

## LAKTOZ İNTOLERANSIN PREVALANSI, TEŞHİSİ VE LAKTOZSUZ BESLENME TAVSİYELERİ

Furkan Demirgöl<sup>1</sup> , Recep Demirgöl<sup>2</sup> 

### Cite this article as:

Demirgöl, F., Demirgöl, R. (2019). Laktoz intoleransın prevalansı, teşhisi ve laktozsuz beslenme tavsiyeleri. *Food and Health*, 5(4), 281-290.

<https://doi.org/10.3153/FH19028>

<sup>1</sup> Doğuş Üniversitesi, Sanat ve Tasarım Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya, Türkiye

### ORCID IDs of the authors:

F.D. 0000-0002-0141-0058

R.D. 0000-0001-8809-1522

Submitted: 01.03.2019

Revision requested: 26.04.2019

Last revision received: 06.05.2019

Accepted: 14.05.2019

Published online: 16.09.2019

### Correspondence:

Furkan DEMİRGÖL

E-mail: [furkandemirgul@gmail.com](mailto:furkandemirgul@gmail.com)



©Copyright 2019 by ScientificWebJournals

Available online at

<http://jfhs.scientificwebjournals.com>

### ÖZ

Laktoz, sadece sütte bulunan bir disakkarit olup, emmeyi bıraktıktan sonra çoğu kişide laktozu parçalayan laktaz enziminin sentezi durmakta veya azalmaktadır. Laktoz intolerans olarak bilinen bu durum sütün sindirilememesiyle sonuçlanmakta ve dünyada çok sık görülmektedir. Laktaz geni üzerinde meydana gelen tek nükleotit polimorfizmleri nedeniyle bazı kişilerde laktaz enzimi yaşam boyu sentezlenebilmektedir. Laktaz kalıcılığı olarak adlandırılan bu durumun prevalansı etnik gruplara göre değişmektedir. Laktoz intoleransın teşhisinde çeşitli yöntemler uygulanmasına rağmen, çoğu zaman semptomların gözlenmesi hastalık teşhisi için yeterli olmaktadır. Laktoz intolerans olanlar ömür boyu sürecek laktozsuz bir diyet uygulamalıdır. Süt kalsiyum gibi bazı önemli besin öğeleri açısından zengin bir kaynak olduğu için, laktoz intolerans hastalarının kalsiyum gibi ihtiyaçlarını peynir ve yoğurt gibi laktoz içeriği düşük olan gıdalardan karşılamaları önemlidir. Bu çalışmada, laktoz intolerans hakkında bilgi verilerek, laktoz intoleransın prevalansı ve teşhis yöntemleri ile laktozsuz beslenme üzerinde durulmuştur. Bu çalışma ile laktoz intolerans farkındalığının hem hastalar tarafından hem de gıda endüstrisinin paydaşları tarafından artırılması hedeflenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Süt, Laktoz intolerans, Laktaz kalıcılığı, Laktozsuz beslenme

### ABSTRACT

#### THE PREVALENCE AND DIAGNOSTIC METHODS OF LACTOSE INTOLERANCE AND LACTOSE-FREE DIET RECOMMENDATIONS

Lactose is a disaccharide found only in milk, and after weaning, the synthesis of lactase, which breaks down lactose, stops or decreases in most individuals. This condition, known as lactose intolerance, results in the inability of the digestion of milk and is very common in the world. Because of the single nucleotide polymorphisms occurring on the lactase gene, the lactase enzyme can be synthesized for life in some individuals. The prevalence of this condition called lactase persistence varies according to ethnic groups. Although there are various methods for the diagnosis of lactose intolerance, observation of symptoms is often sufficient for the diagnosis of the disease. Those who have lactose intolerance should apply a life-long lactose-free diet. Since milk is a rich source of some important nutrients such as calcium, it is important for lactose intolerance patients to meet their needs like calcium from foods with low lactose content such as cheese and yogurt. In this study, information about lactose intolerance was given and lactose intolerance prevalence, diagnosis methods, and lactose-free diet were examined. This study aims to increase the lactose intolerance awareness of both patients and food industry stakeholders.

**Keywords:** Milk, Lactose intolerance, Lactase persistence, Lactose-free diet

## Giriş

Süt; protein, yağ, laktoz, vitamin, mineral, enzim, hormon ve immüoglobülin gibi insan yaşamı için önemi bulunan pek çok besin ögesi açısından zengin bir kaynaktır. Süt ve süt ürünleri tüketicilerin beslenme gereksinimlerini karşılamalarının yanında obezite, kemik erimesi, diş çürüğü, zayıf gastrointestinal sağlık, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kolorektal kanser gibi çeşitli rahatsızlıkların önlenmesi ve semptomların azaltılmasındaki rolleri için de tüketilebilmektedir (Demirgöl ve Sağdıç, 2018).

Laktoz çiftlik hayvanları da dâhil olmak üzere neredeyse tüm memelilerin (denizaslanı ve denizaygırı (mors) hariç) sütünde bulunan temel karbonhidrattır. İnsan sütünde yaklaşık 7.2 g/100 mL laktoz bulunurken; insan beslenmesinde önemli bir yer tutan inek sütünün yaklaşık 4.7 g/100 mL'si laktozdan oluşmaktadır (Lomer vd., 2007). Laktoz, yaşamın ilk yılında, bebeklerin ihtiyaç duyduğu toplam enerjinin neredeyse yarısını karşılayan en önemli enerji kaynağıdır (Silanikove vd., 2015). Laktoz ayrıca, kalsiyum, fosfat, manganez ve magnezyum gibi önemli minerallerin emilimini kolaylaştırmaktadır. Laktoz bunlara ek olarak bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek *Bifidobacterium* türleri gibi probiyotik Gram pozitif bağırsak bakterilerinin gelişimine katkıda bulunur. Böylece konakta patojen mikroorganizmaların gelişmesi önlenmektedir (Ugidos-Rodriguez vd., 2018).

