

TÜRKİYE'DE OKUL ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA LAKTAZ YETMEZLİĞİ

Ali Özden*

Laktoz doğada yalnız dişi memeli hayvanların meme bezinden salgıladıkları sütün yapısında bulunan bir disakkarittir. Laktoz (süt şekeri) ince barsakların fırçamsı kenarında bulunan laktaz enzimi ile hidrolize uğrayarak glikoz ve galaktoza parçalandıktan sonra, absorbe olur. Memeli hayvanlarda, süt emme döneminde yüksek olan laktaz aktivitesi, anne sütünden kesildikten sonra giderek azalır ve başlangıç değerinin 1/10'a düşer. İnsanlarda benzer durum dünya nüfusunun 2/3'sinden fazlasında görülmektedir (19). Bu grupta insanlarda yetişkin yaşta laktaz enzim aktivitesinin % 90'ından fazlasının kaybedildiği tesbit edilmiş olup, yetişkin tip laktaz yetmezliği prevalansı % 60 - 100'dür. (9,19).

İnsanların diğer bir grubunda (kuzey-batı Avrupa ve bu bölge kökenli toplumlar, Afrika'da Hima, göçebe Fulani'lerde, Hindistan'da Pancap ve Yeni Delhi bölgesi) ise normal memeli örneğinden farklı olarak laktaz enzim aktivitesinin yaşam boyu yüksek düzeylerde kaldığı gösterilmiştir. Bunlarda yetişkin tip laktaz yetmezliği prevalansı % 5 - 20 civarındadır (2,19).

Fetusta laktaz yapımı üçüncü ayda başlar ve süt emme döneminde maksimum düzeye ulaşır. Prematürelere ise geçici (ilk ay) laktaz yetmezliği sık görülmektedir. Birçok etnik grupta laktaz enzim aktivitesi, erken çocukluk çağında belirgin şekilde düşmektedir (4). Daha önce yaptığımız bir çalışmada, yetişkin tip laktaz yetmezliği prevalansını yüksek (% 81) bulduğumuzdan, bu enzim yetmezliğinin hangi yaşlarda başladığını ortaya koymak için bu araştırma yapılmıştır (15, 16).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Doçenti.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı çocuk yuvasında yönetim ve ailelerin müsaadeleri alınarak 1988'de yapılmıştır. Son iki hafta içinde antibiotik alanlar ve diarezi olanlar ile açlık H_2 konsantrasyonu 20 ppm'den yüksek olanlar (bir olgu) çalışmaya alınmadı.

Araştırma 39'u kız, 50'si erkek çocuk olmak üzere 89 kişide yapıldı. Olgulardan 29'u 3 yaşında, 20'si 4 yaşında, 21'i 5 yaşında, 19'u ise 6 yaşında idi.

Çocukların test sabahı gaitalarını parazitolojik inceleme için getirmeleri ve aç karna gelmeleri istendi. Bunlara süt içtikleri zaman herhangi bir rahatsızlık hissedip hissetmedikleri ailelerinin yanında soruldu ve onlardan da tamamlayıcı bilgiler alındı. Karın ağrısı, diare, gaz, gurultu, süte tahammülsüzlük (entolerans) olarak değerlendirildi. Çocukların haftada ne kadar süt tükettiği ailelerinden ve yuva yöneticilerinden edinilen bilgiler sonucu yaklaşık olarak hesaplandı.

Tüm olgularda direkt, tuzlu suda yüzdürme ve çinkosülfat-satrifüjal yüzdürme yöntemleri ile gaitalarda parazit yumurtası arandı.

Hidrojen Nefes Testi :

Laktoz 1 g/Kg dozunda distile suda % 10 luk solusyon haline getirildikten sonra içirildi. Laktoz içirilmeden (açlık H_2) ve içirildikten sonra 30, 60, 90, 120, 150, 180'inci dakikalarda eksprium sonu nefes havasında H_2 konsantrasyonu milyonda kısım = ppm (1 ppm = 0.045 $\mu\text{mol/L}$) olarak ölçüldü. Açlık değerlerine göre hidroje nartışı (D^*H_2) 20 ppm'in üstünde tesbit edilen olgular laktaz yetmezlikli, 20 ppm ve altındakiler ise laktaz normal olarak değerlendirildi. H_2 konsantrasyonu ölçümü Model 12 Research Microlyzer 0115-M Quintron gaz kromatografında yapıldı.

