soft jel kapsül), Lactaid (kapsül) ve Dairy Ease (çiğneme tableti)-kullanılmış ve her üçünün de hem kendi uygulanan dozlarına, hem de hastalara yüklenen laktöz dozlarına bağlı olarak, nefeste H<sub>2</sub> atılımını baskıladıkları gösterilmiştir (29). Ayrıca, yoğurdun içerdiği endojen β-galaktosidaz, vücut sıcaklığında aktif olabildiği için, yoğurtta bulunan laktöz, diğer süt ürünlerine göre daha kolay sindirilebilmektedir (41). Fakat, yoğurtta bulunan β-galaktosidaz, diğer yiyeceklerle alınan ilave laktözün sindirimi üzerinde etkili değildir (32).

4. *Kalsiyum alımının düzenlenmesi:* İnfantlarda kalsiyum karbonat, ya da likit kalsiyum glukonat kolayca tolere edildiği için, tedavi amacıyla kullanılmaktadır (7). Laktözü tolere edemeyen kişileri, kalsiyum açısından desteklemek amacıyla kalsiyumdan zengin mineral suları da diyete ilave edilmektedir. Bu sulardan alınan kalsiyumun biyoyararlanımının en az süt kalsiyumununki kadar iyi hatta daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca yoğurt, laktaz eksikliği olan kişiler tarafından iyi tolere edilebildiğinden (43) diyetinde kalsiyum kaynağı olarak da büyük bir önem taşımaktadır (45).

Son yıllarda laktöz sindirimi üzerine farmakolojik ajanlar olarak folat (13) ve laktik asid bakterisi (LAB)'nin (31) faydalı olabilecekleri de öne sürülmektedir. Bununla beraber, sekonder laktaz eksikliği bulunan yetişkinlere oral yolla uygulanan LAB'ın ne kolonik fermentasyonunu, ne de intestinal laktöz malabsorbsiyonunun derecesini değiştirdiği, çok yeni bir çalışmada gösterilmiştir (19). Bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Borg M, Phillips AD, Smith MW, Brown D: Enteric disease in early childhood inhibits microvillus expression by potential stem cells. *Clin Sci* 84:377-379,1993.
2. Braden B, Braden CP, Klutz M, Lembcke B: Analysis of breath hydrogen (H<sub>2</sub>) in diagnosis of gastrointestinal function: validation of a pocket breath H<sub>2</sub> test analyzer. *Z Gastroenterol* 31:242-245, 1993.
3. Brand JC, Holt S: Relative effectiveness of milks with reduced amounts of lactose in alleviating milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 54:148-151,1991.
4. Buller HA, Grand RJ: Lactose Intolerance. *Annu Rev Med* 41:141-148,1990.
5. Buller HA, Rings EH, Montgomery RK, Grand RJ: Clinical aspects of lactose intolerance in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 188 (Suppl.):73-80,1991.
6. Caspary WF: Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption. *Clin Gastroenterol* 15:631-655,1986.
7. Charles P: Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Intern Med* 231:161-168,1992.
8. Corazza GR, Benati G, Sorge M: Beta-galactosidase from *Aspergillus niger* in adult lactose malabsorption: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 6:61-66,1992.
9. Escribano Subias J, Sanz Manrique N, Villa Elizaga I: Relationship between primary lactose malabsorption and consumption of dairy products. *An Esp Pediatr* 38:107-112,1993.
10. Fleming SC: Evaluation of a hand-held hydrogen monitor in the diagnosis of intestinal lactase deficiency. *Ann Clin Biochem* 27:499-500,1990.
11. Freidman G: Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 20:314-315, 1991.
12. Gupta R, Gupta S: Dietary management of lactose intolerance. Lactase treated milk versus soyamilk. *Indian J Med Sci* 47:1-7,1993.
13. Gupta R, Gupta S: Folate therapy in acquired lactose intolerance diarrhoea (letter). *Indian J Med Sci* 47:147,1993.
14. Hajek P, Belcher M: Improved CO monitors for validating smoking abstinence by expired-air carbon monoxide levels (letter). *Br J Addict* 86:1029-1030,1991.
15. Halpern GM, Van de Water J, Delabroise AM, et al: Comparative uptake of calcium from milk and a calcium-rich mineral water in lactose intolerant adults: Implications for treatment of osteoporosis. *Am J Prev Med* 7:379-383,1991.
16. Heitlinger LA, Lebenthal E: Disorders of carbohydrate digestion and absorption. *Pediatr Clin North Am* 35:239-255,1988.
17. Herszenyi L, Miskolczi K, Tolnay E, et al: Experience with hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test. *Orv Hetil* 133:2483-2487,1992.
18. Holtug K, Clausen MR, Hove H, et al: The colon in carbohydrate malabsorption: Short-chain fatty acids, pH, and osmotic diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 27:545-552,1992.
19. Hove H, Nordgaard-Anderson I, Mortensen PB: Effect of lactic acid bacteria on the intestinal production of lactate and short chain fatty acids, and the absorption of lactose. *Am J Clin Nutr* 59:74- 79,1994.
20. Huppe D, Tromm A, Langhorst H, May B: Lactose intolerance in chronic inflammatory bowel diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 117:1550-1555,1992.
21. Jiang TA, Ye RY: Studies on small intestinal mucosal morphology, lactase activity and lactose hydrolysis rate in childhood with diarrhoea. *Chin Med J* 104:476-479,1991.
22. Johnson AO, Semenya JG, Buchowski MS, et al: Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. *Am J Clin Nutr* 58:879-881,1993.
23. Joseph F, Rosenberg AJ: Low Breath hydrogen production in post diarrheic infants. *Acta Paediatr Scand* 80:792-794,1991.
24. King CE, Toskes PP: The use of Breath Tests in the study of malabsorption. *Clin Gastroenterol* 12:591-610,1983.
25. Kochhar R, Mehta SK, Goenka MK, et al: Lactose intolerance in idiopathic ulcerative colitis in north Indians. *Indian J Med Res*



