

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EŞDEĞER MİKTAR LAKTOZ İÇEREN
SÜT, YOĞURT, LAKTOZ SOLÜSYONU İLE YAPILAN
H₂ NEFES TESTİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

T853/4-1

UZMANLIK TEZİ

(Tez Yöneticisi: Prof.Dr. Ali ÖZDEN)

DR. FAHRİ İŞİTAN

Ankara - 1992

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

TEŞEKKÜR

Başta Tez yöneticisi Sayın Prof.Dr. Ali Özden'e Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Özden Uzunalımoğlu'na, Bilim Dalı Laboratuvar Şefi Sayın Kazım Soylu'ya, Laborant Sayın Ömer Koç ve Bayram Yeşildağ'a, Sayın Uzm.Dr. Ömer Dönerci'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Gülşen Yakupoğlu ve bütün öğretim üyesi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

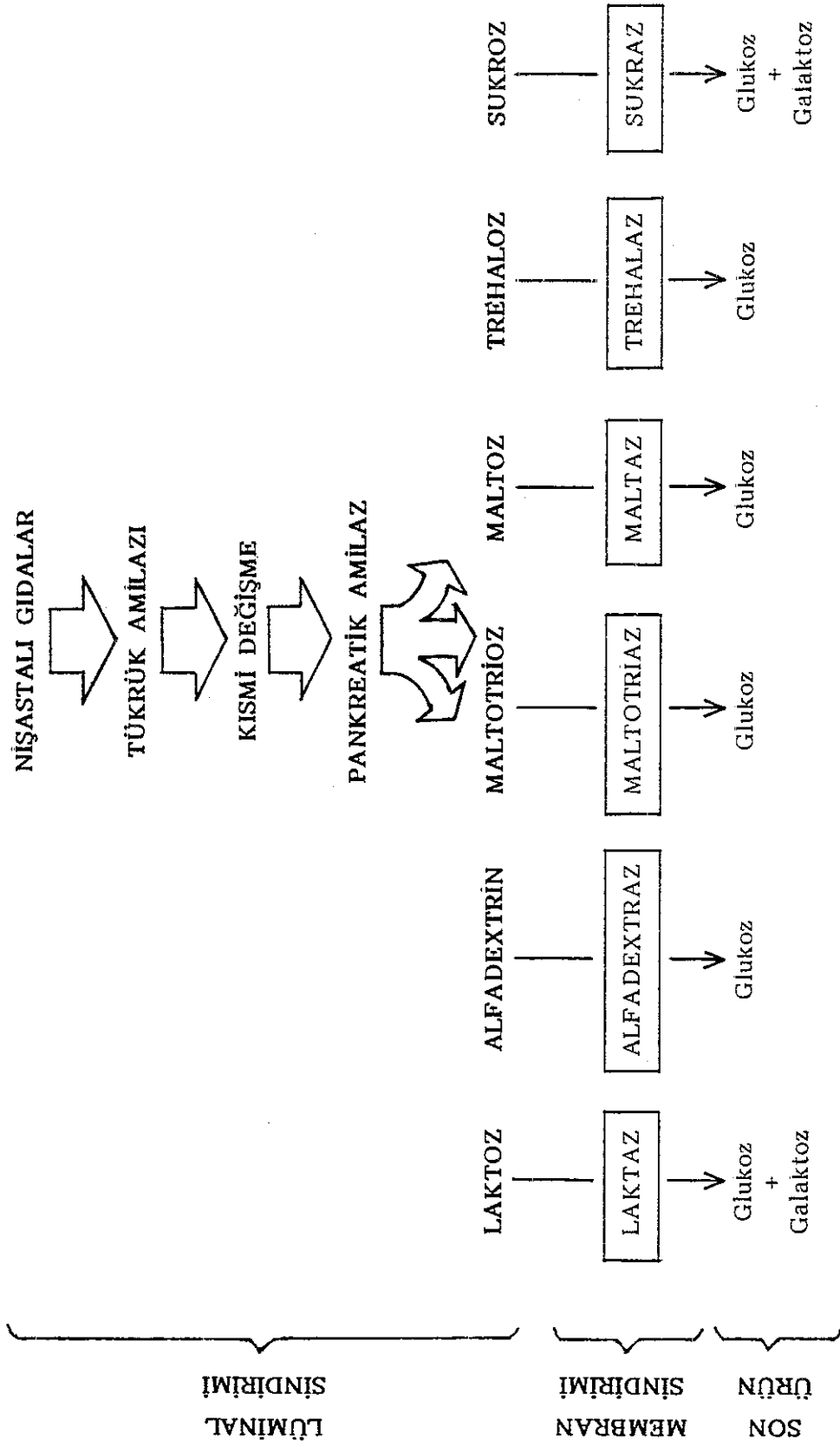
GİRİŞ VE AMAÇ	1-5
GENEL BİLGİLER	6-15
MATERYAL VE METOD	16-17
BULGULAR	18-28
TARTIŞMA	29-30
SONUÇ	31
ÖZET	32
KAYNAKLAR	38

GİRİŞ VE AMAÇ

Laktaz doğada yalnız memelilerin meme dokusundan salgılanan sütün yapısında bulunur. İnsanoğlu eski çağlarda hayvancılığı geliştirerek, süt ve süt ürünlerinden yararlanmanın yolunu bulmuştur.

Laktaz enzimi sentezi, pre-pro-protein olan primer orijinal peptitten başlayarak oluşmaktadır (1). Laktaz enzimi (Beta Galaktosidaz), laktozu glikoz ve galaktoz'a hidrolize eder. Laktaz enziminin eksikliğinde veya yokluğunda, parçalanamayan laktoz ince barsak lümeninde kalır. Lümen içindeki laktozun çok az bir kısmı lümendeki konsantrasyona bağlı olarak passif difüzyon ile barsak duvarını geçerek dolaşıma katılır. Eğer mukozada harabiyet varsa bu geçiş daha fazla olacaktır. Dolaşıma geçen laktoz böbrekler yolu ile atılır. Lümeninde kalan laktoz ise lümen içi ozmotik basıncını artırır. Artan ozmotik basınç lümen su ve elektrolitlerin geçişine ve sonuçta diareye yol açacaktır (2) (Şekil 1).

Laktaz aktivitesi fetal hayat içinde de tespit edilmiştir. Bariz olarak 24'üncü haftadan sonra aktivitede artış olur. Doğumdan sonra rat'larda ve diğer memelilerde laktaz seviyeleri en yüksek değerlerdedir. Anne sütü ile beslenme devam ettiği müddetçe, bu yüksek aktivite devam eder. İnsanlarda da doğumda yüksek laktaz aktivitesi mevcuttur. Fakat, insanlarda süttten kesilme ile aktivitede düşüş, diğer memelilerde olduğu gibi görülmez. Paradoks olarak sukraz



"Leonard R. Johnson (ed), Gastrointestinal Physiology, 1991"

Şekil 1. Disakkaridazların Lüminal ve Membran Sindirimleri.

maltaz, izomalaz ve trehalaz gibi diğerk disakkaridazların aktivite-leri, fizyolojik olarak süttten kesilmeden önce gerekli olmadığı halde gebeliğin 10'uncu haftasından itibaren; adult enzim seviyelerinin yaklaşık %60-70'i kadardır (3) (Tablo 1).

Tablo 1. Fotüs (İnsan) Disakkaridaz Aktiviteleri.

FÖTÜS YAŞI	LAKTAZ (µg/g/dak)	SUKRAZ (µg/g/dak)	MALTAZ (µg/g/dak)	İZOMALTAZ (µg/g/dak)
10-14 Hafta	6.1±2.2	52.1±15.1	129.2±37.6	10.1±2.9
14-16 Hafta	7.2±3.7	62.1±35.0	138.7±57.3	10.3±5.5
16-24 Hafta	7.6±2.6	80.7±28.0	172.1±62.3	13.5±4.4

"Antonowicz I. 1974"

Laktaz eksikliği sık rastlanan mukozal enzim defektidir. Laktaz eksikliğine sebep olan durumlar 3 grupta toplanabilir;

I. KONJENİTAL (Enzim aktivitesi doğuştan yok. Otozomal resessif)

II. PRİMER

III. SEKONDER

I. KONJENİTAL LAKTAZ YETMEZLİĞİ: Mukozal laktaz seviyeleri doğumda çok düşüktür veya yoktur. Süt içilir içilmez hemen semptomlar oluşur. Dışkı pH'sı düşüktür.

