

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI

**KARIN AĞRISI İLE GİDEN FONKSİYONEL
GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARDA LAKTOZ VE
FRUKTOZ İNTOLERANS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM YÜCE

Samsun, 2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI

**KARIN AĞRISI İLE GİDEN FONKSİYONEL
GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARDA LAKTOZ VE
FRUKTOZ İNTOLERANS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM YÜCE

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYHAN GAZİ KALAYCI

Samsun, 2014

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, her konuda destek olan, mesleki oluşumumda büyük katkıları bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan Gazi Kalaycı ve Doç. Dr. Gönül Çaltepe'ye

Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan Dağdemir'e ve bölümümüz tüm öğretim üyelerine,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Atakan Comba, Dr. Esra Eren ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Gastroenteroloji rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Bektaş, Prof. Dr. Tülay Bakır, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Gören ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Yüksel Bek ve Doç. Dr. Yüksel Terzi'ye,

Kliniğimizin değerli hemşiresi Nevin Kıroğlu'na ve kliniğimizde özveriyle çalışan tüm personel arkadaşlara,

Destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan babam, kardeşim, eşim ve biricik kızım Zeynep'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem Yüce

KISALTMALAR

GIS: Gastrointestinal sistem

İBS: İrritabl bağırsak sendromu

FKA: Fonksiyonel karın ağrısı

FKAS: Fonksiyonel karın ağrısı sendromu

GLUT-2: Glikoz transporter proteini 2

GLUT-5: Glikoz transporter proteini 5

HNT: Hidrojen nefes testi

ppm : Part per milyon

H: Hidrojen

HFCS: High Fructose Corn Syrup (Yüksek fruktozlu mısır şurubu)

PPI: Proton pompa inhibitörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

| İÇİNDEKİLER | Sayfa No |
|---|-----------------|
| KISALTMALAR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLolar | iv |
| ŞEKİLLER | vi |
| ÖZET | viii |
| ABSTRACT | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar | 3 |
| 2.1.1.Tanım | 3 |
| 2.1.2. Çocuklarda Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar | 5 |
| 2.1.2.a. Fonksiyonel Dispepsi | 6 |
| 2.1.2.b. İrritabl Bağırsak Sendromu | 7 |
| 2.1.2.c. Abdominal Migren | 8 |
| 2.1.2.d. Fonksiyonel Karın Ağrısı ve Fonksiyonel Karın Ağrısı Sendromu | 8 |
| 2.1.2.e. Fonksiyonel Konstipasyon | 10 |
| 2.1.2.f. Nonretansif Fekal İnkontinans | 10 |
| 2.1.2.g.Aerofaji | 11 |
| 2.1.2.h.Siklik Kusma Sendromu | 12 |
| 2.1.2.1.Adolesan Ruminasyon | 13 |
| 2.2 Laktoz İntolerans | 14 |
| 2.2.1.Tanım | 14 |
| 2.2.2.Laktoz Kaynakları | 16 |
| 2.2.3. Laktoz İntoleransı Türleri | 16 |
| 2.2.3.a. Konjenital Laktaz Eksikliği (Alaktazya) | 16 |
| 2.2.3.b.Yenidoğanda Geçici Laktoz Malabsorbsiyonu | 17 |

| | |
|---|----|
| 2.2.3.c.Erişkin Tip Hipolaktazy (Primer Laktoz Malabsorbsiyonu) | 17 |
| 2.2.3.d.Sekonder Laktaz Eksikliği | 19 |
| 2.2.4.Laktoz İntoleransının Belirtileri | 19 |
| 2.2.5.Laktozİntoleransının Tanı Yöntemleri | 19 |
| 2.2.6.Laktoz İntoleransının Tedavisi | 21 |
| 2.3.Fruktoz İntoleransı | 25 |
| 2.3.1.Tanım | 25 |
| 2.3.2.İnsanlarda Fruktoz Emilimi ve Sindirimi | 27 |
| 2.3.3.Fruktozİntoleransının Belirtileri | 29 |
| 2.3.4.Fruktoz İntoleransının Tanı ve Tedavisi | 30 |
| 2.4.Hidrojen Nefes Testi | 31 |
| 3.HASTALAR VE YÖNTEM | 34 |
| 4.BULGULAR | 40 |
| 5.TARTIŞMA | 51 |
| 6.SONUÇLAR | 62 |
| 7.KAYNAKLAR | 63 |
| 8.EK 1. ROMA III KRİTERLERİ TÜRKÇE SORU FORMU | 80 |

| TABLolar | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Tablo 1. Tekrarlayan karın ağrısında organik nedeni düşündürecek bulgular | 3 |
| Tablo 2. Tekrarlayan karın ağrılarının organik nedenleri | 4 |
| Tablo 3. Çocuklar/ Ergenler için tanımlanan fonksiyonel gastrointestinal Hastalıklar | 5 |
| Tablo 4. Fonksiyonel dispepsi Roma III tanı kriterleri | 7 |
| Tablo 5. İBS Roma III tanı kriterleri | 8 |
| Tablo 6. Abdominal migren Roma III tanı kriterleri | 9 |
| Tablo 7. Fonksiyonel karın ağrısı Roma III tanı kriterleri | 9 |
| Tablo 8. Fonksiyonel karın ağrısı sendromu Roma III tanı kriterleri | 10 |
| Tablo 9. Fonksiyonel konstipasyon Roma III tanı kriterleri | 11 |
| Tablo 10. Nonretansif fekal inkontinans Roma III tanı kriterleri | 11 |
| Tablo 11. Aerofaji Roma III tanı kriterleri | 12 |
| Tablo 12. Siklik kusma sendromu Roma III tanı kriterleri | 13 |
| Tablo 13. Adelosan ruminasyon sendromu Roma III tanı kriterleri | 13 |
| Tablo 14. Çeşitli ürünlerdeki laktoz miktarları | 16 |
| Tablo 15. Laktoz intoleransının tedavi şeması | 24 |
| Tablo 16. GLUT-5 ve GLUT-2 düzeylerini etkileyen faktörler | 28 |
| Tablo 17. Hidrojen nefes testinin klinikte kullanım alanları | 32 |
| Tablo 18. Fruktozdan kısıtlı diyet tedavisinde tüketimine izin verilen ve verilmeyen besinlerin listesi | 38 |
| Tablo 19. Fonksiyonel GIS hastalıklarının dağılımı | 41 |

| | |
|---|----|
| Tablo 20. İki hastalık birlikteliği olanların sayıları | 41 |
| Tablo 21. Hastaların demografik özellikleri | 42 |
| Tablo 22. Fonksiyonel GIS hastalıklarının demografik verileri | 44 |
| Tablo 23. Fonksiyonel GIS hastalıklarının HNT sonuçları | 45 |
| Tablo 24. Laktoz ve fruktoz intoleransı olan ve olmayanların HNT sırasındaki şikayetleri | 48 |
| Tablo 25. Diyet verilen hastaların şikayetlerindeki değişme | 50 |

| ŞEKİLLER | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 1. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların etkileri | 5 |
| Şekil 2. Laktozun yapısı | 14 |
| Şekil 3. Laktozun sentezi | 14 |
| Şekil 4. Karbonhidratların emilimi | 15 |
| Şekil 5. Toplumda saptanan LCT gen polimorfizmleri | 18 |
| Şekil 6. Primer hipolaktazyanın tanısal algoritmi | 21 |
| Şekil 7. Fruktozun yapısı | 25 |
| Şekil 8. Fruktozun emilimi | 27 |
| Şekil 9. Hidrojen nefes testinin ilkesi | 33 |
| Şekil 10. Hastaların yaş dağılımları | 40 |
| Şekil 11. Hidrojen nefes testi sonuçlarının dağılımı | 42 |
| Şekil 12a. Fruktoz intoleransı olanlarda HNT sırasında H düzeyinin zamanla değişimi | 46 |
| Şekil 12b. Laktoz intoleransı olanlarda HNT sırasında H düzeyinin zamanla değişimi | 46 |
| Şekil 13a. Laktoz intoleransı olan ve olmayanlarda HNT sırasında gözlenen şikayetler | 47 |
| Şekil 13b. Fruktoz intoleransı olan ve olmayanlarda HNT sırasında gözlenen şikayetler | 47 |

| | |
|--|----|
| Şekil 14a. Laktoz intoleransı olan hastaların diyet öncesi ve sonrasındaki şikayetleri | 49 |
| Şekil 14b. Fruktoz intoleransı olan hastaların diyet öncesi ve sonrasındaki şikayetleri | 49 |