Test süresince çocukların fizik aktiviteleri kısıtlandı ve çocuklarda laktoza karşı entolerans oluşup olmadığı kaydedildi.

Laktoz ile yapılan testten 1-2 hafta sonra 24 laktaz normal, 12 laktaz yetmezliği olan olgularda ince barsakta absorbe olmayan duphalac 30 ml (20 g lactulose) 200 ml.'ye distile su ile tamamlandıktan sonra içirilerek H_2 nefes testi yapıldı. Açlık H_2 değerlerine göre, H_2 artışı (D^*H_2) 20 ppm'in üstünde saptananlar normal H_2 üretenler, 20 ppm veya altında olanlar ise düşük H_2 üreten kişiler olarak değerlendirildi.

Sonuçlar ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Duphalac verilen gruplarda eşyapma t testi ve varyans analizi tekniği kullanıldı.

BULGULAR

H₂ nefes testi sonuçlarına göre 89 olgunun 61'i (% 68,5) laktaz normal, 28'i (% 31,4) laktaz yetmezlikli olarak saptandı. Laktaz yetmezliği prevalansı 3 yaş grubunda % 13,79, 4 yaş grubunda % 30,5 yaş grubunda % 28,57, 6 yaş grubunda ise % 63,16 dır (Tablo I).

Laktaz yetmezliği saptanan 28 olgunun 4'ü (% 14,29) 3 yaşında, 6'sı (% 21,43) 4 yaşında, 6'sı (% 21,43) 5 yaşında, 12'si (% 42,86) 6 yaşındadır.

Tablo I : Normal ve Laktaz Yetmezlikli Grupların Özellikleri

Yaş	Olgu Sayısı	Normal	Laktaz Yetmezlik
3	29	25 (% 86,21)	4 (% 13,79)
4	20	14 (% 70,00)	6 (% 30,00)
5	21	15 (% 71,43)	6 (% 28,57)
6	19	7 (% 36,84)	12 (% 63,16)

Laktaz normal grupta (61 olgu) açlık H₂ konsantrasyonu 8 olguda 10 ppm'den fazla, 53'ünde ise 10 ppm veya daha az idi. Laktaz yetmezlikli grupta (28 olgu) ise 1 olguda açlık H₂ konsantrasyonu 10 ppm'den büyük, 27'sinde 10 ppm veya daha az idi.

Laktaz normal ve laktaz yetmezlikli gruplarda açlık H₂ konsantrasyonları bakımından istatistikî farklılık tesbit edilmedi. Her iki gruptaki nefes H₂ konsantrasyonları ve açlık ile laktaz alımından sonraki zamanlarda elde edilen H₂ konsantrasyonları arasındaki farklar (D H₂) tablo II-III ve şekil 1-2'de gösterilmiştir.

Aynı yaş grubundaki çocuklarda yetmezlik olan ve olmayanların ağırlıkları arasında istatistik farklılık yoktur (Tablo IV).

Laktaz normal (24 olgu) ve laktaz yetmezlikli (12 olgu) olguların tümünde Duphalac ile H₂ konsantrasyonunda açlık değerine göre 20 ppm'den fazla artış husule gelmiştir (Tablo V-VI). Laktaz normal ve laktaz yetmezlikli olgularda Duphalac ile yapılan testte husule gelen H₂ konsantrasyonlarında 90, 120, 180'inci dakikalarda tesbit edilen

*D = Δ

Tablo II : Ortalama Nefes H₂ Konsantrasyonları (ppm)

Zaman (Dakika)	Laktaz Normal (61 olguda)	Laktaz Yetmezlik (28 olguda)
Açlık	3,24±0,53	2,00±0,62
30	1,80±0,32	4,60±1,20
60	2,40±0,35	24,67±3,79
90	2,90±0,52	30,35±3,07
120	3,65±0,51	28,10±3,06
150	5,14±0,61	35,67±3,96
180	5,54±0,65	35,25±3,35