II. PRİMER LAKTAZ YETMEZLİĞİ: Etnik gruplara göre tekrar iki alt gruba ayrılır. Bunlar: (a) Kuzey Avrupa ırkı tipi, %20'den az,
(b) Afrika veya Asya ırkı tipi, %65'ten fazla.

III. SEKONDER LAKTAZ YETMEZLİĞİ: Çeşitli ince barsak mukozal hastalıklarında gözlenir (Tablo 2).

Tablo 2. Sekonder Laktaz Yetmezliğine Sebep Olan Durumlar.

-
1. İnce barsak hastalıkları
 - a) Viral enteritler
 - b) Bakterial enteritler
 - c) Fungal enteritler
 2. Nutrisyonel bozukluklar
 3. Tropikal, Non-tropikal Sprue
 4. Nekrotizan Enterokolit
 5. Kronik Alkolizm
 6. Kolitis Ülseroza
 - 7 Crohn Hastalığı
 8. İlaç, radyasyon, toksik maddelere bağlı mukoza hasarı
 9. Fazla ince barsak rezeksiyonu
 10. Kistik Fibrozis
 11. Betalipoprotein eksikliği
-

Süt ve süt ürünleri alınımını takiben oluşan gaz, abdominal huzursuzluk ve diyare laktaz yetmezliğini düşündürür. Eğer kişi etnik kökenli ise daha kuvvetle şüphelenilmelidir (Tablo 3). Siyahlar, Yahudiler, Akdeniz Ülke insanları, Asya'lılar ve geri kalmış ülkelerde laktaz yetmezliği prevalansı yüksektir. Bu toplumlarda süte intoleransın da yaygın olduğu bilinmektedir (3,4,5,6,7).

Amacımız; Bir süt ürünü olan yoğurttaki laktoza intoleransın süttten farklı olup olmadığını "HİDROJEN NEFES TESTİ" ile araştırmak idi.

Tablo 3. Laktaz Yetmezliğinin Etnik Dağılımları.

POPULASYON	LAKTAZ YETMEZLİĞİ PREVALANSI (%)
Kuzey Avrupalı	5-15
Akdeniz Ülkeleri	60-85
Afrikalı Siyahlar	85-100
Amerikalı Siyahlar	45-80
Amerikalı Beyazlar	10-25
Nativ Amerikalılar	50-95
Meksikalılar	40-75
Asyalılar	90-100

"Simoons F.J., 1987"

GENEL BİLGİLER

Laktoz doğada yalnız memelilerin meme dokusundan salgılanan sütün yapısında bulunur. İnsanların süttten yararlanması, hayvancılığı geliştirmesi, süt ürünlerinin tüketilmesi eski çağlardan beri olmaktadır. Türkler süt ve süt ürünlerinden eski çağlardan beri yararlanmayı bilmişlerdir. Türkler yoğurdu ilk kez bularak ve tüketerek insanlığa armağan etmişlerdir.

1950'li yılların sonlarına kadar süt içen çocuklarda görülen ishalin etyolojisinde laktozun etkisi olabileceği düşünülmemiştir. Sütün proteinine ve yağına bağlanan ishal olgularının, (1958 yılında Durand ve 1959 yılında Holzel'in çalışmaları ile) laktoza ait olduğu ilk kez gösterildi (8,9). Daha sonraki çalışmalarda yetişkin kişilerde de laktaz enzim eksikliğine bağlı ishal olguları yayınlandı. 1963 yılında Auricchio ve arkadaşları, yetişkinlerde de (primer) laktaz enzim yetmezliğinin görüldüğünü enzim tayinleri ile kesin olarak gösterdiler (10). Bunu takip eden birçok araştırma, değişik ırk ve kavimlerde laktaz enzim yetmezliğinin, toplumun %80 hatta %95'e kadar varabilecek oranlarda olduğunu ortaya koydu (4,5, 6,7).

Yetişkin kişilerde görülen Primer Laktaz Yetmezliğinin etyolojisi halen tam açıklığı kavuşmamıştır. Gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı yüksektir. Bu ülkeler süt üretimi ve

tüketimi az olan ülkelerdir. Dünyamızda nüfus artışına paralel olarak süt ve süt ürünlerinin üretimi gerçekleştirilememiştir (7,11,12, 13,14).

Bütün sütlerdeki ortak şeker olan laktozun varlığı ilk kez 1633 yılında gösterilmiştir. Ancak sentezi 1921 yılında başarılabilmiştir. Sütteki karbonhidrat konsantrasyonu memeli türlerinde önemli değişiklikler göstermektedir. Ayrıca sütün içeriği de türlere göre farklıdır. Memelilerin beslenme özellikleri de bu farklılıkları etkiler. Laktoz süt ürünlerinde, tam süte nazaran daha az bulunmaktadır. Çünkü bakteri ve mayaların etkisi ile laktozun önemli bir kısmı parçalanmaktadır. Yoğurt sütün alkolik olmayan bir fermantasyon ürünüdür. Sütün 30-45 C⁰'de laktobasillus ve bulgaris ile mayalandırılması sonucu yoğurt meydana gelir. Laktozun bir kısmı laktik aside çevrilir. İnek sütünün mayalanmasından 6 saat sonra laktoz % 2-3 seviyelerine düşer. Tamamen kurutulmuş sütte ise laktoz oranı %36-38 arasındadır (13,15,16,17 18,19,20,21,22,23).

1909 yılında Lafayette B Mendel, yeni doğan memeli hayvanların ince barsağında laktaz enziminin mevcut olduğunu, yetişkinlerde ise azaldığını ya da kayıp olduğunu göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar da memeli hayvanların perinatal döneminde laktaz aktivitelerinin maksimum değere ulaştığı, fakat emme dönemi geçince, enzim aktivitelerinin giderek azaldığını ortaya koymuştur. İnsanlarda laktoz ince barsak fırçamsı kenarında bulunan laktaz enzimi ile glikoz ve galaktoza parçalanır. Parenteral verilen laktozun hiçbir değişikliğe uğramadan idrarla atıldığı bilinmektedir (1,2,3).

Bu yüzyılın başlarında yapılan ve gözleme dayanan birçok çalışmayla, çocukluk çağı diyarelerinde sütün rolünün olduğu

biliniyordu. Kronik kabızlık tedavisinde de sütte yararlanılmıştır. Ayrıca veterinerler paraziter hastalıkların tedavisinde sütün laksatif etkisinden faydalanmışlardır. Yetişkinlerde gözlenen laktoz intoleransına ait ilk yayınlar 1963 yılından sonra çıkmaya başlamıştır. Yetişkinlerde görülen laktoza ve süte tahammülsüzlüğün laktaz eksikliğinden ileri geldiği; diğer disakkaridazların normal olduğu gözlenmiştir. Süte ve laktoza olan bu tahammülsüzlüğün (intoleransın) laktaz eksikliğinin derecesi ile yakın ilişkisi vardır. Semptom veren kişilerde içilen süt miktarına bağlı olmakla birlikte, genellikle bir bardak ve daha fazlası süt, ağrı, gaz, şişkinlik ve meteorizm gibi semptomlara sebep olmaktadır. Süt miktarı artırılırsa, ağrı kramp tarzını almakta ve ishal ortaya çıkmaktadır. Bir kişide bu semptomları oluşturan miktar, diğer bir başka kişide rahatsızlık yapmayabilmektedir. Laktoz enzimi eksikliği için, laktoz intoleransı ifadesinin kullanılması yanlıştır. Çünkü enzim eksikliği olan olguların hepsinde laktoz intoleransı görülmez. Aksine enzim miktarı normal olduğu halde semptom veren olgular da vardır (7,13,24,25).