KARIN AĞRISIYLA GİDEN FONKSİYONEL GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARDA LAKTOZ VE FRUKTOZ İNTOLERANS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Özet

Giriş ve AMAÇ: Tekrarlayan karın ağrısı; hastaları fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak etkileyebilen yaşam kalitesini bozan ve sıklıkla hekime başvuru nedeni olabilen bir semptomdur. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ise yapısal ve biyokimyasal bozukluklar ile açıklanamayan, kronik ve tekrarlayıcı gastrointestinal yakınmalardan oluşan heterojen hastalıklar grubudur. Çocuklarda bu hastalıkları tanımlamak için en son 2006 yılında Roma III kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler sadece hastalara tanı koymada değil, bu hastalıkların toplumdaki sıklığını araştırmada da yaygın olarak kullanılmaktadır. Laktoz ve fruktoz malabsorbsiyonunun tekrarlayan karın ağrısı başta olmak üzere ishal, kusma, gaz oluşumu, bulantı, gastroözofageal reflü semptomları gibi çok çeşitli gastrointestinal şikayetlere neden olabileceği bilinmekte olup bu konuyla ilgili çocukluk yaş grubunda çok az çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada organik nedenlerin dışlandığı tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ile laktoz ve fruktoz intolerans sıklığının araştırılması planlandı.

Metod: Çalışmaya Eylül 2010-Mart 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine tekrarlayan karın ağrısı yakınması ile başvuran, etyolojide organik nedenler ile bakteriyel aşırı çoğalmanın dışlandığı 86 hasta alındı. Hastalardan Roma III kriterlerinin tamamını içeren soru formunu doldurmaları istendi ve bu hasta grubuna laktoz ve fruktoz intolerans sıklıklarının saptanması amacıyla hidrojen nefes testi yapıldı. Malabsorbsiyon saptanan hastalara gerekli diyet düzenlemeleri verildi. Hastaların klinik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Roma III kriterlerine göre hastaların %51,2'si irritable bağırsak sendromu, %27,9'u fonksiyonel karın ağrısı ve %19,8'i fonksiyonel karın ağrısı sendromu tanımlarını aldılar. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda iki tanı birlikteliği %16,2 oranında bulundu. Hidrojen nefes testi sonucunda hastaların %16,3'ü laktoz %12,8'i

fruktoz intoleransı olarak değerlendirildiler. Diyet tedavisi sonucu takip edilen hastalardan laktoz intoleransı olanların tamamının, fruktoz intoleransı olanların ise %83,3'ünün Şikayetlerinde azalma veya iyileŐme gözlendi.

Sonuç: Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar Roma III kriterlerine göre değerlendirildiğinde en sık irritabl bağırsak sendromu saptandı. Tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda etyolojide laktoz ve fruktoz intoleransı da dŐnlmelidir.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, Roma III kriterleri, Hidrojen nefes testi, Laktoz intoleransı, fruktoz intoleransı.

INVESTIGATION OF THE PREVALENCE OF LACTOSE AND FRUCTOSE INTOLERANCE IN FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISEASES ACCOMPANIED WITH ABDOMINAL PAIN

Abstract

Purpose: Recurrent abdominal pain is a symptom that can affect patients physically, psychologically and socially, that impairs quality of life and involves frequent visits to physicians. Functional gastrointestinal diseases are a heterogeneous disease group that cannot be explained in terms of structural or biochemical disorders and that involve chronic and recurrent gastrointestinal complaints. The Rome III criteria for diagnosing these diseases in children were published in 2006. These criteria are not only used in diagnosis, but are also widely employed in investigating the prevalence of these diseases in society. Lactose and fructose malabsorption is known to be able to cause various gastrointestinal complaints, such as recurrent abdominal pain in particular, diarrhea, vomiting, gas, nausea and gastroesophageal reflux, and few studies on the subject have been performed in the pediatric age group.

The purpose of this study was to investigate functional gastrointestinal diseases and the prevalence of lactose and fructose intolerance in children with recurrent abdominal pain in which organic causes were excluded.

Method: Eighty-six patients presenting with recurrent abdominal pain to the Ondokuz Mayıs University Health Practice and Research Center Pediatric Gastroenterology Clinic between September 2010 and March 2012, and with organic causes and excessive bacterial growth excluded from the etiology, were included in the study. Patients were asked to complete a form including all the Rome III criteria, and the hydrogen breath test was performed in order to determine the prevalence of lactose and fructose intolerance in this patient group. Patients identified as having malabsorption were given the requisite dietary arrangements. Patients' clinical characteristics were recorded.

Results: On the basis of Rome III criteria, 51.2% of patients were diagnosed with irritable bowel syndrome, 27.9% with functional abdominal pain and 19.8% with functional abdominal pain syndrome. Overlapping functional gastrointestinal diseases

were diagnosed in 16,2% of patients. Based on the hydrogen breath test, 16,3% of patients were assessed as having lactose intolerance and 12,8% fructose intolerance. Following diet therapy, complete resolution or decrease was observed in all cases of lactose intolerance and 83,3% of fructose intolerance.

Conclusion: When functional gastrointestinal diseases are assessed according to Rome III criteria, irritable bowel syndrome is most commonly identified. Lactose and fructose intolerance should also be considered in the etiology in children with recurrent abdominal pain.

Key words: Functional gastrointestinal diseases, Rome III criteria, Hydrogen breath test, lactose intolerance, fructose intolerance.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tekrarlayan karın ağrısı; hastaları fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak etkileyebilen yaşam kalitesini bozan ve sıklıkla hekime başvuru nedeni olabilen bir semptomdur. Okul çağı çocuklarının %13-38'ini etkilemektedir (1,2). Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, yapısal ve biyokimyasal bozukluklar ile açıklanamayan, kronik ve tekrarlayıcı gastrointestinal yakınmalardan oluşan heterojen hastalıklar grubudur (3). Bugüne kadar, bu grup hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılmasında çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı Roma kriterleri olmuştur. Bu hastalıkların tanısı organik nedenlerin dışlanması ve bu kriterlerin sorgulanması ile konulmaktadır. Roma kriterleri daha pratik, güvenli ve kullanılabilir hale getirilmek için zamanla modifiye edilmiştir. Çocuklarda bu hastalıkları tanımlamak için en son 2006 yılında Roma III kriterleri yayınlanmıştır (4-6). Bu kriterler sadece hastalara tanı koymada değil, bu hastalıkların toplumdaki sıklığını araştırmada da yaygın olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda özellikle erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalarda laktoz ve fruktoz intoleransının tekrarlayan karın ağrısı nedeni olabileceği bildirilmiştir (7-14). Meyve şekeri olarak bilinen fruktoz son yıllarda diyetlerin batılılaşması ile beraber gıda sanayinin en çok kullandığı tatlandırıcı haline gelmiştir. Fruktozun emilimi daha çok apikal membranda bulunan GLUT-5 taşıyıcı proteini ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla olur. Ancak bu taşıyıcı proteinin kapasitesinin sınırlı olması fruktoz emiliminin de sınırlı olmasına yol açar (7,15-16). Laktoz ise temel olarak süt içinde bulunan disakkarit türevi bir şeker olup ince bağırsak yüzeyinde bulunan laktaz enzimi vasıtasıyla glikoz ve galaktoza ayrılır. Laktaz enziminin seviyesi doğum sırasında en yüksek iken iki yaşından itibaren azalmaya başlar. Öte yandan akut gastroenterit, giardiyazis, Crohn ve Çölyak hastalığı gibi bazı durumlarda da bağırsak mukozasının normal yapısı bozularak sekonder laktaz eksikliği gelişebilir (17-19). Laktoz ve fruktoz intoleransının ishal, distansiyon, karın ağrısı, gaz oluşumu, bulantı, kusma, gastroözafagial reflü semptomları ve depresyon ile letarjiye neden olabileceği gösterilmiştir (20-21). Dolayısıyla karbonhidrat intoleransı geniş bir klinik çerçevede karşımıza çıkabilmektedir (22-24). Bu konuyla ilgili çocukluk yaş grubunda çok az çalışma bulunmaktadır. Nefesteki hidrojen miktarının ölçümü ile karbonhidrat emilim bozukluğunu değerlendirmek mümkündür (25).