Tablo III : Açlık ile Laktoz Alımından Sonra Elde Edilen H₂ Konsantrasyonları Arasındaki Farklar (D*H₂)

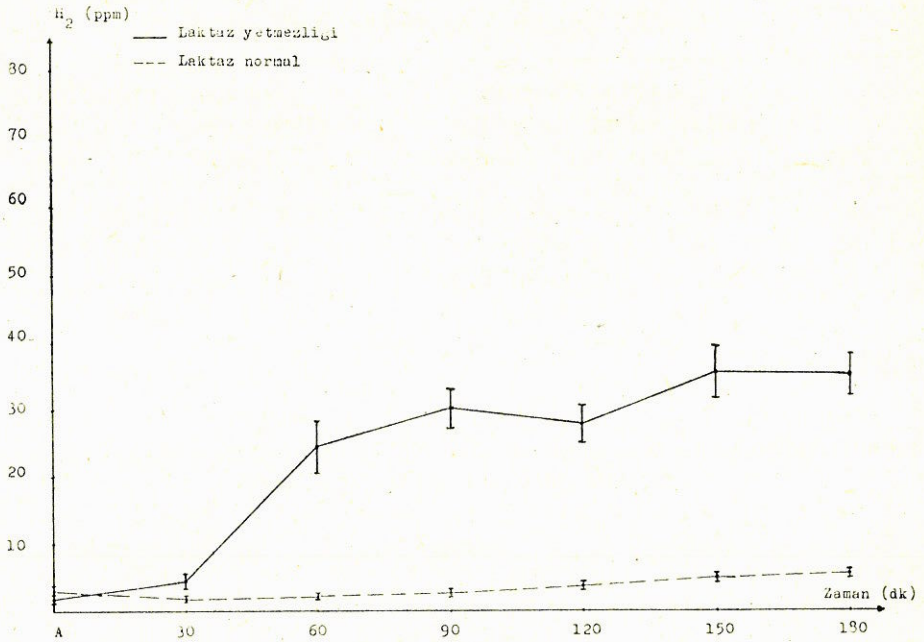
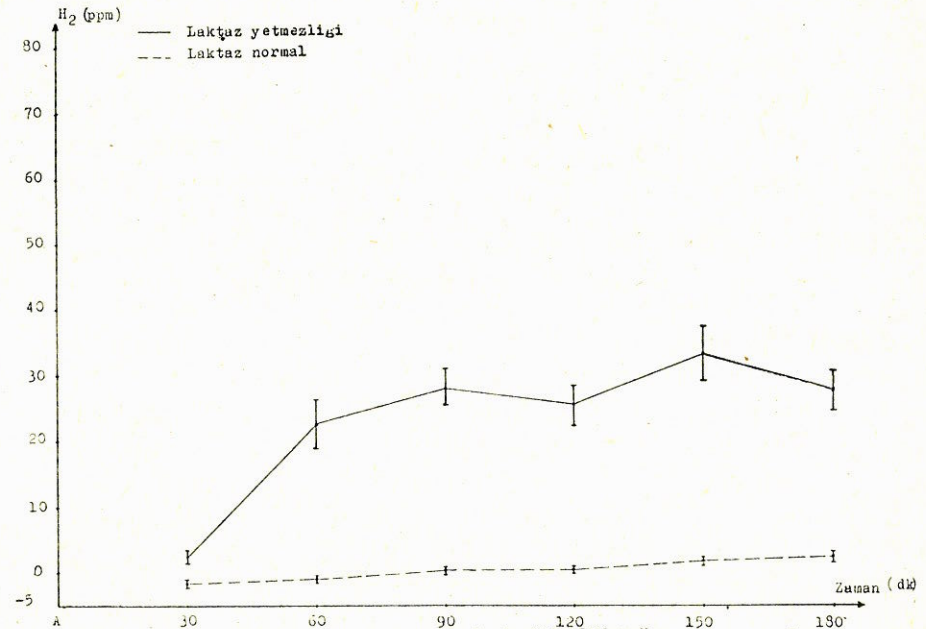
Zaman (Dakika)	Laktaz Normal (61 olgu)	Laktaz Yetmezlik (28 olgu)
30	— 1,44±0,37	2,61±1,30
60	— 0,84±0,47	22,70±3,80
90	0,34±0,64	28,40±3,00
120	0,41±0,69	26,10±3,10
150	1,90±0,72	33,70±3,90
180	2,30±0,80	28,00±3,20

fark istatistiki olarak önemlidir ($p < 0.05$). Belirtilen zamanlardaki H₂ artışı laktaz yetmezlikli grupta fazladır (Tablo VII, şekil 3).