Laktoz intoleransını, klinikte süt içildikten yarım saat sonra ortaya çıkan meteorizm, gaz, distansiyon, karın ağrısı, iki saat sonra veya daha geç dönemde diyareler şeklinde görürüz. Bulguların şiddeti kişiden kişiye, enzim eksikliği derecesine ve içilen süt miktarına bağlıdır. Süt içilmeye devam edilse bile, zamanla enzim düzeyinde hiçbir değişiklik olmadığı halde, başlangıçtaki semptomlar görülmeyebilir (= Tolerans gelişimi) (1,2,3,7,26).

LAKTAZ YETMEZLİĞİ

İlk kez, pediatristler oral alınan laktoz ve diğer karbonhidratlarla, çocuklardaki diyare arasında bir ilişki olduğunu farketmişlerdir (8,9,10). Yetişkinlerdeki laktoz malabsorpsiyonuyla ilgili ilk gözlemler, 1963 yılından itibaren yayınlanmaya başladı. Diğer disakkaritler normal iken, laktaz yetmezliği olduğu tespit edilmiştir (10). Yetişkinlerdeki laktaz yetmezliğine bağlı süt intoleransı sendromu değişik merkezlerde yapılan çalışmalarla tarif edilmiştir. Daha sonra laktaz yetmezliğinin etnik ve coğrafi dağılımı gösterilmiştir. Bunların ardından pratik tanı yöntemleri ileri sürülmüştür. En dikkati çeken, ilk kez 1972 yılında Bond ve Levitt tarafından tarif edilen H₂ solunum testidir (26). Tipik semptomlar karın ağrısı, kramplar, distansiyon, bulantı, gaz ve diyaredir. Genç yaşlarda bulantı dominant bulgudur. Konu ile ilgili bazı kavramların iyi tanımlanması gerekmektedir. Şöyle ki;

Süte İntolerans: Alınan sütteki proteinlere duyarlılık söz konusudur.

Laktoza İntolerans: Süt veya laktoz verildiği zaman yukarıdaki semptomların ortaya çıkmasıdır.

Laktoz Malabsorpsiyonu: İntestinal laktoz absorpsiyonunun testlerle bozuk olduğunun gösterilmesidir. Kullanılan testler; Laktoz absorpsiyon testi (kan şekeri yükselmesine dayalı) veya absorbe olmayan laktozun varlığına dayalı testler (H₂ nefes testi) (26,27,28, 29,30,31).

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

1. Konjenital Tip: Seyrek görülür. Neonatal hayatta başlar. Mukozada düşük düzeyde laktaz bulunur. Otozomal resesif geçtiği düşünülmektedir.

2. Primer Erişkin Tip: Erken çocukluk ile erken erişkin çağ arasında çeşitli yaşlarda başlar. Regülatuar bir genle geçtiği öne sürülmektedir.

3. Sekonder Laktaz Yetmezliği: İnce barsak hastalığı (örneğin; viral, bakteriyel veya fungal), nütrisyonel bozukluklar, tropikal veya non-tropikal sprue, nekrotizan enterokolit, kronik alkolizm, kolitis ülseroza, Crohn hastalığı, staz sendromları, ilaca ve radyasyona bağlı mukoza hasarı, aşırı ince barsak rezeksiyonu, kistik fibrozis ve betalipoprotein eksikliği sayılabilir (Tablo 2) (1,2,3, 6,7,26).

Birçok merkezde laktaz ile ilgili yapılan çalışmalarla şu sonuçlara varılmıştır:

(a) Laktoz diyetten tamamen çıkarılsa bile Laktaz seviyeleri devam etmektedir (1,2,3).

(b) Yaşa paralel olarak laktaz aktivitesindeki düşüş devam etmektedir (2,14).

(c) Laktaz seviyeleri yetişkin hayvanlarda yavrulardan çok düşüktür. Laktoz ile beslendikleri halde yaşam boyu yüksek seviyede kalan laktaz aktivitesi gösterilememiştir (1,2,3).

(d) Bazı çalışmalarda yüksek doz laktoz ile beslenen hayvanlarda çok az da olsa Laktaz artışı gösterilebilmiştir (1,2,3). İnsan çalışmalarında laktazın intrauterin hayatta mevcut olduğu, doğum sonrası en yüksek değere ulaştığı gösterilmiştir. İntrauterin

hayattaki laktaz seviyelerini ayarlayan mekanizma ise bilinmemektedir. Yetişkinlerde laktazı stimüle etmek için laktoz içeren diet verilmiş, ancak ne laktaz seviyesi, ne de laktoz absorpsiyonu artmıştır. Benzer şekilde 45 gün süre ile laktoz içeren hiçbir gıda verilmemiş kişilerde bile laktaz aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır. Özet olarak; laktaz konusunda yapılan insan çalışmaları ince barsak laktaz aktivitesinin, alınan laktoz miktarına bağımlı olmadığını düşündürmektedir. Günlük diyetten sütün çıkarılması laktaz seviyesini düşürmemektedir. Tersini olarak, enzim aktivitesinin artmasında da laktozun etkisi yoktur (2,3).

Yetişkin tip laktaz eksikliği konusunda çalışma yapan araştırmacılara göre, toplumlar arası farkın genetik kökenli olduğunu destekler yöndedir. Genetik etyolojiyi destekleyen bulgular (3,6);

(a) Farklı toplum gruplarında laktaz eksikliğinin görülme sıklığının farklı olması.

(b) Farklı ülkelerde yaşayan aynı etnik grupta görülme sıklığının benzer olması.

(c) Laktaz aktivitesi düşük toplum ile yüksek toplumdaki oluşan melezlerde görülme orta sıklıktadır.

(d) Ailesel olgular vardır.

(e) Genetik eksikliğin otozomal resesif genle kontrol edildiğini gösteren çalışmalar vardır.

(f) Bazı toplumlarda enzim eksikliği çocukluk yaşında ortaya çıkar.

LAKTAZ YETMEZLİĞİNİN TANI YÖNTEMLERİ

RADYOLOJİK MUAYENE:

120 g baryum sülfat 25 g laktoz ile karıştırılarak hastaya içirilir. Bir saat sonra çekilen grafide hasta kişilerde fonksiyonel barsak örneği gözlenir. İnce barsak anslarında distansiyon, baryumda dilüsyon, transit zamanında hızlanma vardır. Baryum yaklaşık bir saatte çekuma ulaşır. Aynı tetkik glikoz+galaktoz ile tekrarlandığında bu bulgular gözlenmez (1,3,7).

BİYOKİMYASAL TETKİKLER:

Başlıca biyokimyasal tetkikler şunlardır (1,3,7);

- (1) Laktozüri
- (2) Feçes pH'sının ölçülmesi
- (3) Laktoz tolerans testi
- (4) Laktoz-ethanol testi

(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 oral laktoz verilirse laktozüri miktarı 31-96 mg arasında değişmektedir.

(2) **Feçes pH'sının Ölçülmesi:** Feçes pH'sı 6'nın altındadır. Feçeste hidrolize olmayan laktoz kromotografi ile ortaya konabilir. Bu değişiklikler kesin değildir. Enzim değişikliklerinin direkt veya indirekt metodlarla gösterilmesi gereklidir.

(3) **Laktoz Tolerans Testi:** Diyarenin olmadığı bir dönemde yapılmalıdır. Normal kişilerde laktoz içirilmesinden sonra kan

şekerindeki artış, glikoz içirilmesinden sonraki artışa benzer. Laktaz eksikliğinde, laktoz hidrolize olamayacağından yatay, basık bir eğri elde edilir. 50 g laktoz içirildikten sonra, kan şekeri artışı, bazal değerden 20 mg% daha fazla artmış ise normal kabul edilir. Tarama testi olarak da kullanılabilir. Basık eğri elde edilen olgularda test 25 g glikoz + 25 g galaktoz ile tekrarlanmalıdır.