Çalışmamızda organik nedenlerin dışlandığı tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların sıklığı ile bu hastalardaki laktoz ve fruktoz intolerans sıklığının araştırılması planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

2.1.1.Tanım

Tekrarlayan karın ağrısı çocukluk çağında sık rastlanan bir semptom olup okul çağı çocuklarının %13-38'ini etkilemektedir (1,2). Apley tarafından 1958'de, en az üç ay süreyle, günlük aktiviteyi etkileyecek şiddette üç veya daha fazla karın ağrısı atağı olarak tanımlanmış, en sık 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (26). Tekrarlayan karın ağrısına yol açan organik nedenler daha önceleri çocukların %8'inde saptanabilirken yeni araştırma olanakları ile bu oran %30'a kadar yükselmiştir. Bu organik nedenler ve bunları düşündürecek bulgular Tablo1 ve Tablo2'de özetlenmiştir. Bununla birlikte halen bu hastaların büyük bir kısmında karın ağrısının nedeni gösterilememekte ve bu hastalar fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısıyla takip edilmektedir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, yapısal ve biyokimyasal bozukluklarla açıklanamayan, kronik veya tekrarlayıcı bazı gastrointestinal yakınmalardan oluşan heterojen hastalıklar grubudur (3,27-28). Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların patogenezi kesin olarak bilinmese de santral ve enterik sistemi bağlayan beyin-gastrointestinal sistem aksında oluşan değişiklikler ve enterik sinir sisteminin ağrı reseptörlerindeki aşırı duyarlılık (visseral hipersensitivite) suçlanmaktadır.

Tablo 1. Tekrarlayan karın ağrısında organik nedeni düşündürecek bulgular (28)

| | |
|---|----------------------------------|
| Uykudan uyandıran ağrı | Büyüme geriliği |
| Sebat eden sağ üst/alt kadranda ağrısı | Gecikmiş puberte |
| Devam eden kusma öyküsü | Ailede gastrointestinal hastalık |
| Disfaji | Perirektal hastalık |
| Hematemez | Eritema nodozum |
| Kanlı dışkılama | Dışkılama ve yeme değişiklikleri |
| Sebebi bilinmeyen ateş | Kilo kaybı |
| Kronik ishal | Artrit |
| Anormal fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali, kitle) | |
| İşeme bozuklukları | |
| Kızlarda üreme sistem bozuklukları (dismonera, amonera) | |
| Menstural değişiklikler (dismonera, amonera) | |

Tablo 2. Tekrarlayan karın ağrılarının organik nedenleri

| A. İnterabdominal nedenler | B. Ekstraabdominal Nedenler |
|--|-----------------------------|
| 1. Gastrointestinal | Hiperlipidemi |
| Malrotasyon ve duplikasyon | Diyabetes mellitus |
| Hiatal ve inguinal herniler | Hiperparatroidi |
| Volvulus, invajinasyon | Ailevi akdeniz ateşi |
| Süperior mezenterik arter sendromu | Porfiri |
| Kronik kabızlık | Orak Hücreli anemi |
| Hirshprung hastalığı | Yersinia enfeksiyonu |
| Gastrit ve peptik ülser | Akut romatizmal ateş |
| H. Pylori gastriti | Kurşun zehirlenmesi |
| Enfeksiyon | |
| Crohn Hastalığı | |
| Ülseratif kolit | |
| Çölyak hastalığı | |
| Kronik pankreatit | |
| Kistik fibrozis | |
| İntestinal lenfoma | |
| Henoch-Scholein purpurası | |
| Kolojen vasküler hastalıklar | |
| Anjiyonörotik ödem | |
| Gastroözafagial reflü, özafajit | |
| Hepatobilier hastalıklar | |
| Neoplastik hastalıklar | |
| 2.Renal | |
| Pyelonefrit | |
| Hidronefroz | |
| Taş, üreteropelvik obstriksiyon | |
| 3.Diğer | |
| Over ve uterus kisti ve torsiyonu | |
| Endometriozis, pelvisin inflamatuvar hastalığı | |
| Dismonera | |

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların Amerika'da sıklığının %70 olduğu bildirilmiştir. Günlük yaşamı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle beraber, tanı için gereksiz pek çok tetkik yapılabilmekte olup maliyeti yüksektir (29). Ayrıca hastalara

gereksiz cerrahi girişimler uygulanabilmekte, tedaviye dirençli olmaları nedeniyle de psikiyatrik rahatsızlıklara da yol açabilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların etkileri (29)

2.1.2.Çocuklarda Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

Çocuklarda fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları tanımlamak için iki ayrı komisyon tarafından çalışılmış, 2006 yılında yenidoğanlar/süt çocukları ve çocuklar/ergenler olmak üzere iki ayrı grupta Roma III kriterleri yayınlanmıştır (4-6). Çocuklar/ergenler grubu 4-18 yaş aralığını kapsamaktadır. Bu gruptaki fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar Tablo 3’de gösterilmiştir.

Roma III kriterleri dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Ülkemizde 300 çocuktan oluşan hasta grubuyla yapılan bir çalışmada Roma III kriterlerinin Türkçe’ye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Bulgular ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğunu destekler nitelikte sonuçlanmıştır (30).

Tablo 3. Çocuklar/ Ergenler için tanımlanan fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar (5)

- 1- Karın ağrısı
 - a. Fonksiyonel dispepsi
 - b. İrritabl bağırsak sendromu
 - c. Abdominal migren
 - d. Çocukluk çağı fonksiyonel karın ağrısı
 - e. Çocukluk çağı fonksiyonel karın ağrısı sendromu

- 2- Konstipasyon ve İnkontinans
 - a. Fonksiyonel konstipasyon
 - b. Nonretansif fekal inkontinans
- 3- Kusma ve Aerofaji
 - a. Adolesan ruminasyon sendromu
 - b. Siklik kusma sendromu
 - c. Arerofaji