Laktaz normal grupta süt tüketimi ortalaması 2,248±0,177 litre/hafta, laktaz yetmezlikli grupta ise 1,509±0,218 litre/hafta olup, bu iki grupta ortalaması arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ($p < 0.05$).

89 olgunun 84'ünde (laktaz normal grupta olguların % 98,4, laktaz yetmezlikli grupta % 85,7'si) hem anamnezde süte karşı tahammülsüzlük hem de içirilen laktoza tahammülsüzlük (entolerans) tesbit edilmemiştir. Bir olguda süte tahammülsüzlük hikayesi olduğu halde test esnasında entolerans görülmedi (Tablo VIII).

89 olgunun yalnız birinde gaitadan parazit (enterobius vermicularis) yumurtası tesbit edildi.

Şekil : 1 Laktaz Normal ve Yetmezlikli Olgularda H₂ KonsantrasyonlarıŞekil : 2 Aylık ile Laktaz Alımından Sonraki Dakikelerde Elde Edilen H₂ konsantrasyonları arasındaki farklar

Tablo IV : Olgulara Verilen Ortalama Laktoz Miktarı.

Yaş	Laktaz Normal		Laktaz Yetmezlik	
	Olgu Sayısı (61)	Ig/Kg Laktoz	Olgu Sayısı (28)	Ig/Kg Laktoz
3	25	14,24±0,31	4	13,62±0,55
4	14	15,67±0,61	6	15,41±0,65
5	15	17,30±0,46	6	17,16±1,16
6	7	23,51±1,84	12	20,66±0,96

* D = Δ

Tablo V : Laktoz Normal 24 Olguda Laktoz (1 g/Kg) ve Duphalac (20 g lactulose)'tan sonraki Ortalama H₂ Konsantrasyonları (ppm)

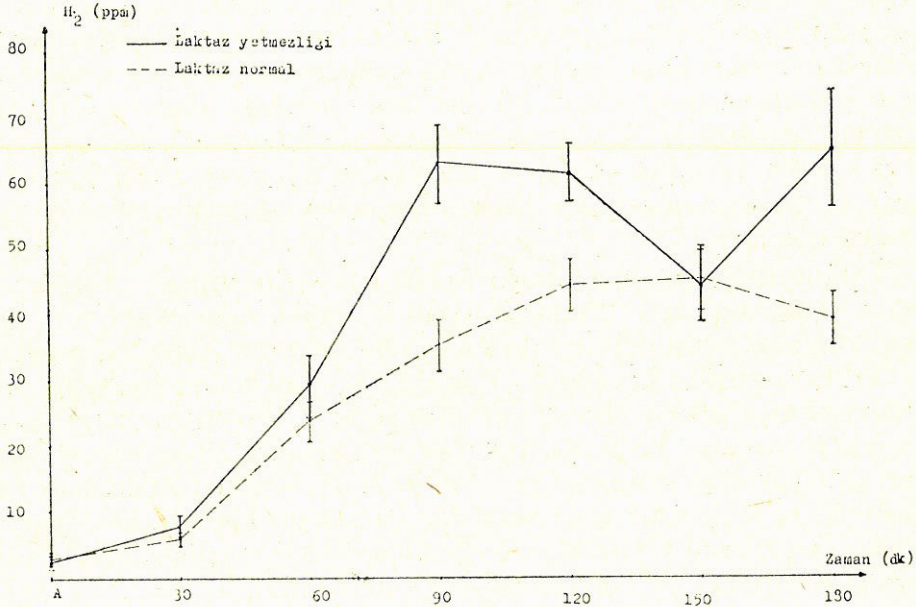
Zaman (Dakika)	Laktoz	Duphalac
Açlık	3,04±0,80	3,20±0,95
30	1,79±0,52	6,33±1,14
60	2,70±0,58	23,91±2,94
90	3,02±0,56	35,70±3,71
120	4,37±0,97	44,54±4,11
150	4,33±0,86	45,37±4,85
180	5,20±1,35	39,37±3,93