Laktoz, meme bezlerinin epitel hücrelerinin Golgi aygıtı içinde, glukoz ve galaktozun, laktoz sentaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucu oluşan bir disakkarittir (Kuhn ve White, 2009; Silanikove vd., 2015). Laktozun vücutta metabolize edilebilmesi için ince bağırsaktaki epitel hücrelerden salgılanan laktaz ( $\beta$ -D-galaktozidaz) enzimi tarafından monosakkarit bileşenlerine ( $\beta$ -D-glukoz ve  $\beta$ -D-galaktoza) hidrolize edilmesi gerekmektedir. Laktaz, fetüste sadece doğumdan birkaç gün önce ortaya çıkar ve tam da bebeğin anne sütünden laktoz alması için doğru zamanda zirveye ulaşır. Bebeğin süttten kesilmesinden 6-12 ay sonra ise laktaz azalmaya başlar (Campbell vd., 2005). Laktaz aktivitesinin yaşla birlikte azalması, normal fizyolojik bir durum olarak kabul edilmektedir (Gaskin ve Ilich, 2009). Çoğu insanda laktozu sindirme yeteneği çocuklukta kaybolurken, bazı popülasyonlarda laktaz aktivitesi yaşam boyunca devam etmektedir. Bu durum laktaz kalıcılığı (laktoz toleransı) olarak bilinir (Laland vd., 2010).

Laktaz enziminin yokluğunda süt tüketimi, gaz sancısı, şişkinlik, gurultu, mide krampları, ishal ve bulantı gibi rahatsız edici semptomlara neden olmaktadır (Demirgöl ve Sağdıç, 2018). Bu semptomlar süt tüketiminin ardından genellikle 30 dakika ile 2 saat veya daha uzun sürelerde açığa çıkmaktadır (Gaskin ve Ilich, 2009).

Bu çalışma ile dünya genelinde yaygın bir şekilde görülen laktoz intoleransın biyolojisi, farklı etnik gruplardaki prevalansı ve teşhis yöntemleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca laktoz intolerans olan kişilere yönelik laktozsuz beslenme tavsiyelerinde bulunmak da çalışmanın diğer bir amacıdır.

## Laktoz İntoleransın Biyolojisi

Laktoz intolerans, süt ve süt ürünlerinin tüketilmesinden sonra kolondaki sindirilmemiş laktoz nedeniyle meydana gelen sindirim bozukluğunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Gaskin ve Ilich, 2009).

Bağırsaklarda çok az O<sub>2</sub> bulunur ve bağırsak bakterilerinin glikoliz ile ATP üretebilmeleri için, aerobik koşullarda olduğu gibi H<sub>2</sub>O'ya çevrilemeyen karbonhidratlardaki hidrojenin, hidrojen gazı şeklinde veya bir dizi metabolit aracılığıyla (alkoller, dioller, aldehitler, ketonlar ve asitler) uzaklaştırılması gerekmektedir. Bağırsak florasında bulunan Archaeobacteria ise hidrojen gazını metan gazına dönüştürebilir (Campbell vd., 2010). Campbell vd. (2010) tarafından öne sürülen bakteriyel-toksin hipotezine göre, laktoz intolerans semptomları, ince bağırsakta emilemeyen laktoz gibi karbonhidratların ve diğer gıdaların anaerobik parçalanmasının bir sonucu olarak, bağırsak bakterileri tarafından alkoller, dioller (bütan 2,3 diol), ketonlar, asitler ve aldehitler (metilgliksal) gibi çeşitli olası 'toksik metabolitlerin' üretilmesiyle açıklanabilir. Bu toksinler bakterilerde kalsiyum sinyallerini indükleyerek, bakterilerin gen ekspresyonlarını ve gelişmelerini etkilerler ve böylece bağırsaktaki mikroflora dengesinde değişikliğe neden olurlar. Bu bakteriyel toksinlerin aynı zamanda, konakçı ökaryot hücrelerdeki nöronlar, kas ve bağışıklık sistemi hücreleri ile bağırsak ve sistemik semptomlara neden olan diğer hücreler üzerindeki sinyal mekanizmalarını da etkileyerek, gıda intoleransı olan kişilerde çeşitli semptomlara yol açtığı bildirilmiştir (Campbell vd., 2010).

Çoğu insan normalde süttten kesilmesinin ardından laktaz üretmez ve sonuçta laktoz intolerans ortaya çıkar. Dünya üzerindeki yetişkin insanların yaklaşık %70'inin laktoz intolerans olduğu düşünülmektedir (Lomer vd., 2007). Laktaz enzimindeki düşük aktivite, tüketilen laktozun gastrointestinal kanalın sindirme kabiliyetini aşması halinde, laktoz maldigesyonuna (sindirim bozukluğu) ve gastrointestinal stres semptomlarına neden olabilmektedir (Brown-Esters vd., 2012).

Laktoz intolerans ve laktoz maldigesyonu terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır (Gaskin ve Ilich, 2009). Maldigesyonla sonuçlanan laktoz intoleransı, tüketilen laktoz miktarı, öğün zamanları, yoğurtta olduğu gibi laktozla

birlikte ekzojen  $\beta$ -galaktozidaz tüketimi ve kolon bakterilerine uygun süt ürünleri tüketimi gibi pek çok faktör etkilemektedir (Brown-Esters vd., 2012).

Birçok Güney Avrupalının süt içtikten sonra rahatsızlandıkları ilk kez Hipokrat tarafından gözlemlenmiştir. Ancak bunun sebebinin sütteki şekere karşı biyokimyasal intolerans olduğu 20. yy. başlarına kadar bilinmemekteydi. Laktozun diyareye neden olabileceği ilk kez 100 yıldan fazla bir süre önce bildirildi (Jacobi, 1901; Campbell vd., 2005).

Çinliler ve Japonlarda laktaz miktarı ve aktivitesi 2-3 yaşından sonra hızla azalır, 5-10 yaşlarında ise laktaz kalıcılığı nadiren görülür. Buna karşın, yetişkinlikte laktaz kaybı beyaz Kuzey Avrupalılarda nadiren gerçekleşmekte ve bu kayıp daha yavaş seyirli olmaktadır (Campbell vd., 2005). Bazı etnik gruplarda yaşamları boyunca laktaz aktivitesinin gözlenmesi genellikle laktaz enzimini kodlayan gende meydana gelen tek nükleotit polimorfizmlerinden kaynaklanmaktadır (Brown-Esters vd., 2012).

Laktaz maldigesyonuna neden olan laktaz eksikliğinin farklı sebepleri bulunmaktadır. ‘Konjenital laktaz eksikliği’, nadir görülen, doğuştan gelen bir metabolizma hatası olup, laktaz enzimi doğumda bulunmadığında veya aktivitesi ciddi oranda azaldığında ortaya çıkar ve yaşam boyunca bu şekilde devam eder (Gaskin ve Ilich, 2009). Konjenital laktaz eksikliğine laktaz geninin (*LCT* geni) kendisinde gerçekleşen mutasyonların neden olduğu belirtilmiştir. Konjenital laktaz eksikliği özellikle Finlandiya’da nispeten çok görülmektedir (Campbell vd., 2005).