2.1.2.a. Fonksiyonel dispepsi

Fonksiyonel dispepsi üst abdominal bölgede persistan veya tekrarlayan ağrı yada rahatsızlık hissidir (5). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sıklığı %5-16 arasında değişmektedir (31). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber dismotilitenin önemli olabileceği bildirilmiştir. Fonksiyonel dispepsi nedeniyle izlenen erişkinlerde yemek sonrası görülen bulantının anormal antral kontraktilite nedeniyle olduğu, adolesanlarda ise beslenme sonrasında gastrik boşalmanın geciktiği ve gastrik volümün azaldığı gösterilmiştir (32,33). Fonksiyonel dispepsi akut bir inflamatuvar olay yada viral enfeksiyon sonrasında gelişebilir (34). Semptomların açığa çıkmasında psikolojik faktörler de önemli olabilmektedir. Fonksiyonel dispepsi hastalarında anksiyete ve stres peptik ülser hastalarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur (35). Tanı için spesifik bir test olmamakla beraber öykü ve fizik muayene önemlidir. Fonksiyonel dispepsi Roma III tanı kriterleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tedavide nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan ve kafein ile hazır gıdalar gibi şikayetlerin artmasına neden olabilecek besinlerin tüketilmemesi tavsiye edilir. Ayrıca motiliteyi etkileyen bazı ilaçlar özellikle erişkinlerde kullanılmıştır. Eritromisin antral motiliteyi arttırmak için kullanılmış ancak erişkinlerde yemek sonrası semptomlarda etkisiz olduğu bildirilmiştir (36). Dopamin agonisti olan ve antikolinesteraz etkisi bulunan İtopride'in erişkinlerde fonksiyonel dispepsi semptomlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (37). Yine erişkinlerde antiasit tedavi faydalı bulunmuştur (5). Çocuklarda ise daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 4. Fonksiyonel dispepsi Roma III tanı kriterleri

| |
|---|
| Aşağıdakilerin tümünü içermeli, |
| 1- Üst abdominal bölgede (umblikus üzerinde) persistan veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık hissi |
| 2- Defekasyon, dışkı sıklığı veya kıvamıyla ilgisiz |
| 3- Semptomları açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik hastalık olmaması |
| • Kriterlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması |

2.1.2.b. İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) Roma kriterlerine göre bağırsak alışkanlıklarının eşlik ettiği karın ağrısı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanmıştır (38). Ağrı ile beraber bağırsak hareketleri değişebilir veya defekasyon ile rahatlama gözlenebilir (Tablo 5). Kuzey Amerika'daki sıklığının %3-20 arasında olduğu bildirilmiştir (39). İBS'li anne çocuklarında ve tek yumurta ikizlerinde daha sık gözlenmesi genetik yatkınlığın olduğunu destekler (40). Etiyolojide İBS hastalarında beyin bağırsak aksındaki anormallik sonucu geliştiği düşünülen visseral hiperaljezinin etkili olduğu bildirilmiştir. Fizyolojik uyarı (diyet, bağırsak florası ve hormonal nedenler), enflamasyon, bağırsak motilitesinde değişme, intestinal travma, alerji ve psikolojik stresin visseral hiperaljeziyi etkilediği düşünülmektedir (38). Erişkinlerde İBS bakteriyel, parazitik veya viral enfeksiyon sonrası gelişebilmektedir. Enfeksiyon düzelmesine rağmen İBS semptomları yıllarca devam edebilir (41). Diğer önemli bir nokta ise psikolojik strestir. Enfeksiyon sonrası İBS gelişen hastaların daha stresli ve anksiyeteli oldukları gözlenmiştir (5).

Tedavide amaç visseral hiperaljezi ve bakteriyel aşırı çoğalmayı azaltmaktır (38). Rifaximinin erişkinlerde İBS semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (42). Çocuklarda ise nane yağı kas gevşetici ve antimikrobiyal özeliği nedeniyle etkili olabilmektedir (43). Probiyotikler de kullanılabilir (38). Erişkinlerde trisiklikantidepresanlar (TSA) kullanılabilirken çocuklardaki çalışmalar yeterli değildir (44). Diyete lif eklenmesi de çocuklarda yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur (45).

Tablo 5. İBS Roma III tanı kriterleri

| |
|--|
| <p>Aşağıdakilerin hepsini içermelidir:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Karında rahatsızlık (ağrı olarak tanımlanmayan rahatsızlık hissi) veya ağrı olması ve bu durumda aşağıdakilerden en az ikisinin bu sürenin en az % 25'ine eşlik etmesi:<ol style="list-style-type: none">a. Bu rahatsızlık veya ağrı hissinin dışkılama ile geçmesib. Bu rahatsızlığın dışkılama sıklığında değişiklikle beraber başlamasıc. Bu rahatsızlığın dışkı görünümünde (kıvamında) değişiklikle beraber başlaması2- Hastada görülen belirtileri açıklayabilecek enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik hastalık bulunmaması <p>• Kriterlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması</p> |
|--|

2.1.2.c. Abdominal Migren

Abdominal migren, siklik kusma ve migren tipi baş ağrısının bir hastalığın farklı süreçleri olduğuna ve aynı patofizyolojik nedenleri paylaştığına inanılmaktadır (46). Bu hastalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksda anormallik ve otonomik disfonksiyon tanımlanmıştır. Abdominal migren sıklığının %1-4 olduğu ve kızlarda daha sık (3/2) gözlemlendiği bildirilmiştir (47).10-12 yaş arasında pik yaparken ortalama 7 yaş civarında başlamaktadır (5). Tanı için ürolojik ve gastrointestinal sistemin obstrüktif hastalıkları, safra yolları hastalıkları, pankreatit, ailevi Akdeniz ateşi, porfiriya gibi metabolik hastalıklar ekarte edilmelidir. Migren tipi başağrısı proflaksisine yanıt vermesi de tanıda yardımcıdır. Abdominal migren Roma III tanı kriterleri Tablo 6'da özetlenmiştir (5). Tedavide kafein, nitrit ve amin içeren gıdaların tüketilmemesi, uyku düzeninde değişiklik ve parlak ışıktan kaçınılması önerilir. Ataklar sıklaşırsa pizotifen, propranolol, siproheptadin veya sumatriptan kullanılabilmele beraber çocuklarda pizotifen etkisi ile ilgili çalışmalar yeterli değildir (48,49).

2.1.2.d. Fonksiyonel Karın Ağrısı ve Fonksiyonel Karın Ağrısı Sendromu

Fonksiyonel karın ağrısı diğer Roma kriterlerini karşılamayan, epizodik veya devamlı karın ağrısı olarak tanımlanırken ağrının en az %25'inde günlük fonksiyon kaybının olması, şikayetlere kol bacak sırt ağrısı, baş ağrısı gibi somatik semptomların da

eklenmesi fonksiyonel karın ağrısı sendromu olarak tanımlanır (Tablo 7 ve Tablo 8) (5). Etiyopatogeneizde proksimal gastrointestinal sistemin visseral hipersensitivitesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu grup hasta ve ailelerinde anksiyete, depresyon, somatizasyon bozukluklarının sık olduğu bildirilmiştir (49,50). Tedavide biyopsikososyal yaklaşım gerekir. Bu çocuklarda davranışsal terapinin etkili olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır (5).