Tablo VI : Laktoz Yetmezlikli 12 Olguda Laktoz (1 g/Kg) ve Duphalac (20 g lactulose)'tan sonraki Ortalama H₂ Konsantrasyonları (ppm)

Zaman (Dakika)	Laktoz	Duphalac
Açlık	2,66±1,42	2,58±0,81
30	5,58±2,28	7,75±1,87
60	24,33±5,91	29,08±4,68
90	28,25±3,80	63,08±5,80
120	26,50±4,28	61,66±4,53
150	37,41±5,96	44,58±5,44
180	38,58±6,02	65,00±8,74

Tablo VII : Laktaz Normal (24) ve Laktaz Yetmezliği Saptanan (12)'larda Duphalac (20 g lactulose) ile Tesbit Edilen H₂ Konsantrasyonları (ppm)

Zaman (Dakika)	Laktaz Normal	Laktaz Yetmezlik
Açlık	3,20±0,95	2,58±0,81
30	6,33±1,14	7,75±1,87
60	23,91±2,94	29,08±4,68
90	35,70±3,71	63,08±5,80
120	44,54±4,11	61,66±4,53
150	45,37±4,85	44,58±5,44
180	39,37±3,93	65,00±8,75

Şekil : 3 Laktaz Normal ve Yetmezlikli Olgularda Duphalac'tan Sonraki H₂ Konsantrasyonları

TARTIŞMA

İnce barsaklarda absorbe olamıyan karbonhidratlar kolona gelince bakteriyal metabolizma ile fermantasyona uğrayarak parçalanır. Fermantasyon sonucu H₂, CO₂, metan ve kısa zincirli yağ asitleri oluşur. İnsanda bakteriyal fermantasyon dışında hidrojen teşekkülüne yolaçabilecek metabolik olay yoktur. Teşekkül eden H₂'nin yaklaşık

Tablo VIII : Laktaz Normal (olgu) ve Laktaz Yetmezlikli (28 olgu) Gruplarda Anamnezde Süte ve Test Sırasında Verilen Laktoza Tahammülsüzlük.

Süte Taham- mülsüzlük Hikayesi	Testte Verilen Laktoza Entolerans	Laktaz Normal	Laktaz Yetmezlik
+	+	—	2 (% 7,1)
+	—	1 (% 1,6)	—
—	—	60 (% 98,4)	24 (% 85,7)
—	+	—	2 (% 7,1)

% 20'si absorbe olur ve akciğer yolu ile dışarı atılır (22). Geri kalan kısmı ise rektal yolla atılmaktadır. Nefes ile atılan hidrojenin tayini ile laktaz yetmezliğinin indirekt yolla semikantitatif olarak tesbit edilebileceği gösterilmiştir (11). Bu test ince barsakta absorbe olmayan karbonhidrat hakkında bilgi verir. Newcomer bu testin % 100 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmişse de, diğer araştırmacılar bu testin % 2-5 oranında yanlış negatifliğe neden olabileceğini ileri sürmektedirler (12).

Laktaz yetmezliğinin bilinen tipleri : 1 — Konjenital (herediter) laktaz yetmezliği, 2 — Primer yetişkin tip laktaz yetmezliği, 3 — Sekonder laktaz yetmezliği, 4 — Prematürelerin geçici laktaz yetmezliğidir. Primer yetişkin tip laktaz yetmezliğinin görülmeye başladığı yaş toplumsal ve etnik farklılıklar göstermektedir. Habeşistan'da 2 yaşın altında, Nijerya'da 1,5-3 yaş, Uganda'da 4 yaşın altında, Kuzey Tayland'ta 4 yaşında, Hindistan'da 3-10 yaşında, Finlandiya'da 5-10 yaş arasında, İsrailde 6,5-8 yaş arasında, Amerik'da beyazlarda 5 yaşında, Kızılderililerde 5 yaş altında, Zencilerde 5-10 yaşında laktaz yetmezliği görülmeye başlamaktadır (4,7,8,10,13,14,17).