Zaman içinde gelişen ‘primer laktaz eksikliği’ en sık gözlenen laktaz eksikliği tipidir. 2 yaşından önce laktaz aktivitesi, bebeklerin/küçük çocukların tükettiği süt ve süt ürünlerinin sindirimi için genellikle yeterince yüksektir. Ayrıca, anne sütü laktaz içerdiği için, primer laktaz eksikliği, herhangi bir etnik popülasyonun emzirilen bebeklerinde çok nadir görülür. Bununla birlikte, 2 yaşından sonra laktaz üretimi yavaş yavaş azalır ve bu durum hemen veya daha sonra çeşitli semptomlara neden olabilir (Gaskin ve Ilich, 2009).

“Sekonder laktaz eksikliği”, laktaz eksikliğinden ve bunun yol açtığı laktaz maldigesyonundan sorumlu, alta yatan bir patofizyolojik durumdan kaynaklanmaktadır (Gaskin ve Ilich, 2009). Bu durum genellikle bağırsak mukozasının bakteriyel, viral veya protozoan enfeksiyonlar ile zarar görmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Campbell vd., 2005). Örneğin, rotavirüsün neden olduğu akut enfeksiyon, ince bağırsakta

hasara yol açabilir ve ekspresyonu epitel hücrelerin yüzeylerinde gerçekleşen laktaz enziminin kaybına neden olabilir. Ayrıca, *Giardia* gibi parazitlerden kaynaklanan enfeksiyonlar da doğrudan proksimal ince bağırsağı etkileyerek laktaz maldigesyonuna neden olabilmektedir (Gaskin ve Ilich, 2009).

### **Farklı Etnik Gruplardaki Laktoz İntolerans Prevalansı**

Dünya genelinde insanların önemli bir kısmı doğumdaki laktaz seviyelerinin büyük bir kısmını erken çocuklukta kaybetmeye başlar ve bu kayıp yaşam boyunca devam eder. Ancak hipolaktazy (laktaz yetersizliği) prevalansı etnik kökene bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Tablo 1) (Swagerty vd., 2002).

Çoğu beyaz Kuzey Avrupalı 1-2 bardak sütü (250-500 mL) hiçbir yan etki görülmezsizince içebilirken, bazı etnik gruplar laktoza karşı o kadar hassastırlar ki, bir fincan kahvedeki sadece 10-20 ml süt bile onları hasta etmeye yetebilir (Campbell vd., 2005). Beyaz Kuzey Avrupalılar ve diğer bazı etnik gruplar (Bedeviler ve Afrika’da yaşayan bazı topluluklar gibi) dışındaki tüm memelilerin laktaz aktiviteleri düşüktür. Bu durum süttan kesildikten sonraki birkaç yıl içinde laktaz enziminde gerçekleşen %75-90 oranındaki azalmadan kaynaklanmaktadır (Matthews vd., 2005).

Mađry vd. (2010), yetişkinlerdeki hipolaktazyanın Avrupa’nın güneyine ve doğusuna gidildikçe arttığını, Güney İtalya ve Türkiye’deki yetişkinlerde hipolaktazy prevalansının %70’lerde olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Türkiye’deki laktoz intolerans prevalansının ve bunun altında yatan sebeplerin daha net ortaya konabilmesi için; güncel teşhis yöntemlerinin kullanıldığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalarla toplumdaki laktoz intolerans farkındalığı artırılabilir gibi, gıda endüstrisinin de laktoz intolerans olanlara yönelik alternatif gıda üretme motivasyonu artırılabilir.

Laktaz kalıcılığı, laktaz geninin regülasyon bölgesindeki en az 5 bağımsız tek nükleotit varyantıyla ilişkilidir. -13907\*G, -13910\*T, -13915\*G, -14009\*G ve -14010\*C alelleri laktaz kalıcılığıyla en çok ilişkilendirilen alellerdir (Liebert vd., 2017). Belirli bir gen varyantının frekansı etnik kökene özgüdür. Başka bir ifadeyle, Kuzey Avrupalılarda süt tüketimine izin veren gen varyantı, Batı Afrikalılarda süt tüketimine izin veren gen varyantı ile aynı değildir (Cook, 2014).

**Tablo 1.** Farklı etnik gruplarda gözlenen laktaz eksikliği prevalansı (Campbell vd., 2005; Lomer vd., 2007; Ugidos-Rodriguez vd., 2018)**Table 1.** Prevalence of lactase deficiency observed in different ethnic groups (Campbell et al., 2005; Lomer et al., 2007; Ugidos-Rodriguez et al., 2018)

<i>Etnik Grup (belirtilmediği sürece yetişkinler)</i>	<i>Düşük laktaz (potansiyel laktoz intolerans) prevalansı (%)</i>
Beyaz Avustralyalılar	10
Beyaz Kuzey Avrupalılar	10
Barselonalılar (İspanya özerk bölgesi, Kuzeydoğu İspanya)	13-15
Finler	20
Amerikalılar (tüm yetişkinler)	30
Galiçyalılar (İspanya özerk bölgesi, Kuzeybatı İspanya)	32.5
İspanyollar	> 40
İtalyanlar	> 40
Yunanlar	> 40
Orta Avrupalılar (örneğin Macar ve Çingeneler)	> 40
Güney Amerikalılar (tüm yetişkinler)	> 50
Meksikalılar	> 50
Afrika kökenli Amerikalılar	60-70
Eskimolar	> 70
Amerikan Kızılderelileri	> 70
Siyah Afrikalılar	> 75
Avustralya Aborjinleri	> 80
Hintliler ve diğer Asyalı gruplar	> 80
Çinliler	> 90
Japonlar	> 90
Yetişkinler (tüm etnik gruplar)	70
Huzursuz bağırsak sendromu hastaları (tüm etnik gruplar)	> 50
2 ile 10 yaş arasındaki çocuklar (tüm etnik gruplar)	0-40
2 yaşın altındaki çocuklar (tüm etnik gruplar)	0-20