Tablo 6. Abdominal migren Roma III tanı kriterleri

| |
|---|
| Aşağıdakilerin hepsini içermelidir: |
| 1- Bir saat veya daha uzun süren yoğun, akut ağrı döneminin olması |
| 2- Ağrının günlük aktiviteleri engellemesi |
| 3- Ağrı dönemlerinde aşağıdakilerden iki veya daha çok bulgunun olması |
| →İştahsızlık |
| →Bulantı |
| →Kusma |
| →Solukluk |
| →Baş ağrısı |
| →Fotofobi |
| 4- Ağrı dönemleri arasında semptomsuz dönemlerin olması |
| 5- Metabolik, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde, yapısal veya biyokimyasal hastalığın bulunmaması. |
| • Kriterlerin son bir yıl içinde en az iki kez karşılanması |

Tablo 7. Fonksiyonel karın ağrısı Roma III tanı kriterleri

| |
|---|
| Aşağıdakilerin hepsini içermelidir: |
| 1- Epizodik veya devamlı karın ağrısının olması |
| 2- Karın ağrısını açıklayacak diğer Roma kriterlerinin olmaması |
| 3- Hastada görülen belirtileri açıklayabilecek enflamatuvar, anatomik, metabolik veya bir neoplastik hastalık bulunmaması |
| • Kriterlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması |

Tablo 8. Fonksiyonel karın ağrısı sendromu Roma III tanı kriterleri

Çocukluk çağı fonksiyonel karın ağrısı olması durumunda aşağıdakilerden en az birinin bu sürenin en az % 25'ine eşlik etmesi:

- 1- Bazı günlük aktiviteleri yapamama
- 2- Baş ağrısı, uyuma güçlüğü, kol, bacak yada sırt ağrısı gibi somatik semptomların varlığı
- Kriterlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması

2.1.2.e. Fonksiyonel Konstipasyon

Organik nedenlerin dışlandığı konstipasyon olarak tanımlanır (5). Fonksiyonel konstipasyon Roma III tanı kriterleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Pediatrik popülasyonda sıklığı %0,3-%8 arasındadır (51). %28-50 oranında aile öyküsünün olması ve monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre daha sık görülmesi genetik yatkınlığın olduğunu desteklemektedir (52). Tuvalet eğitiminin başladığı 2-4 yaşlarında ve erkeklerde sıklığı artar (53). Hastaların büyük çoğunluğuna fekal inkontinans eşlik eder.

Öyküde hastalar doğumdan sonra ilk gaita yapma ve şikayetlerinin başlama zamanı, gaitanın özellikleri (sıklığı, miktarı, yoğunluğu) eşlik eden semptomlar (defekasyon sırasında ağrı, karın ağrısı, gitada kan varlığı, inkontinans) gaita tutma alışkanlığı, üriner sistem sorunları ve nörolojik defisit açısından sorgulanmalıdır. Bu çocuklarda üriner sistem sorunları sık görülür. Fizik muayene sırasında fekal kitle bulunabilir. Kuzey Amerika Gastroenteroloji ve Hepatoloji Birliği bu hastalara en az bir kez rektal muayene yapılmasını önermektedir (5). Obezlerde veya rektal muayene yaptırmak istemeyenlerde abdominal radyografi yardımcı olabilir.

Tedavide tuvalet eğitimi, laksatifler ve gaita yumuşatıcı ajanlar verilebilir.

2.1.2.f. Nonretansif Fekal İnkontinans

Fekal inkontinans prevalansı 5-6 yaş grubunda %4,1 iken 11-12 yaş grubunda %1,6 olarak bildirilmiştir (5). Düşük sosyoekonomik ailelerde ve erkeklerde daha sık görülmektedir (54). Öyküde konstipasyon şikayetinin varlığı ve fizik muayenede fekal kitle bulunması tanıdan uzaklaştırır. Fekal inkontinans Roma III tanı kriterleri Tablo 10'da özetlenmiştir. Abdominal radyografi bazen gizli fekal kitleyi gösterebilir. Bu

hasta grubunda davranışsal problemler çok daha sık görülmektedir (55). Tedavide eğitim ve davranışsal terapi önerilmektedir (5). Semptomların düzelmesi için uzun süreli takip gerekebilir.

Tablo 9. Fonksiyonel konstipasyon Roma III tanı kriterleri

| |
|---|
| Dört yaşın üzerinde İBS için yeterli kanıt bulunmayan hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı; |
| 1- Haftada iki veya daha az dışkılama |
| 2- Haftada en az bir kez dışkı tutamama |
| 3- İstemli olarak dışkı tutma hikayesinin varlığı veya bunu gösteren postürün varlığı |
| 4- Ağrılı veya sert gaita yapma hikayesi olması |
| 5- Rektumda büyük dışkı kitlesi varlığı |
| 6- Tuvaleti tıkayabilen büyük dışkı hikayesi varlığı |

Tablo 10. Nonretansif fekal inkontinans Roma III tanı kriterleri

| |
|---|
| Dört yaş üzerinde bir çocukta en az iki ay süre ile aşağıdakilerin hepsini içermelidir: |
| 1- Ayda en az bir kez iç çamaşırında az veya çok gaita içeren lekelenmesinin olması |
| 2- Fonksiyonel kabızlık kriterlerinin olmaması |
| 3- Dışkı tutma delili olmaması |
| 4- Hastanın semptomlarını açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir bozukluk olmaması |

2.1.2.g. Aerofaji

Aerofaji mental retarde hastalarda %8,8 oranında görülürken Roma II kriterlerine göre 4-18 yaş arasındaki sıklığı %1,3 olarak bildirilmiştir (55,56). Aile yada çocuk tarafından fark edilmeyebilir. Anksiyete sonucu gelişebileceği bildirilmiştir (5). Hastalardaki abdominal distansiyon uykudayken azalır. Aerofaji Roma III tanı kriterleri Tablo 11’de özetlenmiştir. Tedavide yemek süresinin uzatılması, sakız çiğnemenin kaçınma ve anksiyete bozukluklarının tedavisi faydalı olabilir (55).

Tablo 11. Aerofaji Roma III Tanı Kriterleri

| |
|--|
| Aşağıdakilerden en az iki tanesini içermelidir: 1- Hava yutma 2- Abdominal distansiyon 3- Tekrarlayan geğirme yada gaz çıkarma Tanıdan önceki 2 ay boyunca bu belirtilerin haftada en az bir kez varlığı |
|--|

2.1.2.h. Siklik Kusma Sendromu

Siklik kusmanın sıklığı %1-3 oranında olup 2-7 yaşlar arasında artmaktadır (58,59). Siklik kusmanın nedeni tam bilinmemekle beraber bu hastalarda maternal migren baş ağrısı sıklığında artış olması mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonunun etkili olabileceğini düşündürmektedir (60). Abdominal migren (%11) ve İBS (%62) ile birlikteliği bildirilmiştir (61,62). Siklik kusma pek çok hastalıkla benzer semptomlara sahip olması nedeniyle hastalara tanı için fazla sayıda tetkik yapılabilmektedir. İntrakranial tümör, vestibulit, obstrüktif üropati, gastrointestinal obstrüksiyon, rekürren pankreatit, metabolik ve endokrin hastalıklar ve famiyal disotonomi bunlar arasındadır (38). Dolayısıyla erken tanı çocuk ve aile için önemlidir. Siklik kusma sendromunun Roma III tanı kriterleri Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tedavide kullanılan trisiklik antidepresanlar (TSA), siproheptadin, fenobarbital ve propranolol kemoreseptör trigger zonun duyarlılığını dolayısıyla kusma ataklarını azaltır (63,64). Kusma başladığında antiasit tedavi koruyucu olmakla beraber semptomları azaltmaz. Lorezepam ve diğer anksiyolitik ilaçlar kullanılabilir (38). Bazen mayi tedavisi gerekebilmektedir. İntravenöz yolla verilen ondansetron, granisetron, difenhidramin ve klorpromazinin de faydalı olabilmektedir (65).

Tablo 12. Siklik kusma Roma III Tanı Kriterleri

| |
|---|
| Aşağıdakilerin hepsini içermelidir: |
| 1- Son bir yıl içinde en az 2 ay süre ile devam eden ve en az 3 kez tekrarlayan kusma atağının olması |
| 2- Bulantı hissinin olması |
| 3- Kusma atakları arasında sağlıklı olması |

2.1.2.1. Adolosan Ruminasyon Sendromu

Adolosan ruminasyon sendromu yemekten dakikalar sonra eforsuz regürjitasyon ve tekrar çiğneme ile karakterizedir. Bu davranış genelde bir saat içinde sonlanırken akşam saatlerinde gözlenmez (Tablo 13) (5). Tanı için gastroözofageal reflü, akalazyza, gastroparezi, bulumia nevroza, obstriktif anatomik bozukluklar ekarte edilmelidir. Bu hastalara yeme bozukluğu eşlik edebilirken hastaların 1/3'de anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif hastalık bildirilmiştir (66). Tanıda monometrik incelemeler faydalıdır (5,66). Tedavide multidisipliner yaklaşım gerekirken davranışsal tedavi önemlidir. TSA'lar bazı vakalarda kullanılmıştır. Ciddi kilo kaybı olanlarda ise postpilorik beslenme (nazojejunal veya gastrojejunal beslenme) önerilebilir (67).