- 98:79-82,1993.
26. Lebenthal E: Small intestinal disaccharidase deficiencies. *Pediatr Clin North Am* 23:758-766, 1975.
  27. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM: Principles of Biochemistry (2nd ed) Worth Publishers, New York 1993, pp 306-307, 617-618.
  28. Lifshitz F, Fagundes-Neto U, Ferreria VC, Cordano A: The response to dietary treatment of patients with chronic post-infectious diarrhea and lactose intolerance. *JAM Coll Nutr* 9:231-240,1990.
  29. Lin MY, Dipalma JA, Martini MC, et al: Comparative effects of exogenous lactase (beta-galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion. *Dig Dis Sci* 38:2022-2027,1993.
  30. Lipsky MS, Adelman M: Chronic diarrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 48:1461-1466,1993.
  31. Marteau P, Rambaud JC: Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol Rev* 12:207-220,1993.
  32. Martini MC, Kukielka D, Savaiano DA: Lactose digestion from yogurt: Influence of a meal and additional lactose. *Am J Clin Nutr* 53:1253-1258,1991.
  33. Medow MS, Glassman MS, Schwarz SM, Newman LJ: Respiratory methane excretion in children with lactose intolerance. *Dig Dis Sci* 38:328-332,1993.
  34. Montes RG, Perman JA: Lactose intolerance. Pinpointing the source of nonspecific gastrointestinal symptoms. *Postgrad Med* 89:175-184,1991.
  35. Montes RG, Saavedra JM, Perman JA: Relationship between methane production and breath hydrogen excretion in lactose-malabsorbing individuals. *Dig Dis Sci* 38:445-448,1993.
  36. Montgomery RK, Buller HA, Rings EH, Grand RJ: Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *FASEB J* 5:2824-2832,1991.
  37. Ravich WJ, Bayless TM: Carbohydrate absorption and malabsorption. *Clin Gastroenterol* 12:335-356,1983.
  38. Sanders SW, Tolman KG, Reitberg DP: Effect of a single dose of lactase on symptoms and expired hydrogen after lactose challenge in lactose-intolerant subjects. *Clin Pharm* 11:533-538,1992.
  39. Schofl R, Ferenci P, Vogelsang H, Gange A: Effect of a lactose-free diet on irritable bowel syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 105:342-345,1993.
  40. Schrandt JJ, Van der Bogant JP, Forget PP, et al: Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: A prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 152:640-644,1993.
  41. Sinden AA, Sutphen JL: Dietary treatment of lactose intolerance in infants and children. *J Am Diet Assoc* 91:1567-1571,1991.
  42. Solomons NW, Castillo C, Guerrero AM: Colonic fermentation in humans: Effect of the ingestion of meat associated to milk. *Rev Med Chil* 120:858-861,1992.
  43. Varela-Moreiras G, Antoine JM, Ruiz-Roso B, Varela G: Effects of yogurt and fermented-then-pasteurized milk on lactose absorption in an institutionalized elderly group. *J Am Coll Nutr* 11:168-171,1992.
  44. Whitehead WE, Crowell MD: Psychologic considerations in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 20:249-252,1991.
  45. Wynckel A, Jaisser F, Wong T, et al: Intestinal absorption of calcium from yogurt in lactase-deficient subjects. *Reprod Nutr Dev* 31:411-418,1991.