(4) Laktoz-Ethanol Testi: Kilogram başına 300 mg ethanol içirildikten 15 dakika sonra 400 ml suda eritilmiş 50 g laktoz içirilir. 40 dakika sonra kapiller kanda galaktoz tayini yapılır. Laktoz entoleransı olan olgularda galaktoz değeri 5 mg / 100 ml'nin altındadır. Ethanol, karaciğer galaktoz-1-fosfat-üridil transferazı inhibe ederek, galaktozun glikoza çevrilmesine mani olur. Test yaygın olarak kullanılmaktadır.

İNCE BARSAK BİYOPSİSİ ve ENZİM TAYİNLERİ:

İnce barsak biyopsileri hem histolojik tanı ve hem de biyokimyasal disakkaridaz aktivitelerinin ölçülmesine imkan verir. Biyopsi yeri Treitz açısının 20-30 cm uzağındadır. Disakkaridaz değerleri oldukça büyük farklılıklar göstermektedir. Fakat birbirlerine oranı oldukça sabittir. Örneğin Maltaz 8, Sakkaraz 3, Laktaz 1, Trehalaz 1 gibidir. Sakkaraz/Laktaz oranı normalde 4'ün altındadır. Bu oranın 4'ün üstünde olması, hipolaktazi tanısı için yeterlidir (1,3,7). Normal değerler arasında bu sonucu etkileyecek farklılık pek olağan değildir. Şu durumlarda farklılıklar gözlenebilir;

(a) Yaşla ilgili olarak enzim aktivitelerindeki değişiklikler (14).

(b) Biyopsi alınan barsak segmentine bağlı değişiklikler.

(c) Uygulanan metoda bağlı değişiklikler.

(d) Biyopsi materyalindeki submukozanın disakkaridaz aktivitesi.

(e) Toplum ve ırklar arası farklılıklar.

Eğer lezyonlar lokal ise fonksiyonel testler daha iyi sonuç verirken, generalize lezyonlarda ince barsak biyopsileri ve bunlardaki enzim aktivite tayinleri daha iyi sonuç verecektir. Alınan ince barsak biyopsisindeki laktaz değeri 2.1 Ü/gr mukoza, üstünde ise laktaz yetersizlięini elimine etmek için yeterlidir.

Fırçamsı kenar enzimlerinin elektroforetik olarak incelenmesi ve bu enzimlerin saflaştırılmasından sonra, bunlara karşı antikorlar elde edilerek immünolojik tayinlerin yapılması da mümkündür.

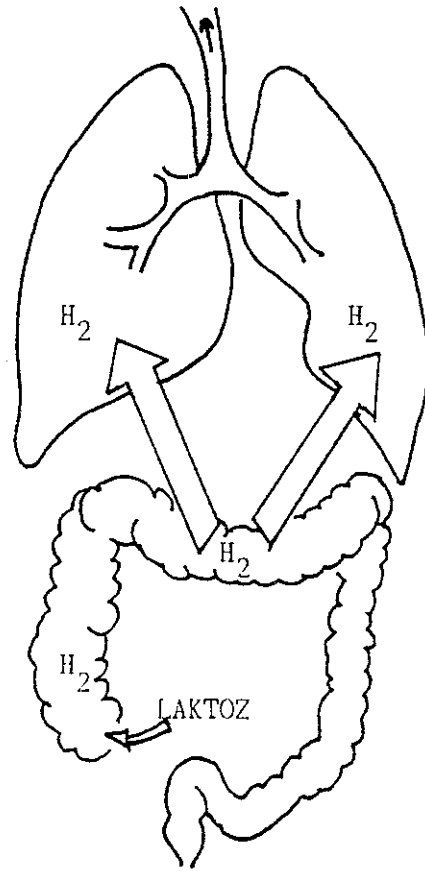
LAKTOZ-C¹⁴ NEFES TESTİ:

Hastalara radyoaktif madde ile işaretlenmiş laktoz içirilir. Laktoz-C¹⁴'ün absorbe olan miktarı ile orantılı olarak nefesle C¹⁴O₂ atılır. Radyoaktiviteye maruz bırakma gibi bir mahzuru vardır (14).

HİDROJEN NEFES TESTİ:

Bu test laktozun, laktaz yetmezliği nedeni ile, hidrolize olamayıp lümende kalan kısmının kolondaki bakterilere ait enzimlerle hidrolize olması ve bu sırada açığa çıkan hidrojenin, rezorbe olduktan sonra nefesle atılması esasına dayanır. Bilindięi gibi, memelilerde hidrojen sadece besinlerin kolondaki bakteri kaynaklı enzimlere parçalanması sonucu meydana gelir. Absorbe olmayan aynı miktardaki şekerden oluşan hidrojen kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterebileceği gibi, ince barsakta aşırı bakteri çoğalmasının olduğu

durumlarda test yanlış sonuç verecektir. Yine kolon florası H_2 oluşturan bakterilere sahip değilse, yani E. Coli, Clostridium gibi mikroorganizmalar yoksa, laktaz eksikliği olduğu halde test yanlış sonuç verecektir. Kolon florası hakkında bilgi edinilmek istenirse, test laktuloz ile tekrarlanır. Laktuloz ince barsaktan absorbe olmadan kolona gelir ve burada bakteri kaynaklı enzimlerle hidrolize olur. Hidrojen oluşturan flora yoksa laktulozdan sonra da nefesle atılan H_2 miktarında değişiklik olmayacaktır. Laktaz eksikliğinde absorbe olmayan 5 gr laktozun bu testi pozitif yapabilecek en düşük miktar olduğu gösterilmiştir. Testin tarama testi olarak yaygın bir şekilde kullanılması ile, laktaz eksikliğinin sıklığının saptanması mümkün olabilecektir (26,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42) (Şekil 2).



Şekil 2. Hidrojen Nefes Testinin Prensihi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 12 kadın, 11 erkek olmak üzere 23 olgu alındı. Yaşları 20-23 arasında değişen olguların yaş ortalaması 21 idi. Olguların hepsi Tıp Fakültesi öğrencisi idi. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

Tüm olgulara yapılacak çalışma hakkında bilgi verildi. Tüm olgular kendi istekleri ile çalışmaya alındılar. En az 12 saat aç kalmaları, 2 saat öncesinde başlayarak test boyunca sigara içmemeleri istendi. Olguların seçiminde şu kriterler göz önünde bulunduruldu;

1. İki hafta öncesinden itibaren antibiotik kullanılmaması,
2. Kolon temizliği yapılmaması,
3. Aşkar enfeksiyonu bulunmaması.

H₂ nefes testi için buhar, nem, sigara dumanı gibi faktörlerin bulunmadığı özel bir odaya yerleştirilmiş ikinci generasyon Gaz Kromatograf (Quintron Research Microlyzer, Model-12, Milwaukee Wisconsin, USA) kullanıldı. Sağlıklı değerlendirme için gerekli olan eksprium sonu (alveoler) numune elde etmek için olgulara üfleme tekniği gösterildi ve uygulatıldı. Özel alüminyum torbalara üflenen hava nemi alınarak özel enjektörlerle alete verildi. Değerler ppm (part per million) olarak okundu (1 ppm = 0.045 Mmol/L). Tüm bu

işlemlerden önce kromotograf içinde bilinen miktarda H_2 (100 ppm) bulunan standart gaz ile kalibre edildi.

Açlık H_2 değeri belirlendikten sonra 25 g laktoz 400 cc su içinde eritilerek 3-5 dakikada içirtildi. Daha sonra 30, 60, 90, 120, 150 ve 180'inci dakikalarda H_2 nefes testi için örnekler alındı. Bir hafta ara ile H_2 nefes testi 25 g laktoza eşdeğer laktoz ihtiva eden süt, yoğurt ile tekrarlandı.