Avrupalılarda laktaz kalıcılığının, *MCM6* genindeki (-13910\*T) tek bir C'den (sitozinden) T'ye (timine) geçiş ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Itan, vd., 2009). Ayrıca, in vitro çalışmalarda -13910\*T alelinin *LCT* geninin promotör aktivitesini doğrudan etkileyebileceği gösterilmiştir (Lewinsky vd., 2005; Itan, vd., 2009). -13910\*T aleli frekansı, Doğu ve Güney Avrupa'da %6-36, Orta ve Batı Avrupa'da %56-67, Britanya Adaları ve İskandinavya'da %73-95 arasında değişirken (Bersaglieri vd., 2004; Mulcare, 2006), laktaz kalıcılığı, Doğu ve Güney Avrupa'da %15-54, Orta ve Batı Avrupa'da %62-86, Britanya Adaları ve İskandinavya'da %89-96 arasında değişmektedir (Itan vd., 2009). Bu durum, -13910\*T alelini Avrupa'daki laktaz kalıcılığını tahmin etmek için iyi bir araç haline getirmiştir. Bununla birlikte, genotip/fenotip frekans karşılaştırmaları, -13910\*T alelinin Afrikalı (Mulcare vd., 2004) ve Orta Doğulu popülasyonların (Enattah vd., 2008) çoğunda laktaz kalıcılığı fre-

kanslarını etkilemediğini göstermiştir (Itan, vd., 2009). Bunun yerine Orta Doğu ve Afrika'daki laktaz kalıcılığı ile en fazla ilişkilendirilen aleller, -13907\*G, -13915\*G, -14009\*G ve -14010\*C alelleridir (Tishkoff vd., 2007; Ingram vd., 2007; Enattah vd. 2008; Ingram vd., 2009; Liebert vd., 2017).

Etnik gruplar arasındaki laktaz kalıcılığı frekansı ile süt tüketimi ve süt çiftçiliğiyle uğraşma durumları arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Laland vd., 2010). Bersaglieri vd., (2004) yaşam boyu laktaz üretebilme yeteneğinin, sığır gibi süt hayvanlarının evcilleştirilmesine paralel olarak 5000 ile 10000 yıl önce ortaya çıktığını tahmin ettiklerini bildirmişlerdir. Kültürel-tarihsel hipotez olarak adlandırılan hipoteze göre, laktozun metabolize edilmesini sağlayan mutasyon yaklaşık 10000 yıl önce, Kuzey Avrupa'da yaşayanlarda ortaya çıkmıştır. Bu dönem, kıtanın bu bölümünde Neolitik dönemin başlangıcı ve Kuzey Avrupalıların hayvancılık ve süt üretimine başladıkları tarihlerle örtüşmektedir. Diyetlerindeki kalori (enerji) ve kalsiyum ile D vitamini miktarını arttıracak

olan süt tüketiminin avantajlarının, laktaz kalıcılığını teşvik ettiği düşünülmektedir (Ugidos-Rodriguez vd., 2018).

Laktaz kalıcılığının ortaya çıkma nedenine dair öne sürülen bir başka hipotez ise kalsiyum asimilasyon hipotezidir (Flatz ve Rothauwe, 1973). Bu hipoteze göre güneş ışınlarının deriye yeterince ulaşmadığı ve dolayısıyla yeterli D vitamini sentezlenemeyen bölgelerde yaşayanlarda laktaz kalıcılığı alellerinin ortaya çıkacağı iddia edilmiştir. D vitamini kalsiyumun emilimi için önemli olup, süt hem D vitamini hem de kalsiyum açısından iyi bir kaynaktır. Bu gibi faktörlerin, kalorili ve protein bakımından zengin bir besin kaynağını tüketme kabiliyetini artırması muhtemel görünmektedir. Bu faktörlerin sağladığı göreceli avantajların Avrupa ve Afrika'da farklı olması da olasıdır (Itan, vd., 2009).

### **Laktaz İntoleransın Teşhisi**

Laktaz intolerans teşhisinde çeşitli yöntemler bulunmakla birlikte, teşhiste izlenen ilk yol genellikle hastanın diyetinden laktaz içeren ürünlerin çıkarılması ve semptomların bu süre zarfında izlenmesi olmaktadır. Bununla birlikte, süt tüketimi ile bazı hastalarda laktaz intolerans semptomlarının gözlenmemesi, teşhisi zorlaştırmaktadır. Ayrıca semptomlar gözlenirse bile bunun nedeninin huzursuz bağırsak sendromu gibi altta yatan başka bir intestinal rahatsızlığın göstergesi olma ihtimali de bulunmaktadır (Gaskin ve Ilich, 2009).

Laktaz intolerans varlığının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden birisi kan şekeri (glukoz) miktarının ölçülmesidir. Laktaz enzimini üreten kişiler laktaz içeren bir ürün tükettikleri zaman laktazın parçalanmasına bağlı olarak kandaki glukoz miktarlarında artış olmaktadır (Itan vd., 2010; Cook, 2014). Laktaz tolerans testi, kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 1-1.5 g oral laktaz dozunun uygulanması ve kan glukoz seviyelerinin ölçülmesi için seri kan numunelerinin elde edilmesiyle yapılır. Bağırsak semptomları meydana gelirse ve kan şekeri seviyesi, açlık seviyesinin üstünde 20 mg/dL'den daha az artarsa test pozitifdir. Ancak değişken gastrik boşalma ve glukoz metabolizmasının etkisinden dolayı testlerin yaklaşık %20'sinde yanlış (false) pozitif ve yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (Swagerty vd., 2002).

Laktaz intoleransın belirlenmesinde yararlanılan diğer bir yöntem ise hidrojen solunum testidir. Laktaz, kendisini oluşturan glukoz ve galaktoza sindirilmediğinde, disakkarit sindirilmeden kolona geçer (Gaskin ve Ilich, 2009) ve burada bazı bağırsak bakterileri tarafından (bifidobakteriler, laktobasiller ve *Escherichia coli* gibi bazı mikroorganizmalar laktazu metabolize edebilmektedir) fermente edilerek; laktik asit ve yağ asitleri ile hidrojen, karbondioksit ve metan gazı gibi çeşitli gazlar açığa çıkar. Hidrojen kandan akciğerlere geçer ve bir hidrojen analizörü kullanılarak nefeste algılanabilir

(Corgneau vd., 2015). Laktaz alımından sonra bazal hidrojenin 20 ppm'den daha yüksek bir konsantrasyona yükselmesi, hipolaktazyayı gösterir. Laktaz malabsorpsiyonu olan hastaların yaklaşık %90'ında hidrojen solunum testi pozitifdir. 25-50 g laktaz alımından sonra nefesteki hidrojen miktarının ölçümü, kan yoluyla yapılan laktaz tolerans testinden daha hassas ve spesifiktir. Ancak hidrojen solunum testi kolondaki mikrobiyal floradan, oral antibiyotik kullanımından ve kolonik lavman kullanımından dolayı yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca uyku, egzersiz, aspirin kullanımı ve sigara kullanımı laktaz ile ilgisi olmayan nefesteki hidrojen miktarını artırabilmektedir (Swagerty vd., 2002).