Amerika'da Newcomer 5-6 yaş grubundaki Kızılderili çocuklarda laktaz yetmezliğini % 63 olarak bulmuştur (12). Bolin ise Singapur'da 1-3 yaş grubunda % 36, 3-5 yaş grubunda % 21, 5-7 yaş grubunda % 50 oranında tesbit etmiştir (4). Roggero ve arkadaşları İtalya'da 6-8 yaş grubunda laktaz yetmezliğini % 25 oranında bulmuşlardır (18). Nose ve arkadaşları Japonya'da 2 yaş altında laktaz yetmezliği görmemekle birlikte, 3 yaşında % 30, 4 yaşında % 36, 5 yaşında % 58, 6 yaşında % 86 oranında olduğunu tesbit etmişlerdir (13). Paige ve arkadaşları Peru'da Mestizo çocuklarda (İspanyol- Kızılderili melez çocuklar) 3 yaşın altında yetmezliği % 20, 3-5 yaşında % 82 oranında tesbit ettiler (17). Türkiye'de Abal ve arkadaşları ve Bilir laktaz tolerans testi ile

yaptıkları çalışmalarda 2 yaşın altında laktaz yetmezliği tesbit etmemişlerdir (1,3). Bu çalışma göstermektedir ki, Türkiye'de laktaz yetmezliği 3 yaşında görülmeye başlıyor ve yaş ilerledikçe artıyor. Bizim çalışmamızda ise 3-6 yaş grubunda laktaz yetmezlik oranı % 31,4 olarak bulunmuştur.

Laktaz normal (24 olgu) ve laktaz yetmezlikli (12 olgu)'lerde kolonda yeterli H₂ teşekkül edip etmediği Duphalac (20 g lactulose) ile kontrol edildi. Her iki grupta da açlığa göre 20 ppm'den fazla H₂ artışı görüldü. Çalışma grubumuzdaki olgularda kolon florasının yeterli H₂ ürettiği ortaya kondu. Kolondaki pH, floranın yapısı, bakteri miktarı H₂ teşekkülünü etkilemektedir. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalar göstermektedir ki, yaklaşık olarak normal kişilerin % 5'inde Duphalac alınından sonra H₂ artışı 20 ppm'den daha az olmaktadır. Bu düşük H₂ teşekkülünün mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, diyet, çevresel ve coğrafi faktörler ile kolon pH'sının (aşırı karbonhidrata maruz kalması nedeniyle) düşük oluşu gibi nedenlerden ileri gelebileceği veya bu grupta teşekkül eden H₂'nin rektal yolla süratle kaybedildiği ileri sürülmektedir (5,6).

Duphalac'tan sonra laktaz yetmezlikli grupta H₂ artışı, laktaz normal gruba göre 90, 120 ve 180'inci dakikalarda daha yüksektir. Bu yetmezlikli grupta kolon florasının daha fazla H₂ üretmeye yatkın olması ile izah edilebilirse de, daha ileri çalışmalar konuya açıklık getirebilir kanısındayız.

Bu çalışmada laktaz yetmezlikli grupta haftalık süt tüketimi, laktaz normal gruptan daha az bulunmuştur. Bazı araştırmacılar süt tüketiminin yüksek olduğu toplumlarda primer laktaz yetmezliği prevalansının düşük ve enzim aktivitesindeki azalmanın da ileri yaşlarda görüldüğünü ileri sürmektedirler. Süt tüketiminin artırılması ile enzim yetmezliğinin başlama tarihinin geciktirilip, geciktirilemeyeceği tartışmalıdır (4,9).

Laktoz intoleransı enzim yetmezliğini ifade etmez. Entolerans belli miktardaki laktoza semptomatik cevabı (karın ağrısı, diare, gaz ve gurultu) tanımlamak için kullanılır. Laktaz yetmezliklilerde entolerans sık görülmekle birlikte her zaman iyi bir korelasyon yoktur. Entolerans laktaz normal kişilerde de görülebilir. Entolerans oluşturan laktoz miktarı da kişisel farklılıklar göstermektedir (9,16).

Laktaz eksikliği, laktoz intoleransından daha erken yaşta başlar. Çocuklarda semptomlar yetişkinlerden daha azdır. Absorbe ola-

mayan laktozun bakteriyal metabolizması çocuklarda farklı olabilir ya da kolonun metabolitlere verdiği cevap değişiktir (12,20,21).