Süt ve yoğurttaki laktoz tayinleri Mannheim Boehringer'in Lactose 1D-galactose UV-Test metodu kullanılarak yapıldı. Piyasadan alınan aynı marka yoğurt ve sütler ayrı kaplarda karıştırılarak homojenize edildi. Sonra aynı gün hemen test öncesinde laktoz miktarı tayinleri yapıldı. Eşdeğer laktoz ihtiva eden miktarlarda süt ve yoğurt birer hafta ara ile olgulara verildi. Benzer şekilde 0, 30, 60, 90, 120, 150 ve 180'inci dakikalarda nefes örnekleri alındı. Böylece eşdeğer laktoz içeren aynı volümlerde süt ve yoğurt verilmiş oldu.

Bu çalışmanın istatistiksel analizi; Kruskal-Wallis testleri, ANOVA (varyans analizleri), chi-square testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 23 olgunun laktoz (25 g), süt (25 g laktoz içeren), yoğurt (25 g laktoz içeren) H₂ nefes testi sonuçları topluca Tablo 4'de ve Grafik 1'de gösterilmiştir. Her üç H₂ nefes testinde gruplar arasındaki anlamlılık durumu da Tablo 5'te görülmektedir. Üç ayrı H₂ nefes testi sonuçları arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı ANOVA (Varians analizi) ve Kruskal Vallis testleri ile karşılaştırıldı. İstatistikî analiz sonunda 60, 120, 150 ve 180. dakikalarda gruplar arasında anlamlı fark varken; 0, 30 ve 90. dakikalarda anlamlı fark yoktu. İkinci aşama olarak anlamlı fark bulunan 60, 120, 150 ve 180. dakikalardaki anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğu "Pair Comparisons t-testi" ile araştırıldı. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. 90. dakikada sadece Laktoz-Yoğurt arasında $p < 0.06$ gibi zayıf bir korelasyon bulunmuştur.

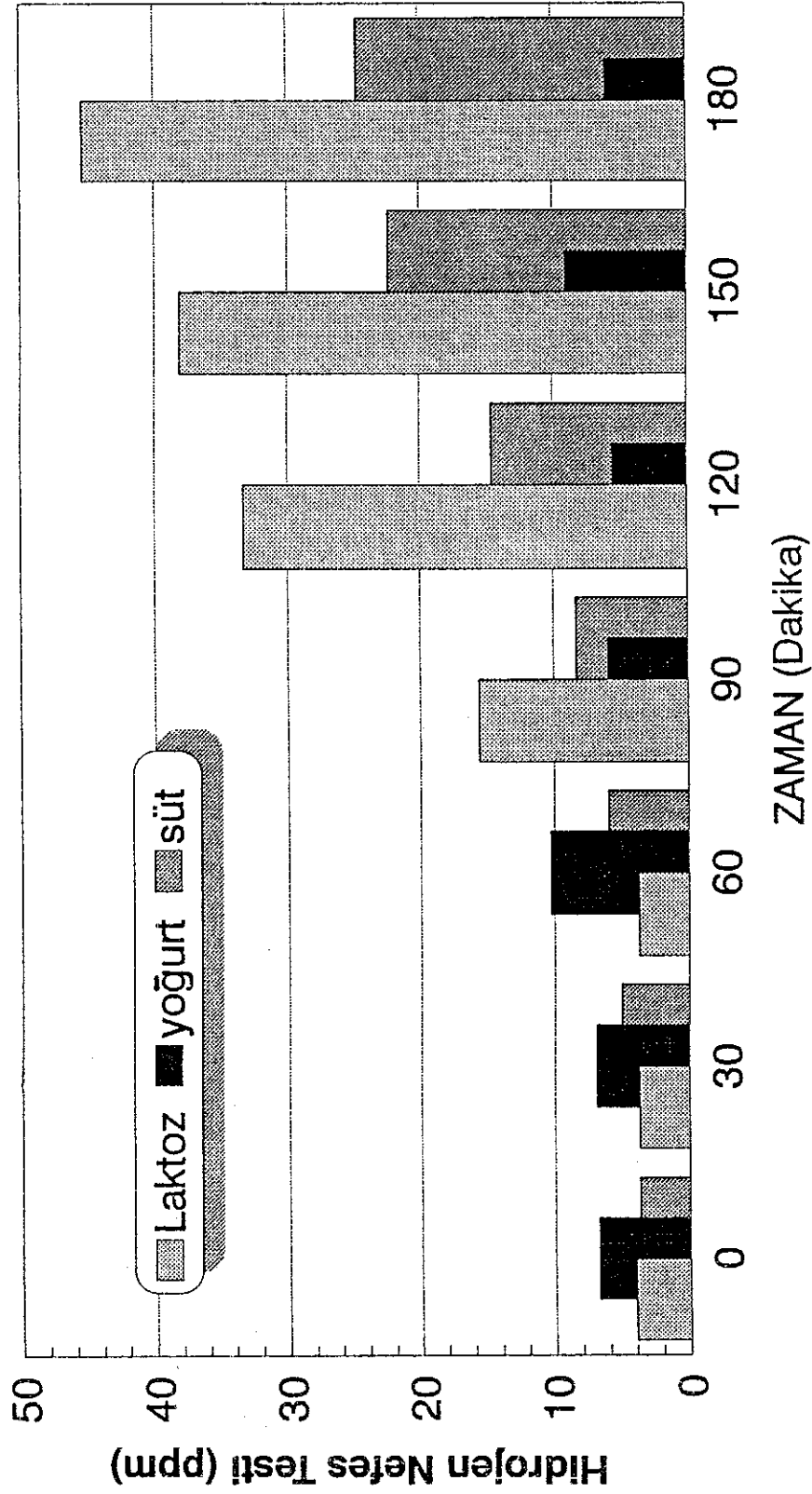
Test sonrası ilk 24 saatte gelişen karın ağrısı, gaz ve ishal semptom olarak kabul edilerek istatistiksel değerlendirmeye alındı. Global olarak semptomu olan veya olmayan olgular karşılaştırıldığında çıkan sonuçlar Tablo 7 ve Grafik 2'de şematik olarak gösterilmiştir. Ayrıca her üç H₂ nefes testinden sonraki semptomların tek tek görülme oranları Tablo 8'de verilmiştir. Semptomların görülmesi yönünden laktoz, süt ve yoğurt kendi aralarında karşılaştırıldı. Global değerlendirmede "Chi-square" testi kullanıldı ve anlamlı bir fark

bulundu ($p < 0.01$). Gruplar arasındaki fark tek tek araştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Sadece süt grubunda gaz şikayeti bakımından diğer iki gruptan anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.01$). Semptomların dağılımı ayrıca Grafik 3'te topluca gösterildi.

23 olgunun 3 tanesinde laktoz testinde laktoz intoleransı vardı. Yani 3 olguda semptom gelişmişti. Fakat aynı grupta hidrojen nefes testi ile laktaz yetmezliği olan olgu sayısı 16 idi. Yoğurt grubunda 3 olguda laktoz intoleransı, 1 olguda laktaz yetmezliği vardı. Süt grubunda ise; semptom veren laktoz intoleranslı 10 olgu varken, laktaz yetmezliği olan 11 olgu bulunuyordu. Toplu olarak olgu sayıları Tablo 9'da gösterilmiştir. Yoğurt grubundaki laktaz yetmezliği diğer iki gruptan (süt ve laktoz solüsyonu) anlamlı olarak farklı idi ($p < 0.01$).

Tablo 4. Bütün Olguların Topluca Hidrojen Nefes Testi Sonuçları.

ZAMAN (dakika)	H ₂ NEFES TESTLERİ		
	LAKTOZ (ppm)	SÜT (ppm)	YOĞURT (ppm)
0	4.00±1.67	3.78±1.01	6.82±1.48
30	3.78±0.73	5.00±1.16	6.91±1.38
60	3.78±1.07	6.04±0.83	10.30±2.77
90	15.65±4.02	8.39±2.41	6.08±1.24
120	33.30±7.19	14.69±3.49	5.52±1.12
150	38.13±7.39	22.43±6.34	9.00±4.63
180	45.43±6.95	24.74±5.09	6.00±1.89



Grafik 1. Eşdeğer Laktoz İçeren Maddelerin Laktoz Yetmezliği Yönünden Hidrojen Nefes Testi İle Değerlendirilmesi.