Hem kandaki glukoz miktarının belirlenmesi yönteminde hem de hidrojen solunum testinde doğru sonuçların alınabilmesi için, bireylere gece boyu aç bırakıldıktan sonra laktaz verilmelidir (Cook, 2014).

Laktaz maldigesyonunun tanısı için kullanılan en güvenilir yöntemlerin başında, laktaz aktivitesinin doğrudan belirlenmesini sağlayan intestinal biyopsi yöntemi yer almaktadır. Bu yöntemin esası, laktazdan serbest hale geçen glukozun, glukoz oksidaz reaktifliğiyle belirlenmesine dayanmaktadır. Ancak yöntemin sağlıklı kişilerde kullanılması çeşitli sorunlara yol açtığı için, yöntem laktaz intolerans şüphesinin belirgin olduğu durumlarda kullanılmalıdır (Mattar vd., 2012).

Laktaz intoleransın teşhisinde, laktaz enzimini kodlayan gende meydana gelen polimorfizmlerin belirlenmesi esasına dayanan genetik testler de kullanılabilir (Misselwitz vd., 2013). Bu amaçla en çok, Avrupalı popülasyonlarda laktaz kalıcılığıyla en fazla ilişkilendirilen *MCM6* genindeki -13910\*T polimorfizminin belirlenmesine yönelik testler uygulanmaktadır (Ugidos-Rodriguez vd., 2018).

Genetik testlerin, klinik bulguları olan ve hidrojen solunum testi negatif olan 8 yaşın üzerindeki bireylerde yararlı olabileceği belirtilmektedir. Genetik testler, tükürükten izole edilen DNA'nın spesifik amplifikasyonu kullanılarak yapılabilir. Yöntemin esası, real-time PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) kullanılarak ilgili polimorfizmlerin floresan problarla bulunarak işaretlenmesine dayanmaktadır. PCR ile analizin spesifikliğı yaklaşık %100; duyarlılığı ise yaklaşık %93'tür. Bu test, hızlı, kesin ve non-invaziv bir tanı konulmasına imkân sağlamaktadır (Ugidos-Rodriguez vd., 2018).

Hidrojen solunum testine kıyasla genetik testler, semptomlara neden olmadan laktaz intolerans teşhisine imkân veren, daha basit ve non-invaziv yöntemlerdir. Ayrıca genetik testler hipolaktazyaya veya laktaz kalıcılığı hakkında daha doğrudan bir sonuç verirken; hidrojen solunum testinin yorumlanması üzerine, verilen laktaz dozu, test süresi ve bireyin yaşı gibi fazla sayıdaki değişken etkilidir (Mattar vd., 2012). Ancak laktaz kalıcılığına neden olan polimorfizmlerin bölgelere

ve etnik gruplara göre farklılık göstermesi genetik testleri sınırlandırmaktadır. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalarla gelecekte genetik testlerin etkinliği artırılabilir. Bununla birlikte genetik testlerin sekonder laktaz eksikliğini teşhis etmek amacıyla kullanılmayacağı açıktır (Misselwitz vd., 2013).

### **Laktozsuz Beslenme Tavsiyeleri**

Laktoz sadece memelilerin sütünde bulunan bir disakkarit olmasına rağmen, süt ve süt ürünleri pek çok gıdanın üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca süttten saflaştırılan laktoz, teknolojik özelliklerinden dolayı endüstriyel gıdalarda katkı maddesi olarak, ilaçlarda ise dolgu maddesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Laktozun renk ve su bağlama özelliği bulunmaktadır. Ayrıca tekstür üzerine de olumlu etkileri vardır. Laktoz yaklaşık olarak glukozun yarısı, sakkarozun ise üçte biri oranında tatlılık vermektedir. Laktoz bu özelliklerinden dolayı tatlılarda, şekerlemelerde, ekmeklerde, sosis gibi işlenmiş et ürünlerinde çok kullanılmaktadır (Vesa vd., 2000). Bunların yanında enteral beslenmede kullanılan birçok sıvı

da laktoz içermektedir (Campbell vd., 2005). Laktozun, Batı diyetlerinde tüketilen karbonhidratların yaklaşık %6'sını oluşturduğu tahmin edilmektedir (Ugidos-Rodriguez vd., 2018).

Bazı Asya restoranları geleneksel Asya mutfaklarında kullanılan laktoz içermeyen Hindistan cevizi sütü gibi malzemelerin yerine son yıllarda süt kreması veya yoğunlaştırılmış süt kullanılmaktadır. Oysa birçok laktoz intolerans hastası, süt tozu ve yoğunlaştırılmış süttün eşdeğer miktardaki süttten daha fazla laktoz içerdiğini bilmemektedir. Benzer şekilde pek çok insan, peynir altı suyu gibi ürünlerin süttteki laktozun neredeyse tamamını içerdiğinin farkında değildir (Campbell vd., 2005). Laktoz intolerans olan kişilere uygun bilgilendirmelerin yapılması oldukça önemlidir. Laktoza toleransı çok düşük olan kişiler, yukarıda zikredilen ve Tablo 2’de verilen gıdalar da dâhil olmak üzere, değişik miktarlarda laktoz içerebilen birçok gıda ürünü olduğunu bilmeli ve gıda ambalajlarındaki uyarıları dikkate almalıdır.