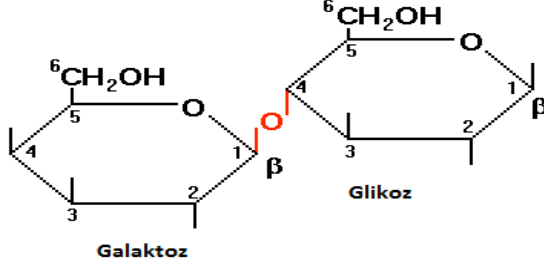
Tablo 13. Adolosan ruminasyon sendromu Roma III tanı kriterleri

| |
|---|
| Aşağıdakilerin hepsini içermelidir: |
| 1- Ağrısız regürjitasyonun |
| a. Yemekten sonraki ilk saat içinde olması |
| b. Uyurken olmaması |
| c. Standart gastroözofageal reflü tedavisine yanıt vermemesi |
| 2- Regürjitasyona bulantı, öğürme ve kusmanın eşlik etmemesi |
| 3- Hastanın semptomlarını açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir bozukluk olmaması |
| • Kriterlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması |

2.2.Laktoz İntoleransı

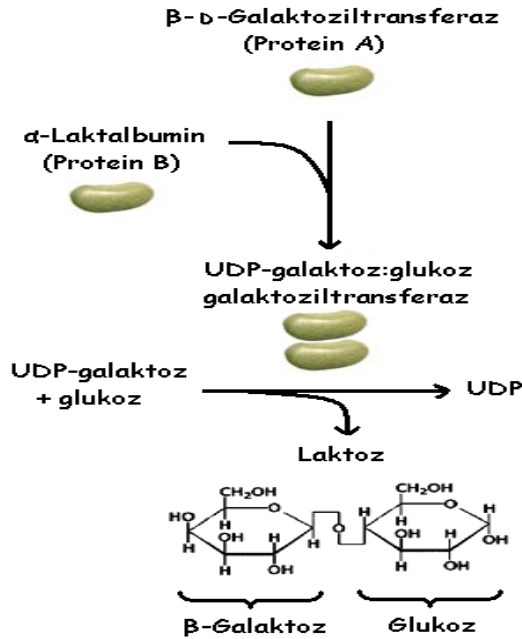
2.2.1.Tanım

Laktoz süt şekeri olarak da adlandırılmaktadır. 1 molekül D-glukoz ile 1 molekül D galaktozun β -1,4 glikozidik bağıyla bağlanması sonucu laktoz oluşur (Şekil 2).



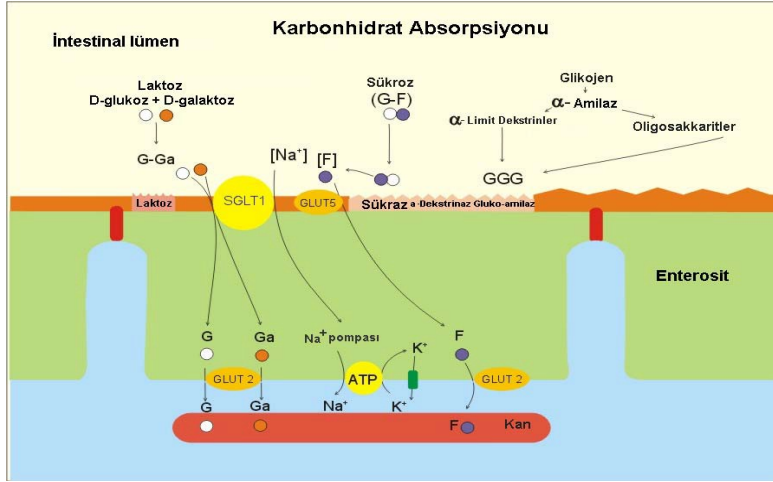
Şekil 2. Laktozun yapısı

Laktoz, endoplazmik retikulumda, laktoz sentaz (UDP-galaktoz: glukoz galaktoziltransferaz) adı verilen bir enzim tarafından sentezlenir. Şekil 3'de görüldüğü gibi bu enzim, UDP-galaktozdan galaktozu alarak glukozu aktarır ve bu sırada UDP salınır.



Şekil 3. Laktoz sentezi

Karbonhidratların sindirimi sonucu ortaya çıkan glukoz ve galaktoz aynı sodyum-bağımlı kotransporter ile taşınır (Şekil 4). Fruktoz taşınması ise daha yavaştır ve sodyuma bağımlı olmayan bir transporter ile gerçekleştirilir.



Şekil 4. Karbonhidratların Emilimi

Besinlerle alınan laktoz aside dayanıklı olduğundan midede hidrolize uğramadan ince bağırsaklara gelir. Normalde laktoz ince bağırsaklarda mukozadaki epitel hücrelerinin fırçamsı kenarında bulunan laktaz enzimi (β -galaktosidaz) ile glukoz ve galaktoza parçalanır. Oluşan bu monosakkaritler absorbe edilir (68). Laktoz intoleransı, laktoz malabsorbsiyonu ve laktaz eksikliği (hipolaktazy) birbirlerinin yerine kullanılmasına rağmen farklı anlamları vardır. Laktaz eksikliği, laktaz enziminin ince bağırsak fırçamsı kenarında normal infant düzeyinden düşük olmasıdır. Laktoz malabsorbsiyonu, laktozun ince bağırsaktan yeterli emilememesidir. Tanısı genetik olarak konulan bu durum genelde laktaz enziminin yetersiz olmasından kaynaklanır. Laktaz eksikliği ile laktoz malabsorbsiyonun toplumdaki prevalansları aynıdır. Laktoz malabsorbsiyonu semptomatik olursa buna laktoz intoleransı denir. Orta derecedeki laktoz malabsorbsiyonu semptoma neden olmadan tolere edilebilir. Laktoz malabsorbsiyonu laktoz intoleransı olmasını gerektirmez (18,19). Dolayısıyla laktoz intoleransı farklı şiddette oluşabilmektedir. Bazı kişiler sütün az miktarlarını tolere edebilirken, bazıları sadece yoğurt ve peyniri tolere edebilmekte, bazıları ise hiç bir süt ürününü tüketememektedir.

2.2.2. Laktoz Kaynakları

Başlıca laktoz kaynağı süttür. İnek sütü %4-5 oranında laktoz içerir. Süt ve süttten üretilen besinler dışında bazı hazır gıda ürünlerinde de düşük oranlarda laktoz bulunabilmektedir. Örneğin; ekmek ve diğer fırın ürünleri, işlenmiş kahvaltılık tahıllar, çorba ve kahvaltılık içecekler, margarin, tereyağı, salata sosları, şekerlemeler ve diğer çerezler, kahve kremaları ve diğer krema çeşitleri bisküvi, çikolata ve kek karışımları vb.