Tablo 5. Gruplar Arası Varyans Analizlerinin (ANOVA ve Kruskal Vallis) Kendi Aralarında Aralarında Anlamlılık Durumu.

ZAMAN (dakika)	GRUPLAR ARASI KORELASYON
0	NS
30	NS
60	S
90	NS
120	S
150	S
180	S

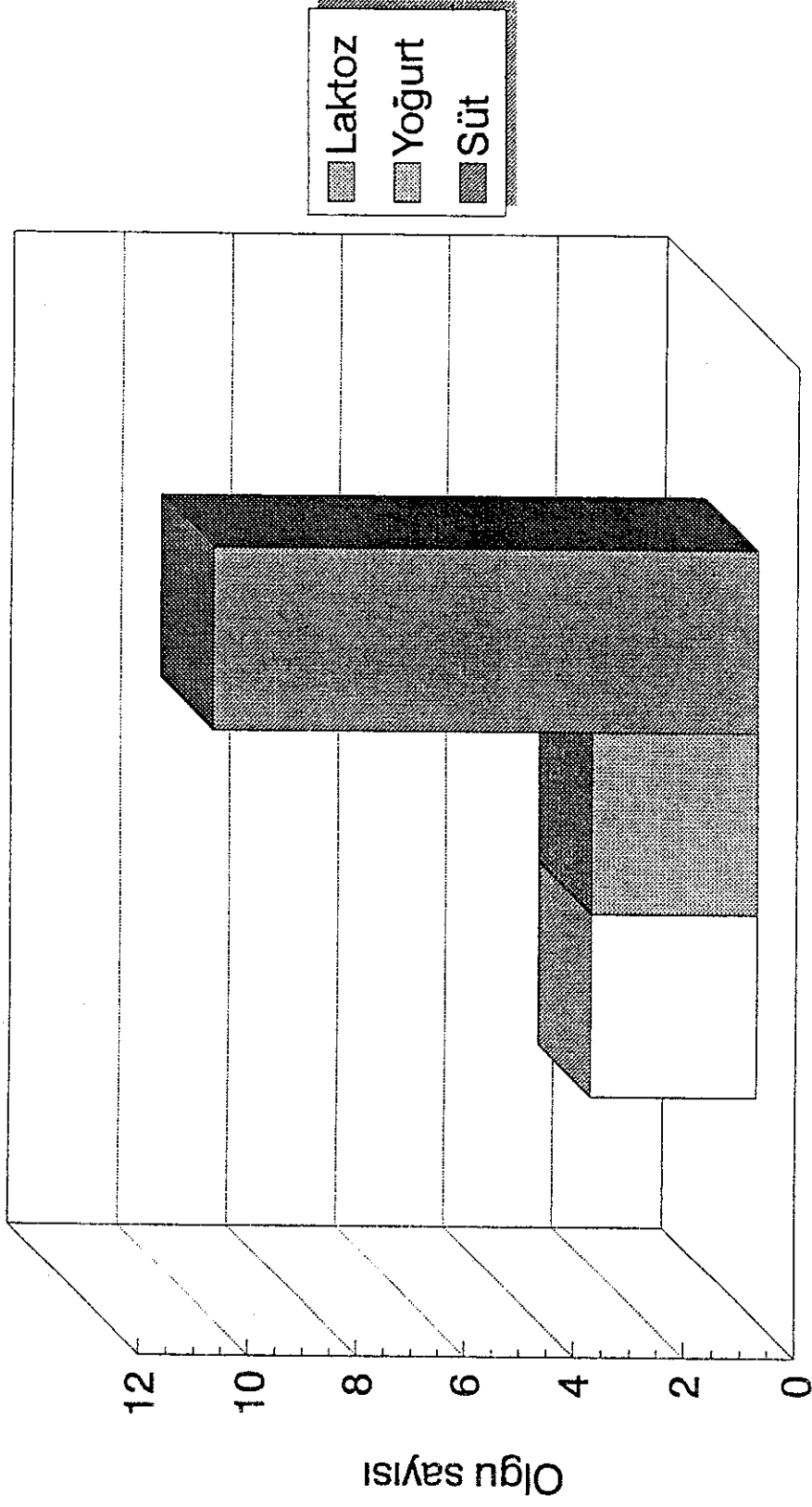
NS: Non-signifikan
N : Signifikant

Tablo 6. Gruplar Arası Anlamlılığın "Pair Comparison t-test" ile Karşılaştırılmasının Sonuçları.

ZAMAN (dakika)	LAKTOZ-YOĞURT	LAKTOZ-SÜT	SÜT-YOĞURT
60	$p < 0.0001$	$p < 0.006$	NS
120	$p < 0.007$	$p < 0.09$	$p < 0.06$
150	$p < 0.0001$	$p < 0.06$	$p < 0.01$
180	$p < 0.001$	$p < 0.05$	$p < 0.004$

Tablo 7. Semptomu Olan veya Olmayan Olguların Global Olarak Değerlendirilmesi.

SEMPTOM	H ₂ NEFES TESTLERİ			TOPLAM
	LAKTOZ	YOĞURT	SÜT	
VAR	3 %18.0	3 %18.0	10 %23.2	
YOK	20 %82.0	20 %82.0	13 %56.5	%76.8



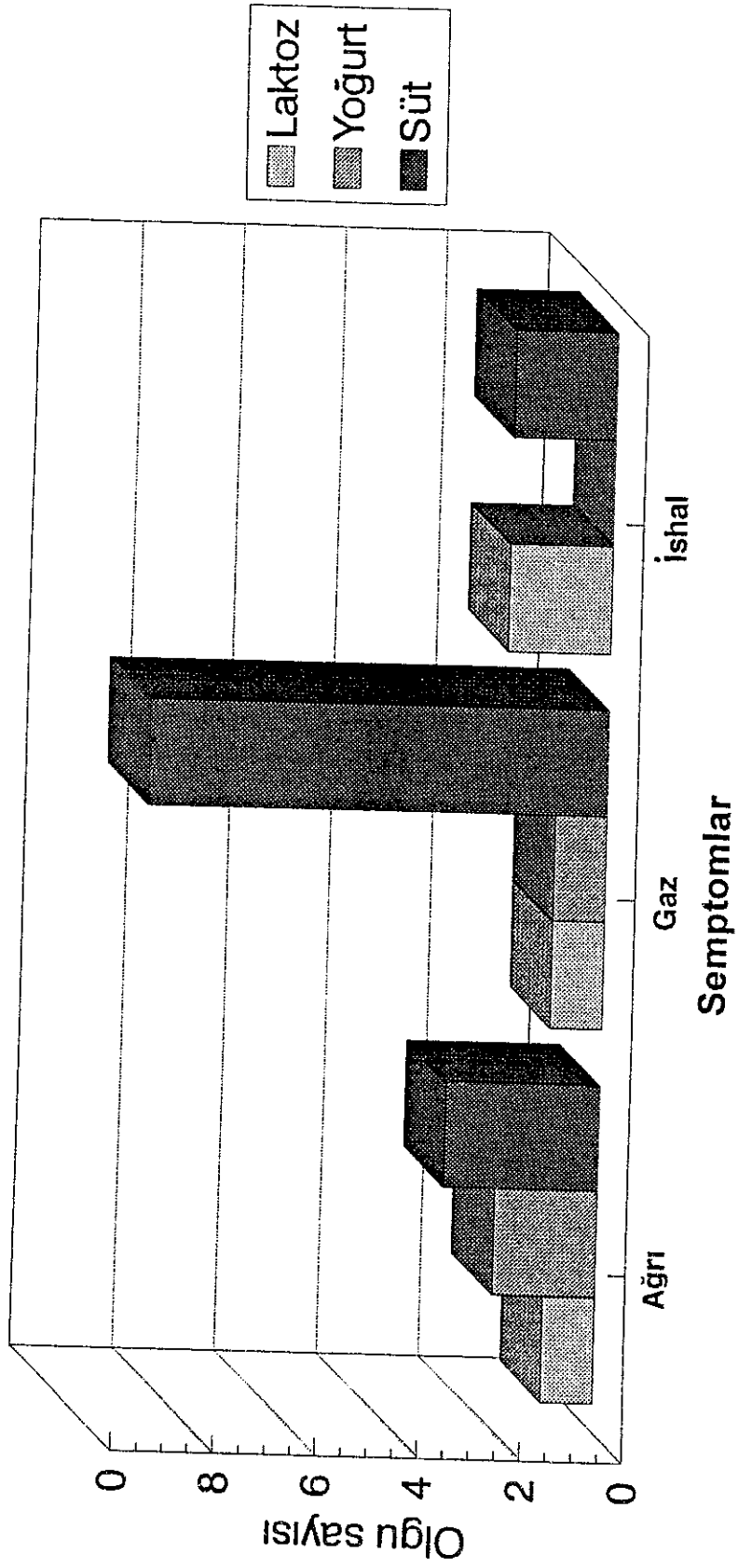
Grafik 2. Semptom Sıklığı (25 olguda).