**Tablo 2.** Bazı gıdaların içerdiği yaklaşık laktoz miktarları (Topçu ve Saldamli, 2006; Chandan ve Shah, 2006; Misselwitz vd., 2013; Corgneau vd., 2015; Hertzler vd., 2017)

**Table 2.** Approximate amount of lactose contained in some foods (Topçu and Saldamli, 2006; Chandan and Shah, 2006; Misselwitz et al., 2013; Corgneau et al., 2015; Hertzler et al., 2017)

<i>Gıda</i>	<i>Laktoz miktarı (g/100g)</i>	<i>Referans</i>
İnek sütü	4.9	Chandan ve Shah, 2006
Yoğurt	4.5	Misselwitz vd., 2013
Taze beyaz peynir (1 gün depolanan)	2.05	Topçu ve Saldamli, 2006
Olgunlaştırılmış beyaz peynir (90 gün depolanan)	0.74	Topçu ve Saldamli, 2006
Peynir altı suyu (beyaz peynir)	4.57	Topçu ve Saldamli, 2006
Cheddar	0.18	Corgneau vd., 2015
Mozarella	0.07	Corgneau vd., 2015
Ekşi krema	2.91	Corgneau vd., 2015
Tereyağı	1	Hertzler vd., 2017
Dondurma	6	Misselwitz vd., 2013
Çok tahıllı ekmek	0.56	Corgneau vd., 2015
Aromalı enerji içeceği	0.20	Corgneau vd., 2015
Salata sosu	1.40	Corgneau vd., 2015
Vanilyalı puding	1.80	Corgneau vd., 2015
Balık kroket	0.12	Corgneau vd., 2015
Çikolata bar	8.21	Corgneau vd., 2015

Laktoz malabsorpsiyon derecesi, hastalar arasında geniş ölçüde değişmekle birlikte, çoğu hasta, tamamen laktoz içermeyen veya ciddi ölçüde kısıtlanmış bir diyetle gerek duymaz. Bu hastaların diyetinden kalsiyum, fosfor, riboflavin, A ve D vitaminleri gibi temel besin öğelerini sağladıkları için, süt ürünleri tamamen çıkarılmamalıdır. ABD’de diyetten alınan kalsiyumun yaklaşık %75’i süt ürünleri ile karşılanmaktadır (Swagerty vd., 2002). Kalsiyum tüketimindeki azalmanın osteoporoz, hipertansiyon ve bazı kanser türleri ile ilişkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır (Yıldırım ve Özen, 2017). Laktoz intolerans olan yetişkinler, semptomlarının gözlenmediği miktara kadar süt ürünleri de dâhil olmak üzere günlük 1200-1500 mg kalsiyum alımını sürdürmelidirler (Swagerty vd., 2002). Bazı süt ürünleri üretim teknolojileri gereği düşük laktoz içermektedir. Çoğu peynir çeşidinde laktozun büyük bir kısmı peynir altı suyuna geçmektedir (Corgneau vd., 2015). Yoğurt üretiminde ise sütteki laktozun bir kısmı parçalanmaktadır. Ancak yine de azımsanmayacak miktarda laktoz içeren yoğurdun laktoz intoleranslılar tarafından daha rahat tüketilebiliyor olması, yoğurt bakterilerinin laktoz enzimi üretme yeteneğine ve laktoz enziminin mide asitliğini geçebilmesine bağlanmaktadır (Adolfsson vd., 2004).

Bunların yanı sıra laktozun süttten uzaklaştırılmasıyla üretilen laktozsuz sütler de, laktoz intolerans olanlar için iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Laktozu azaltılmış ve laktozsuz süt üretiminde genellikle iki yöntemden yararlanılmaktadır. Bunlardan en sık uygulanan yöntem, laktozun enzimatik olarak hidroliz edilmesidir. Süt, *Kluyveromyces lactis*, *Aspergillus oryzae* ve *A. niger* gibi mikroorganizmalardan elde edilen mikrobiyal laktoz enzimiyle uygun şartlarda inkübe edilerek laktozun glukoz ve galaktoza parçalanması sağlanır. Glukoz ve galaktozun toplam tatlılık derecesinin laktozdan fazla olması sebebiyle, bu sütler normal sütlere göre daha tatlıdır (Ugidos-Rodriguez vd., 2018). Bu, bazı tüketiciler tarafından hoş karşılanmamaktadır. Ancak, çikolata süt gibi bazı ürünlerin laktozsuz süt kullanılarak üretilmesi durumunda, ürünlerin hem laktozsuz özellik kazanması, hem de bu ürünlere daha az eklenti şeker ilave edilmesi sağlanabilir (Corgneau vd., 2015). Enzim hidroliz yöntemi peynir altı suyundaki laktozun uzaklaştırılması için de kullanılabilir. (Ugidos-Rodriguez vd., 2018). Laktozsuz süt üretiminde kullanılan diğer yöntem ise ilk yöntemin bir varyasyonu olan; süte uygulanan ultrafiltrasyon işleminin ardından, laktoz enziminin süte katılmasıdır. Ultrafiltrasyon membranları ile sütteki laktoz miktarı azaltılır, daha sonra laktoz enziminin eklenmesi ile de kalan laktozun hidrolizi sağlanır (Corgneau vd., 2015; Ugidos-Rodriguez vd., 2018).

Hastaların laktoz enzim takviyeleri kullanmalarının da yararlı olduğu düşünülmektedir (Swagerty vd., 2002). Laktoz enzimi

bitkiler, hayvansal organlar, küf, maya ve bakteri gibi pek çok kaynaktan elde edilebilir, ancak yaygın olarak çözünen laktozlar genellikle mikrobiyal kaynaklıdır (Corgneau vd., 2015). Enzim takviyesi olarak daha çok *A. oryzae* ve *K. lactis* gibi mikroorganizmalardan elde edilen ekzojen laktoz enzimi kullanılmaktadır (Di Rienzo vd., 2013). Bu amaçla, laktoz enzimi içeren kapsüller, çiğnenebilir tabletler ve sıvı preparatlar kullanılabilir. Enzim takviyesi kullanımındaki seçeneklerden biri, sütün ticari laktoz enzimi ile birkaç saat (tüketimden 10 saat önce yapılan işlemin hastalar tarafından daha iyi tolere edilebileceği belirtilmektedir) inkübe edilmesidir (Ugidos-Rodriguez vd., 2018). Ekzojen laktoz enziminin laktoz malabsorpsiyonu olanların yemeğine eklenmesi ile yan etki gözlenmeksizin laktoz emiliminin artabileceği bildirilmektedir. Ayrıca laktoz aktivitesi bulunan probiyotik mikroorganizmaları içeren gıdaların tüketilmesinin de faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu mikroorganizmalar, süt ve süt ürünlerine eklenebileceği gibi gıda takviyesi şeklinde de tüketilebilir (Di Rienzo vd., 2013). Bununla birlikte, semptomlara neden olmayacak laktoz dozunu tam olarak ayarlamamanın zor olduğu ve bu nedenle tam bir iyileşme sağlanamayacağı hastalara bildirilmelidir (Swagerty vd., 2002).