Bu çalışmada da laktaz normallerinin % 98,4'ünde laktaz yetmezliklilerin % 85,7'sinde anamnezde ve test esnasında entolerans tesbit edilmemiştir.

Geri kalmış ülkelerde laktaz yetmezliği prevalansının çocukluk çağında yüksekliğinin paraziter hastalıklarla ilişkili olabileceğini ileri süren araştırmacılar mevcuttur (4,19). Bu çalışmada 89 olgunun 1'inde (laktaz normal) parazit yumurtası tesbit edilmiştir. Paraziter infestasyonun laktaz yetmezliğinde önemli rolü olmadığını bu çalışma ortaya koymaktadır.

Bazı araştırmacılar primer laktaz yetmezliğini genetik olarak belirlenmiş otosomal ressesif herediter bir durum olarak kabul ederler (19). Laktaz yetmezliği genetik, antropolojik klinik, beslenme, ekonomik yönleri olan ve kitle sağlığını ilgilendiren bir konudur. Dolayısıyla toplumda laktaz yetmezliği prevalansının ve başlangıç yaşının tesbiti oldukça önemlidir.

Bu araştırma A.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonunun 1987-1988 yılındaki desteğiyle gerçekleştirilmiştir.

ÖZET

3 - 6 yaş grubunda olan 89 çocukta laktaz yetmezliği H₂ nefes testi ile belirlendi. Laktoz 1 g/Kg olarak verildi. 89 olgunun 61'i (% 68,5) laktoz normal, 28'i (% 31,4) laktoz yetmezlikli olarak saptandı. Laktoz yetmezliği prevalansı 3 yaş grubunda % 13,79, 4 yaş grubunda % 30,5 yaş grubunda % 28,57 6 yaş grubunda ise % 63,16 idi. Aynı yaş grubundaki çocuklarda laktoz normal ve yetmezliklilerin ağırlıkları arasında istatistik farklılık yoktu.

Laktaz normal (24 olgu) ve laktaz yetmezlikli (12 olgu) olgularda Duphalac (20 g lactulose) ile yapılan testlerde, bütün olgularda açlık H₂ değerlerine göre 20 ppm'den fazla artış husule geldi.

Laktaz normal grupta haftalık süt tüketimi, yetmezlikli gruptan daha fazla bulundu ($p < 0.05$).

89 olgunun 84'ünde süte tahammülsüzlük hikayesi ve test esnasında entolerans mevcut değildi.

89 olgunun yalnız birinde (laktaz normal olgu) gaitada parazit yumurtası tesbit edildi.

Bu çalışma Türkiye'de primer laktaz yetmezliğinin 3 yaşında görülmeğe başladığını ve yaş ilerledikçe arttığını göstermektedir.

SUMMARY

Lactase Deficiency In Pre-School Turkish Children

Prevalence of lactase deficiency in kindergarten children aged 3 - 6 years was investigated by using breath hydrogen test. In the test, a rise in breath hydrogen concentration of > 20 ppm, after the oral lactose load, was considered to be evidence of lactase deficiency. After a lactose dose of 1 g/Kg, 69 children (68,5 %) was found lactase normal, whereas 28 children (31,4 %) was observed to be lactase deficient. The incidence of lactase deficiency was 13,79 % in 3 year, 30 % in 4 year, 28,57 % in 5 year and 63,16 % in 6 year old children. The difference in the weights of the children in the same age group was not statistically significant.

In 36 cases, lactase normal (24 cases) and lactase deficient (12 cases), the tests carried out after an overnight fast by using Duphalac (20 g lactulose) resulted in more than 20 ppm increase in breath H_2 excretion. None of these subjects were low hydrogen producers.

The weekly milk consumption in lactase normal group was observed to be higher than the lactase deficient group. In 84 of the 89 cases, the lactose intolerance during tests and the history of milk intolerance were not observed. The parasite was found in feces of only one case (lactase normal) out of 89 subjects.

Thus, in this study, the incidence of primary lactase deficiency in Turkey was found to be observed at the age of three and gradually increase by age.