Laktoz intoleransının şiddetinde besinlerle alınan laktoz miktarı önemlidir. Çeşitli besinlerdeki laktoz miktarları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Çeşitli ürünlerdeki laktoz miktarları (18)

| Ürün | Laktoz Miktarı |
|-----------------------|------------------------|
| Süt | 12 gr / 250 ml |
| Yoğurt | 5,3 gr / 175 ml |
| Dondurma | 3,7 gr/ 0,5 kup |
| Sert Peynir | 0,01-0,9 gr/ 30 ml |
| Tereyağı | İhmal edilebilir |
| İlaçta yardımcı madde | 0,02-0,075 gr / tablet |

Yoğurt bu ürünler arasında farklı bir yere sahiptir. Yoğurtta bulunan *S. thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus*’ta laktoz sindirimini düzelten laktaz enzimi vardır. Ayrıca fermente süt ürünleri süte göre daha koyu olduğundan gastrointestinal sistemden geçiş zamanı daha uzundur; bu da daha iyi sindirilmesine olanak verir. Probiyotikli ürünler ise ince bağırsaktaki laktoz sindirimini artırmada yoğurt kültürüne göre daha az etkili olmakla birlikte, laktozun sindirilememesinden ya da diğer sebeplerden dolayı oluşan klinik semptomların hafiflemesine yardımcı olmaktadır (69).

2.2.3. Laktoz İntoleransının Türleri

2.2.3.a. Konjenital Laktaz Eksikliği (Alaktazya)

Konjenital laktaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılan, nadir bir bozukluktur. Finlandiya’da 1966’dan itibaren 35 aileden toplam 42 vaka bildirilmiş olup tahmini

insidans 1:60.000'dir. Jejunal biyopside intestinal laktaz aktivitesi ya hiç yoktur ya da erişkin tip hipolaktazide görülenden belirgin olarak daha düşük düzeydedir (0-10 U/g protein). Enzim eksikliği, genellikle izole olup intestinal dokunun yapısı normaldir. Doğumdan sonra anne sütü yada laktoz içeren formulalarla beslenen bebeklerde şiddetli sulu ve asidik diyare, ciddi kilo kaybı ve asidoz gelişir (70). Redükthan madde testi genellikle pozitifdir. İnce bağırsak biyopsisinde, hem mukozal hasarın olmadığı gösterilebilir hem de disakkaridaz seviyelerine bakılabilir. Ancak jejunal mukozada histolojik anormalliklerin olmaması ve laktaz aktivitesinde eksikliğin görülmesi konjenital laktaz eksikliği tanısını kesin olarak koydurmaz; çünkü akut ince bağırsak hastalığı sonrası 6 aylık bir periyotta laktaz aktivitesindeki eksiklik devam edebilmektedir. Yeni doğanların dışkılarında redükthan madde varlığı sütle veya mama ile beslenenlerde normalde de görülebilir ve prematürelere daha şiddetli ve uzamış olma eğilimindedir. Erken tanı önemlidir. Tanı konulamayan bebekler dehidratasyon ve elektrolit kaybı nedeniyle kaybedilebilir. Tedavide laktoz diyetten çıkarılır veya laktaz içeren preparatlar verilir (59).

2.2.3.b. Yenidoğanlardaki Geçici Laktoz Malabsorbsiyonu

Özellikle gebeliğin 34. haftasına kadar immatür gastrointestinal sistemde enzimlerin düzeyi yetersizdir (71). Dolayısıyla bu dönemde geçici bir laktoz malabsorbsiyonu vardır. Emilmemiş laktoz bebeklerde gaita pH'ını düşürerek protheus, krepsella ve E.coli gibi patojen bakterileri azaltıp, bifidobasil ve Lactobacillus florasının baskın olmasında rol oynamaktadır (59). Bu durum yaklaşık 2-3 hafta sürdükten sonra düzeler.

2.2.3.c. Erişkin Tip Hipolaktazya (Primer Laktoz Malabsorbsiyonu)

Erişkin tip hipolaktazya sık görülen enzim eksikliğidir. Dünya nüfusunun yaklaşık %75'den fazlasında mevcuttur. Erişkin tip hipolaktazyanın görülme sıklığı, laktazın ekspresyonu genetik olarak belirlendiğinden dolayı, populasyonlar arasında farklılık gösterir. Laktoz intoleransı, özellikle Afrika ve Asya'da sık görülen bir rahatsızlıktır. Kuzey Avrupa'da (<%5) Güney Avrupa (%70-80) ve Asya ile (neredeyse %100) kıyaslanınca prevalansı düşüktür (19). Türkiye'de prevalansı kesin bilinmemekle birlikte %70 civarında olduğu tahmin edilmektedir (72).

Primer erişkin tip hipolaktazyalı kişilerin, bebeklik çağlarında herhangi bir beslenme problemlerinin olmadığı görülmüştür. Emzirme döneminde bulunan bebeklerin ince bağırsak epitelindeki fırçamsı kenarda yeteri kadar laktaz enzim aktivitesi vardır ve laktoz kolaylıkla glukoz ve galaktoza parçalanır. Bebek süten kesildikten sonra bu enzim aktivitesi bazı toplumlarda süratle düşer. Çocukluk çağında enzim düzeyi doğumdakine göre %10-15 oranında azalmaktadır. Perinatal periyotta maksimum düzeyde olan laktaz aktivitesi adult dönemde azalırsa laktaz nonpersistence, enzim düzeyi korunursa laktaz persistence olarak adlandırılır (73) . Bu azalma genetik olarak progamlanmış olup geri dönüşümsüzdür (74). Kruse ve arkadaşları LCT geninin 2. kromozomda kodlandığını göstermiş olup 1973’de Shai ve arkadaşları otozomal resesif tek gen ile kontrol edildiğini göstermişlerdir (75,76). Çalışmalar sonucunda toplumlarda LCT geninde farklı polimorfizmler bulunmuştur (Şekil 5) (73).



Şekil 5. Toplumlarda saptanan LCT gen polimorfizmleri

● LCT-13910C>T, ● LCT-22018G>A/-13910CC, ● LCT-13915T>G, ● LCT-14010G>C, ● LCT-13907C>G

Erişkin tip laktaz eksikliğinde laktaz enzim aktivitesi azalmış olmakla birlikte, bu bireylerin çoğunda laktoz sindirimi kısmen de olsa gerçekleşmektedir. Laktaz enzim eksikliğinde, ince bağırsakta laktoz birikerek osmotik yük ve gaz oluşumuna neden olur. Laktoz ayrıca, kalın bağırsakta bulunan bakteriler tarafından fermantasyona uğrayarak kısa zincirli yağ asitleri, laktik asit gibi asitler, CO₂, H₂, metan gibi gazlar oluşur. Bakteriyel fermantasyon sonucu oluşan başlıca kısa zincirli yağ asitleri asetat, propiyonat ve bütirattır. Bunlar, tüm kısa zincirli yağ asitlerinin %80’inden fazlasını

oluşturur. Disakkarit sindirimi ve emilimindeki bozukluğun şiddetli olduğu durumlarda, absorbe edilebilecek olandan daha fazla kısa zincirli yağ asidi oluşur ve bunlar dışkı ile kaybedileceğinden dolayı gaita pH'sı düşer. Diyetin düzenlenmesi tedavinin temelini oluşturur (19,72,77).

2.2.3.d. Sekonder Laktoz İntoleransı

Çocuklarda sekonder laktoz intoleransının en sık görülen nedeni, diyareyle birlikte görülen gastrointestinal enfeksiyonlardır. Sekonder laktoz intoleransına bağırsakta yapılan cerrahi işlemler, gastrektomi ve bağırsak epitelinde meydana gelen iltihabi rahatsızlıklar da sebep olmaktadır. Ayrıca Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, immun enteropatiler, kemoterapi ve bazı kanser türleri, malnütrisyon da neden olabilmektedir. Sekonder laktoz intoleransı geçicidir. Bağırsak villus yapıları düzeldiğinde β -galaktozidaz aktivitesi tekrar geri kazanılmaktadır (59).