Halen tartışmalı bir konu olmasına rağmen, literatürde bazı hastaların düzenli laktoz tüketimi ile laktoza toleranslarını arttırdıkları ve dolayısıyla laktoz intolerans semptomlarının ve nefes hidrojen miktarlarının azaldığına dair veriler bulunmaktadır. Szilagyi (2015), şu anki verilerin (Johnson vd., 1993; Hertzler ve Savaiano, 1996) uzun süre (en az 3-4 hafta) laktoz içeren süt ürünleri tüketilmesinin, laktoz intolerans semptomlarını azalttığını gösterdiğini bildirmiştir. Semptomlardaki iyileşmenin sebebi tam olarak aydınlatılmamış olsa da bunu açıklayabilmek için farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Kolonik mikrobiyotik ve kolonik fonksiyonlarda (motilite, transit veya pH) meydana gelen adaptasyonlar; daha az bakteriyel hidrojen üretimi; sürekli laktoz tüketimi ile bireylerin semptom algısının azalması ve plasebo etkiler, bu gözlemleri açıklayabilmek için öne sürülen hipotezlerden bazılarıdır (de Vrese vd., 2001).

## Sonuç

Pek çok beslenme otoritesi, içerdiği önemli besin elementleri nedeniyle süt ve süt ürünlerinin, diyetimizin bir parçası olması gerektiğini belirtir. Bununla birlikte, sütte bulunan temel karbonhidrat olan laktoza karşı dünya nüfusunun önemli bir kısmında, rahatsız edici çeşitli semptomlara neden olan aşırı hassasiyet bulunmaktadır. Laktoz intolerans olarak adlandırılan bu durumun sebebi, anneyi emmeyi bıraktıktan sonra laktozu parçalayan laktoz enziminin sentezinin durması veya azalmasıdır. Laktoz intolerans prevalansı etnik gruplara

göre değişmektedir. Türkiye’de laktoz intolerans prevalansını belirlemeye yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde (Mađry vd., 2010) Türkiye’deki yetişkinlerde hipolaktazyza prevalansının %70 olduğu bildirilmektedir. Ancak güncel teşhis yöntemlerinin uygulandığı geniş kapsamlı çalışmalarla, bölgelere göre Türkiye laktoz intolerans haritasının ortaya konması gerekmektedir. Bu durum gıda endüstrisinin laktozsuz ürün geliştirme motivasyonunu arttırabileceği gibi bölgesel olarak yapılan üretimlerde farklılaşmaya gidilmesine de imkân tanıyacaktır.

Laktoz sahip olduğu teknolojik özellikler nedeniyle pek çok gıdada katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. Laktoz içeren gıdaların ambalajlarında laktoz içerdiğine dair bir uyarı yer almasına rağmen, bu uyarı bazen belirgin olmayabilmektedir. Ambalajlı gıdalarda toplumda sık rastlanılan hassasiyet veya alerjenlere karşı bulunan uyarılar daha belirgin olmalıdır. Ayrıca belirli gıdalara karşı hassasiyeti veya alerjisi olanların, gıda seçiminde daha bilinçli hareket etmeleri için yetkili otoriteler tarafından doğru yönlendirilmeleri gerekmektedir.

#### Etik Standart ile Uyumluluk

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Kaynaklar

**Adolfsson, O., Meydani, S.N., Russell, R.M. (2004).** Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr.*, 80, 245-56. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.245>

**Bersaglieri, T., Sabeti, P., Patterson, N., Vanderploeg, T., Schaffner, S., Drake, J., Rhodes, M., Reich, D.E., Hirschhorn, J.N. (2004).** Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *The American Journal of Human Genetics*, 74(6), 1111-20. <https://doi.org/10.1086/421051>

**Brown-Esters, O., Mc Namara, P., Savaiano, D., (2012).** Dietary and biological factors influencing lactose intolerance. *International Dairy Journal*, 22, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.09.01>

**Campbell, A.K., Matthews, S.B., Vassel, N., Cox, C.D., Naseem, R., Chaichi, J., Holland, I.B., Green, J., Wann, K.T. (2010).** Bacterial metabolic 'toxins': A new mechanism

for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology*, 278, 268-276.

<https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.09.0010>

**Campbell, A.K., Waud, J.P., Matthews, S.B. (2005).** The molecular basis of lactose intolerance. *Science Progress*, 88(3), 157-202.

<https://doi.org/10.3184/003685005783238408>

**Chandan, R.C., Shah, N.P. (2006).** Functional Foods and Disease Prevention. Manufacturing Yogurt and Fermented Milks Edited by Ramesh C. Chandan, Blackwell Publishing, 311-325.

<https://doi.org/10.1002/9780470277812.ch20>

**Cook, C.J. (2014).** The role of lactase persistence in precolonial development. *Journal of Economic Growth*, 19, 369-406.

<https://doi.org/10.1007/s10887-014-9109-5>

**Corgneau, M., Scher, J., Ritié-Pertusa, L., Le, D.T.L., Petit, J., Nikolova, Y., Banon, S., Gaiani, C. (2015).** Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available solutions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(15), 3344-3356.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1123671>

**de Vrese, M., Stegelmann, A., Richter, B., Fenselau, S., Laue, C., Schrezenmeir, J. (2001).** Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 421-29.

<https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.421s>

**Demirgöl, F., Sağdıç, O. (2018).** Fermente süt ürünlerinin insan sağlığına etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 13, 45-53.

<https://doi.org/10.31590/ejosat.377798>

**Di Rienzo, T., D'angelo, G., D'aversa, F., Campanale, M.C., Cesario, V., Montalto, M., Gasbarrini, A., Ojetti, V. (2013).** Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(Suppl 2), 18-25.

**Enattah N.S., Jensen, T.G., Nielsen, M., Lewinski, R., Kuokkanen, M., Rasinpera, H., El-Shanti, H., Seo, J.K.,**



Alifrangis, M., Khalil, I.F., Natah, A., Ali, A., Natah, S., Comas, D., Mehdi, S.Q., Groop, L., Vestergaard, E.M., Imtiaz, F., Rashed, M.S., Meyer, B., Troelsen, J., Peltonen L. (2008). Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *The American Journal of Human Genetics*, 82, 57-72.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.09.012>

Flatz, G., Rotthauwe, H.W. (1973). Lactose nutrition and natural selection. *The Lancet*, 302(7820), 76-77.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)93267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)93267-4)

Gaskin, D.J., Ilich, J.Z., (2009). Lactose maldigestion revisited: diagnosis, prevalence in ethnic minorities, and dietary recommendations to overcome it. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 3(3), 212-218.