Tablo 8. Her Üç Grupta Hidrojen Nefes Testinden Sonraki Semptomların Tek Tek Görülme Oranları.

H ₂ NEFES TESTLERİ	SEMPTOMLAR			TOPLAM
	AĞRI	İSHAL	GAZ	
LAKTOZ	1 %33.3	2 %66.6	1 %33.3	3* %18.8
YOĞURT	1 %33.3	0 % 0	2 %66.6	3 %18.8
SÜT	3 %30.0	2 %20.0	9 %90.0	10** %62.4
TOPLAM	5 olgu	4 olgu	12 olgu	16 olgu %100

* Birden fazla semptom veren olgu sayısı 1

** Birden fazla semptom veren olgu sayısı 4



Grafik 3. Semptomların Dağılımı.

Tablo 9. Eşdeğer Laktoz İçeren Laktoz Solüsyonu, Süt ve Yoğurt Hidrojen Nefes Testi Sonuçlarına Göre Laktoz İntoleransı ve Laktaz Yetmezliğinin Topluca Değerlendirilmesi.

	H ₂ NEFES TESTLERİ		
	LAKTOZ	YOĞURT	SÜT
LAKTOZ İNTOLERANSI (Semptom veren grup)	3 olgu %13	3 olgu %13	10 olgu %43
LAKTAZ YETMEZLİĞİ (Bazale göre 20 ppm fazla olan grup)	16 olgu %70	1 olgu % 4	11 olgu %48

Laktaz yetmezliğinde yoğurt grubunda diğer iki gruptan $p < 0.01$ seviyesinde anlamlı farklılık bulunmuştur.

TARTIŞMA

Süt ve süt tüketimi insanlık tarihi kadar eskidir. Buna karşın bir süt şekeri olan laktoza intolerans ve laktaz yetmezliğine ait çalışmalar oldukça yenidir. Süt içilmesi sonrası görülen ishallerle süt şekeri (laktoz) arasındaki ilişki ilk kez 1958-59 yıllarında ortaya atılmıştır (8,9). Bundan sonra laktaz yetmezliği kliniği, tanı ve tedavisi ile ilgili yazılar yayınlanmaya başlamıştır (43,44, 45,46).

Laktaz yetmezliği tanısında H_2 nefes testini ilk kez Bond J.N. ve Levitt M.D. 1978 yılında tarif edip, kullandılar. Bundan sonra nefes testi, oral-çekum transit zamanı, kolon transit zamanı, laktoz malabsorpsiyonu tanısında önemli bir test olarak kullanıldı (26).

Biz de eşdeğer laktoz içeren süt, yoğurt ve saf (pür) laktoz ile H_2 nefes testini uyguladık ve sonuçlarını karşılaştırdık. 25 g laktoz ile 16 olguda (16/23 yani %69.9) laktaz yetmezliğine karşın, aynı grupta 3 olguda laktoz intoleransı tespit ettik. Eşdeğer laktoz içeren yoğurt ile H_2 nefes testinde bazale göre 20 ppm'lik artış gösteren 1 olgu mevcuttu. Bu durum yoğurttaki laktozun kolay sindirildiğini gösteriyordu. Süt ile tekrarlanan testte laktoz toleransı 3 olguda, laktoz yetmezliği ise 11 olguda vardı. Yani süt ile laktoz arasında laktaz yetmezliği konusunda anlamlı bir fark

yokken, her ikisinin yoğurt ile arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.01$). Bu durum daha önce Levitt ve arkadaşlarının gösterdiği gibi yoğurt içindeki bakteriyel orijinli beta-galaktosidaz aktivitesi ile intestinal lümende;



'a parçalanmasından ileri gelmektedir (13,16,17,18,24,45). Süt ile 25 g laktoz karşılaştırıldığı zaman H_2 gazı prodüksiyonu benzerlik gösterir. Bu her ikisinde de laktoz ile süt arasında laktaz yetmezliği bakımından benzerlik olmasına karşın, laktoz intoleransı arasında önemli bir farkın olmaması; süt proteinlerinin ilave etkisinden kaynaklanmış olabilir.

SONUÇ

1. Eşdeğer laktoz içeren (25 g) laktoz solüsyonu, süt ve yoğurt ile yapılan hidrojen nefes testine dayanılarak yapılan değerlendirilmede Laktaz yetmezliği saptanma oranı sırası ile %70, %48 (süt), % 4 (yoğurt)'dur. Bu bulgular yoğurt içindeki laktozun daha iyi kullanıldığını ortaya koymaktadır.

2. Semptom değerlendirmesinin, subjektif esaslara dayandığından hidrojen nefes testinden değerli olmadığı ortaya çıkmaktadır.

3. 25 g saf laktozun hidrojen nefes testi ile laktaz yetmezliği prevalansını ortaya koymak için yeterli olduğu görülmektedir (%70). Bu miktar laktoz ile intolerans görülme sıklığı %13'tür. Bu bulgu 25 g laktozun toplumda tolere edilebilir miktarını göstermektedir.

ÖZET

Ülkemizde laktaz yetmezliği insidansı oldukça yüksektir. Bu nedenle bir süt ürünü olan yoğurttaki laktoza intoleransın süttten farklı olup olmadığı, ayrıca sütteki ve yoğurttaki laktozun kullanılmaları bakımından aralarında fark olup olmadığını indirekt bir metod olan hidrojen nefes testi ile araştırmayı amaçladık. Tamamen sağlıklı 23 adet (12 kız ve 11 erkek) tıp fakültesi öğrencisine birer hafta ara ile eşdeğer laktoz içeren laktoz solüsyonu, süt ve yoğurt verilerek nefes testlerine bakıldı.

Sonuçta yoğurttaki laktozun süt ve pür (saf) laktozdan daha iyi tolere edildiği, absorbe olmadan kolona geçen laktozun fermantasyonu sonucu ortaya çıkan hidrojen gazı üretiminin, yoğurt alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu ortaya çıkmıştır.