LİTERATÜR

1. Abal G., Berki R., Erüreten I, Gencer H., Öcal G. : Beslenme bozukluğu ve ishal olan süt çocuklarında laktoz intoleransı sıklığı ve geçiş beslenmesinde yorgurdun yeri. T.B.T.A.K. V. Bilim Kongresi 727-737, 1975.
2. Bayless TM, Rothfeld B., Massa C., Wise L., Paige DM., Bedine MJ. : Lactose and milk intolerance. Clinical Implication. N. Eng. J. Med. 292 : 1156-1159, 1974.
3. Bilir Ş. : Acquired disaccharide intolerance in children. Am. J. Clin. Nutr. 25 : 664-671, 1972.
4. Bolin TD., Davis AE., Seah S., Chua KL., Yong V., Kho KM., Stalk CL., Jacob E. : Lactose intolerance in Singapore Gastroenterology 59 : 76-83, 1970.
5. Brummer RJM., Armbrecht U., Bosaeus I., Dotevall G., Stockbruegge RW. : The Hydrogen breath test. Scand. J. Gastroenterology 20 : 1007-1013, 1985.
6. Corazza GR., Strocchi A., Gasbarrini G. : Fasting breath hydrogen in celiac disease. Gastroenterology 93 : 53-58, 1987.

7. Habte D., Sterky G, Hyalmarsson B. : Lactose malabsorption in Ethiopia children. *Acta Paediatr. Scand.* 62 : 649-654, 1973.
8. Huang S, Bayless TM. : Lactose intolerance in healthy children. *N. Engl. J. Med.* 276 : 1283-1287, 1967.
9. King CE., Toskes PP : The use breath tests in the study of malabsorption. *Clin. in gastroenterol.* 12 : 591-605, 1983.
10. Lebenthal E., Antonowicz I, Shwachman H. : Correlation of lactase activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. *Am. J. Clin. Nutr.* 28. 595-600. 1975.
11. Metz G., Jenkins DJ., Peters TJ, Newman A., Blendis LM. : Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* I : 1155-1157, 1975.
12. Newcomer AD., Thomas PJ., Mc Gill DB., Hofmann A. : Lactase deficiency : A common genetic trait of the American Indian. *Gastroenterology*; 72 : 234-237, 1977.
13. Nose O., Iida Y., Kai H., Harada T., Ogawa M., Yabuuchi H. : Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children. *Arch of Disease in Childhood*, 54 : 436-440, 1979.
14. Olatunbosun DA., Adadevoh BK : Lactose intolerance in Nigerian children. *Acta Paediatr Scand.* 61 : 715-719, 1972.
15. Özden A., Soylu K., Ekinçi C., Uzunaliimoğlu Ö., Sipahi N., Paykoç Z. : Prevalance of primary lactase deficiency in Turkish adults. *Am. J. Gastroenterol.* 80 : 847, 1985.
16. Özden A. : Türkiye'de yetişkin laktaz yetmezliği üzerine bir araştırma. *Doçentlik Tezi*, 1982.
17. Paige MD., Leonardo E., Cordano A., Nakashima J., Adrianzen B., Graham G.G. : Lactose intolerance in Peruvian children, effect of age and early nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 25 : 297-301, 1972.
18. Roggero P., Offredi ML., Perazzani M., Mangiaterra V., Chislanzoni P., Marenghi L., Careddu P. : Lactose absorption and malabsorption in healthy Italian children. Do the quantity of malabsorbed sugar and small Bowel transit time play roles in symptom Production? *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 4 : 82-96, 1985.
19. Simoons FJ. : Primary adults lactose intolerance and the milking habit : A problem in biological and cultural interrelations. *Am. J. Dig. Dis.* 14 : 819-836, 1969.
20. Sahki T., Isokoski M., Jussila J. : Lactose malabsorption in Finnish children of school age. *Acta Pediatr. Scand.* 61 : 11-16, 1972.
21. Thompson DG, O'Brien JD., Hardi JM : Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology*, 91 : 853-860, 1986.
22. Vogelsang H., Ferenci P., Frotz S., Meryn S., Gangl A. : Acidic colonic microclimate - possible reason for false negative hydrogen breath tests. *GUT*, 29 : 21-26, 1986.