<https://doi.org/10.1177/1559827609331555>

Hertzler, S.R., Savaiano, D.A. (1996). Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64(2), 232-236.

<https://doi.org/10.1093/ajcn/64.2.232>

Hertzler, S.R., Savaiano, D.A., Dilk, A., Jackson, K.A., Bhriain, S.N., Suarez, F.L. (2017). Chapter 40 - Nutrient Considerations in Lactose Intolerance. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*, Fourth Edition, 875-892.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802928-2.00040-0>

Ingram, C.J., Elamin, M.F., Mulcare, C.A., Weale, M.E., Tarekegn, A, T.O., Raga, Bekele, E., Elamin, F.M., Thomas, M.G., Bradman, N., Swallow, D.M. (2007). A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Human Genetics*, 120(6), 779-788.

<https://doi.org/10.1007/s00439-006-02>

Ingram, C.J., Mulcare, C.A., Itan, Y., Thomas, M.G., Swallow, D.M. (2009). Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human Genetics*, 124(6), 579-591.

<https://doi.org/10.1007/s00439-008-0593-691-1>

Itan, Y., Jones, B.L., Ingram, C.J.E., Swallow, D.M., Thomas, M.G. (2010). A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evolutionary Biology*, 10, 36.

<https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-36>

Itan, Y., Powell, A., Beaumont, M.A., Burger, J., Thomas, M.G. (2009). The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Computational Biology*, 5(8), e1000491.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000491>

Jacobi, A. (1901). Milk-sugar in infant feeding. *Transactions of the American Pediatric Society*, 13, 150-160.

Johnson, A.O., Semanya, J.G., Buchowski, M.S., Enwonwu, C.O., Scrimshaw, N.S. (1993). Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 58(6), 879-881.

<https://doi.org/10.1093/ajcn/58.6.879>

Kuhn, N.J., White, A. (2009). The topography of lactose synthesis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 14(3), 213-220.

<https://doi.org/10.1007/s10911-009-9136-6>

Laland, K.N., Odling-Smee, J., Myles, S. (2010). How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. *Nature Reviews | Genetics*, 11, 137-148.

<https://doi.org/10.1038/nrg2734>

Lewinsky, R.H., Jensen, T.G., Moller, J., Stensballe, A., Olsen J., Troelsen, J.T. (2005). T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Human Molecular Genetics*, 14(24), 3945-3953.

<https://doi.org/10.1093/hmg/ddi418>

Liebert, A., López, S., Jones, B.L., Montalva, N., Gerbault, P., Lau, W., Thomas, M.G., Bradman, N., Maniatis, N., Swallow, D.M. (2017). World-wide distributions of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection. *Human Genetics*, 136, 1445-1453.

<https://doi.org/10.1007/s00439-017-1847-y>

**Lomer, M.C.E., Parkes, G.C., Sanderson, J.D. (2007).** Review article: Lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 27(2), 93-103.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x>

**Mađry, E., Fidler, E., Walkowiak, J. (2010).** Lactose intolerance-current state of knowledge. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 9(3), 343-350.

**Mattar, R., Mazo, D.F.C., Carrilho, F.J. (2012).** Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 5, 113-121.

<https://doi.org/10.2147/CEG.S32368>

**Matthews, S.B., Waud, J.P., Roberts, A.G., Campbell, A.K. (2005).** Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgraduate Medical Journal*, 81, 167-173.

**Misselwitz, B., Pohl, D., Frühauf, H., Fried, M., Vavricka, S.R., Fox, M. (2013).** Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*, 1(3), 151-159.

<https://doi.org/10.1177/2050640613484463>

**Mulcare, C.A. (2006).** The evolution of the lactase persistence phenotype. London: University of London, The Centre for Genetic Anthropology, The Galton Laboratory, Department of Biology, PhD Thesis.

**Mulcare, C.A., Weale, M.E., Jones, A.L., Connell, B., Zemitlyn, D., Tarekegn, A., Swallow, D.M., Bradman, N., Thomas M.G. (2004).** The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *American Journal of Human Genetics*, 74(6), 1102-1110.

<https://doi.org/10.1086/421050>

**Silanikove, N., Leitner, G., Merin, U. (2015).** The interrelationships between lactose intolerance and the modern dairy industry: global perspectives in evolutionary and historical backgrounds. *Nutrients*, 7, 7312-7331.

<https://doi.org/10.3390/nu7095340>

**Swagerty, D.L., Walling, A.D., Klein, R.M. (2002).** Lactose intolerance. *American Family Physician*, 65(9), 1845-1850.

**Szilagyi, A. (2015).** Adaptation to lactose in lactase non persistent people: effects on intolerance and the relationship between dairy food consumption and evaluation of diseases. *Nutrients*, 7, 6751-6779.

<https://doi.org/10.3390/nu7085309>

**Tishkoff, S.A., Reed, F.A., Ranciaro, A., Voight, B.F., Babbitt, C.C., Silveanu, J.S., Powell, K., Mortensen, H.M., Hirbo, J.B., Osman, M., Ibrahim, M., Omar, S.A., Lema, G., Nyambo, T.M., Ghorri, J., Bumpstead, S., Pritchard, J.K., Wray, G.A., Deloukas, P. (2007).** Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, 39(1), 31-40.

<https://doi.org/10.1038/ng1946>

**Topçu, A., Saldamli, I. (2006).** Proteolytical, chemical, textural and sensorial changes during the ripening of Turkish white cheese made of pasteurized cows' milk. *International Journal of Food Properties*, 9(4), 665-678.

<https://doi.org/10.1080/10942910500542238>

**Ugidos-Rodriguez, S., Matallana-Gonzalez, M.C., Sanchez-Mata, M.C. (2018).** Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food & Function*, 9(8), 4056-4068.

<https://doi.org/10.1039/C8FO00555A>

**Vesa, T.H., Marteau, P., Korpela, R. (2000).** Lactose intolerance. *Journal of the American College of Nutrition*, 19:sup2, 165-175.

<https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718086>

**Yıldırım, D., Özen, H. (2017).** Laktoz intoleransı tıbbi beslenme tedavisi olgu sunumu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 45(3), 294-297.