Bu nedenle toplumumuzda yoğurt tüketiminin artırılmasında yarar vardır. Böylece önemli miktarda besin-enerji kaybının önüne geçilmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Olsen WA., Llyod ML. Carbonhydrate Assimilation. In: Yamada T (ed) Textbook of Gastroenterology, pp 344-345, J.B. Lippincott Company, 1991
2. Gilbert AC. Digestion and Absorption. In: Leonard R. Johnson (ed) Gastrointestinal Physiology, pp 108-116, Mosby - Year Book Inc., 1991
3. Mark WB., Podolsky DK. Growth and Development in the Gastrointestinal Tract. In: Yamada T. (ed) Textbook of Gastroenterology, pp 381-382, J.B. Lippincott Company, 1991
4. Özden A., Soylu K., Ekinçi C., Uzunalimoğlu Ö., Sipahi N., Paykoç Z. Prevalance of primary lactase deficiency in Turkish adults. The American Journal of Gastroenterology. Abstracts Submitted for 50th Anual Scientific Meeting American Collage of Gastroenterology, 1985; 80:10: 847 (82)
5. Özden A., Koç Ö., Yeşilbağ B., Sipahi N., Başpınar E.: Hydrogen gas production in Turkish population. The World Congresses of Gastroenterology, Abstracts II, 26-31 August 1990, PD 548
6. Palabıyıkoğlu M. Kolon kanserinin erişkin tip laktaz yetmezliği ile ilişkisi. Tez çalışması, Ankara 1988
7. Büller HA., Richard JG. Lactose intolerance. Annu. Rev. Med., 1990; 41: 141-148

8. Durant P. Lattouria idiopatica in una paziente con diarrea cronica end acidosi. *Minerva Pediatr.* 1958; 10: 706-711
9. Holzel A., Schwarz V. Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. *Lancet*, 1959; 1: 1126-1129
10. Auricchio S., Rubino A., Landholt M., Semenza G., Prader A. Isolated lactase deficiency in the adult. *Lancet*, 1963; 2: 324-326
11. Özden A., Uzunalimoğlu Ö., Balcı MK., Aydoğdu S., Başpınar E., Sipahi N. Prevalance of lactase deficiency in Turkey. *Gastroenterology*, 1992; 3:3: 445-449
12. Albert DN., Douglas B McG. Clinical importance of lactase deficiency. *The New Engl. J. of Med.*, 1984; 310:1: 42-43
13. Kolars JC., Michael MD., Levitt MD., Mostafa A., Dennis AS. Yogurt - an autodigesting source of lactose. *The New Engl. J. of Med.*, 1984; 310:1: 1-3
14. Aydınтуğ AO. Yetişkinlerde laktaz yetmezliği. Tez çalışması, A. Ü. T. F., Ankara, 1988
15. Mantojani PM., Guandalini S., Ecuba P., Corvino C., Mantino L. Lactose malabsorption in children with symptomatic Giardia Lamblia infection: Feasibility of yogurt supplementation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1989; 9: 295-300
16. Charles IO., Ramkishan D., Prasad V.: Relative efficiency of yogurt, sweet acidophilus milk, hydrolyzed-lactose milk, and a commercial lactase tablet in alleviating lactose maldigestion. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989; 49: 1233-1237
17. Dale HW., Jack ADP. All yogurts are not created equal. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1988; 47: 454-457

18. Philippe M., Flourie B., Pochart P., Chastang C., Desjeux JF., Rambaud JC. Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yogurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. *British Journal of Nutrition*, 1990; 64: 71-79
19. Lerebours E., Djitoyap CN., Lavoine A., Hellot MF., Antoine JM., Colin R. Yogurt and fermented-then-pasteurized milk: effects of short-term and long-term ingestion on lactose absorption and mucosal lactase activity in lactase-deficient subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989; 49: 823-827
20. Margaret CM., Martini BS., Smith E., Dennis AS. Lactose digestion from flavored and frozen yogurts, ice milk, and ice cream by lactase-deficient persons. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987; 46: 636-640
21. Margaret CM., Denise K., Dennis AS. Lactose digestion from yogurt: influence of a meal and additional lactose. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991; 53: 1253-1258
22. Hitchins AD., Mc Donough FE., Wong PN., Hargrove RE. Biological and biochemical variables affecting the relative values for growth and feed efficiency of rats fed yogurt or milk. *Journal of Food Science*, 1983; 48: 1836-1840
23. Shah N., Öelen P. Lactose absorption by postweaning rats from yogurt, quarg, and quarg whey. *J. Dairy Sci.*, 1991; 74: 1512-1520
24. Pochart P., Dewit O., Desjeux JF., Bourlioux P. Viable starter culture, beta-galactosidase activity, and lactose in duodenum after yogurt ingestion in lactase-deficient humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989; 49: 826-831

25. Rosado JL., Allen LH., Solomons NW. Milk consumption, symptom response and lactose digestion in milk intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987; 45: 1457-1460
26. Bond JH., Levitt MD. Use of pulmonary hydrogen (H₂) measurements to quantitate carbohydrate absorption: Study of partially gastrectomized patients. *J. Clin. Invest.*, 1972; 51: 1219-1225
27. Levitt MD.: Production and excretion of hydrogen gas in man. *N. Engl. J. Med.*, 1969; 281- 122-127
28. Winter B., Nothjunge J., Stern M. Hydrogen (H₂)-breath test after lactose load in children with chronic abdominal pain. *Klin. PEDIATR.*, 1990; 202: 413-416
29. Abramowitz A., Granot E., Tamir I., Richard JD. Two-hour lactose breath hydrogen test. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1986; 5: 130-133
30. Robert DM., Benny K., William CML., McClung JH., Merry G. Efficient storage system for breath hydrogen. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1985; 4: 711-713
31. Mastropaolo G., Rees WDW. Evaluation of the hydrogen breath test in man: definition and elimination of the early hydrogen peak. *Gut*, 1987; 28: 721-725.
32. Diggory RT., Cuschieri A. The effect of dose and osmolality of lactulose on the oral-caecal transit time determined by the hydrogen breath test and the reproducibility of the test in normal subjects. *Annals of Clinical Research*, 1985; 17: 331-333
33. Peter N., Kaufman K., Leon SM., Alan HM. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology*, 1989; 94: 1351-1356

34. Bozzani A., Camboni MG., Tidone L., Cesari P., Della MF. Gastrointestinal transit in hyperthyroid patients before and after propranolol treatment. The American Journal of Gastroenterology, 1985; 80:7: 550-552
35. Staniforth DH., Rose D.: Statistical analysis of the lactulose / breath hydrogen test in the measurement of oro-caecal transit: its variability and predictive value in assessing drug action. Gut, 1989; 30: 171-175
36. Jay AP, Siv M., Engel RR., Heldt, G. Effect of ventilation on breath hydrogen measurements. Journal Lab. Clin. Med., 1985; 105:4: 436-439
37. Jonathan AF., Jay AP. Nonabsorbed carbohydrate: effect on fecal pH in methane excreting and nonexcreting individuals. Am. J. Clin. Nutr., 1989; 49: 1252-1257
38. Thompson DG, Binfield P., Belder AD., O'Brien J., Warren S. and Wilson M. Extra intestinal influences on exhaled hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. Gut, 1985; 26: 1349-1352
39. Christa FH., Esther AW. Dietary fiber effects on passage rate and breath hydrogen. The Am. J. of Clin. Nutrition, 1985; 42: 44-48
40. Robb TA., Goodwin DA., Davidson GR. Faecal hydrogen production in vitro as an indicator for in vivo hydrogen producing capability in the breath hydrogen test. Acta Paediatr. Scand., 1985; 74: 942-944.
41. Brummer RJM., Ambrecht U., Bosseus I., Dovevall G., Stockbruegger, EW. The hydrogen (H₂) breath test. Scand. J. Gastroenterol., 1985; 20: 1007-1013

42. Arola H., Koivula T., Jokela H., Jauhiainen M., Keyrilaines O., Ahola T., Suusitalo A., Isokoski M. Comparison of indirect diagnostic methods for hypolactasia. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1988; 23: 351-357
43. Theresa MS., Kolars JC., Dennis AS. Absorption of calcium from milk and yogurt. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1985; 42: 1197-1200
44. Sherwood LG. Lactic acid bacteria and human health. *Annals of medicine*, 1990; 22: 37-41
45. Wynckel A., Jaisser F., Wong T., Drüeke T., Chanard J. Intestinal absorption of calcium from yogurt in lactase-deficient subjects. *Repor. Nutr. Dev.*, 1991; 31: 411-418
46. Solomons NW, Guerrero AM., Benjamin T. Effective in vivo hydrolysis of milk lactose by beta-galactosidases in the presence of solid foods. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1985; 41: 222-227