2.2.4. Laktoz İntoleransının Belirtileri:

Genel olarak semptomlar; mide bulantısı, karın ağrısı, dolgunluk, şişkinlik, gaz ve ishaldir. Bu semptomlar absorbe olmamış laktoz miktarına bağlıdır ki genelde laktoz alındıktan yarım saat ile iki saat arasında bir süre sonra başlar. Bazen çok az miktarda emilmemiş laktoz bile karın ağrısı olan çocuklarda semptomların başlamasına neden olabilir. Absorbe olmamış laktoz intestinal lümende osmotik yük oluşturarak sıvı ve elektrolit geçişiyle ishale neden olur. İshal genellikle köpüklü çok miktarda ve sulu seyredir. Laktoz malabsorpsiyonu ile ilişkili diyare, çocuklarda (özellikle infantlarda) erişkinlerdekinden daha şiddetli olma eğilimindedir. Bunun sebebi besinlerin intestinal pasajının çocuklarda daha hızlı olmasıdır. Kalın bağırsakta ise bakteriler tarafından fermentasyona uğrayarak kısa zincirli yağ asitleri ve gaz oluşumunu (metan, karbondioksit ve hidrojen) arttırır. Oluşan gazlar intestinal sinir sistemini uyararak distansiyon ve krampa neden olurken kısa zincirli yağ asitleri ise gaita pH'sını asit tarafa kaydırır. Bu spesfik olmamasına rağmen tanıda yardımcıdır (19,59,72,77-80). Özellikle adolesan grupta kusmaya rastlanabilmektedir.

2.2.5. Laktoz İntoleransının Tanı Yöntemleri

Laktoz intoleransında en kesin tanı yöntemi jejunal biyopsi örneğinde laktaz aktivitesinin ölçülmesidir. Bu ölçümde cut-off değer 10 U/gr proteindir (81). Bu yöntem invaziv olduğundan yerini endoskopik duedonal biyopsi örneğinde hızlı laktaz testine

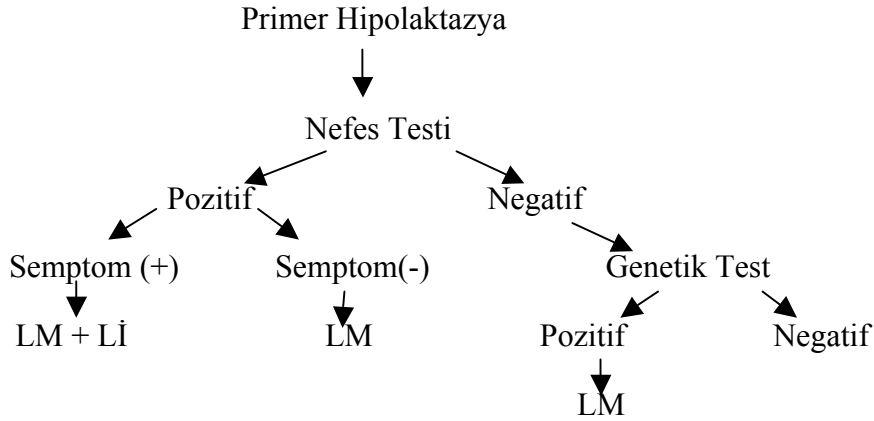
bırakmıştır. Duedonumdaki laktaz aktivitesi jejunuma kıyasla %40 daha düşüktür. Postbulber duedonumdan alınan biyopsi örneğinde yapılan hızlı laktaz testi %100 sensitivite ile % 95 spesifiteye sahiptir (73,82).

İntestinal biyopsi invaziv bir yöntemdir. Başka yöntemlerde kullanılabilir. Oral laktoz verilmesi öncesi ve sonrası kan şekeri ölçümü diğer bir yöntemdir. Ağızdan laktoz alımını takiben kan şekeri düzeyleri 0, 60 ve 120. dakikalarda ölçülür. Kan şekerinde 20 mg/dl'den daha az yükselme ve belirtilerin oluşması laktoz intoleransını düşündürür. Oral laktoz öncesi oral etonal verilmesi ile galaktoz metabolizması önlenmiş olup daha doğru sonuç verir. %100 sensitivite ile % 95 spesifiteye sahiptir ancak diyabetik hastalarda, mide boşalmasının hızlı veya yavaş olduğu hastalarda ve bakteriyel aşırı çoğalma varsa doğru sonuç vermez (83). Ayrıca zor ve zaman alıcıdır.

Laktazı kodlayan bazı genlerdeki mutasyonların saptanmasına yönelik olan genetik testlerin sensitivitesi %93-100 spesifitesi %95-100 olarak rapor edilmesine rağmen kullanımları yaygın değildir (82). Emilmemiş karbonhidratın belirlenmesi, dışkı pH'sının 5,5'tan az olması, dışkıda redüktan madde bulunması da tanıyı doğrulamakla birlikte tanı için spesifik değildir. İdrarda galaktoz analizinin sensitivitesi ise %77-96 ve spesifitesi %88-100 arasında değişmektedir (84). Kullanılan tüm testlerin bazı yetersizlikleri mevcuttur.

Hidrojen nefes testi (HNT) de tanıda kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Emilmeyen laktozun bağırsakta fermentasyona uğraması sonucunda oluşan H₂'nin akciğerler yoluyla atılması ve nefeste ölçülmesi esasına dayanır (85). Son 30 yıldır tanıda kullanılan altın standart tekniktir. Sensitivitesi %80-100 ve spesifitesi %70-100 olarak bildirilmiştir (86).

Disakkaridaz eksikliğinde intolerans belirtileri, emilememiş şekerlerden kaynaklanır. Bu yüzden tanıda sorumlu olduğu düşünülen karbonhidratın alınması ile şikayetlerin ortaya çıkması yada bu karbonhidratın diyetten çıkarılması ile şikayetlerin düzelmesi önemlidir. Sonuç olarak, disakkaridaz eksikliği tanısı, tek bir tanısalsal test sonucuna dayanılarak değil, hastanın genel klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile konulmalıdır. Primer hipolaktazyanın tanısalsal algoritmi şekil 6'da özetlenmiştir.



LM: Laktoz Malabsorbsiyonu

Lİ: Laktoz İntoleransı

Şekil 6. Primer hipolaktazyanın tanısal algoritmi (19)

2.2.6. Laktoz İntoleransının Tedavisi

Akut gastrointestinal şikayetlerin dışında, laktoz malabsorbsiyonunun herhangi bilinen bir yan etkisi olmadığından dolayı, sadece semptomatik kişiler tedavi edilmelidir (19, 87). Genel yaklaşım süt ve süt ürünlerinin diyetten çıkarılmasıdır ancak bu durum kalsiyum ve pek çok vitaminin alınmasını azalttığından beslenme üzerine dezavantajları vardır. Primer ve sekonder laktaz eksikliğinin ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Sekonder laktaz eksikliğinde, altta yatan patolojik durum tamamen düzeltilinceye kadar geçici laktozsuz diyet tedavisi önerilmektedir (88). Primer hipolaktazyada ise enzim eksikliği geri dönüşsüz olduğundan farklı bir tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Başlangıçta, semptomların remisyonunu sağlamak için geçici olarak (2-4 hafta) diyetten süt ve süt ürünlerinin çıkarılması tavsiye edilmektedir. Ardından kişisel eşik dozu aşmayacak şekilde süt ürünlerinin alınmasına yeniden başlanabilir. Bunun dışında eşik dozu yükseltmek için bazı nonfarmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlar denenebilir.

Laktoz intoleransında günlük fermente ürün kullanımı söz konusudur. Örneğin yoğurt, laktoz intoleransı olan bireylerde laktoz emilimi ve toleransını arttırmaktadır. Bu durum yoğurttaki kültür bakterilerinin içindeki (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) β -galaktozidaz varlığıyla ilgilidir. Bu mikroorganizmalar, hem fermantasyon süreci esnasında hem de laktoz alımından sonra, laktozun hidrolizine katılır (89). Ayrıca fermente süt ürünlerinin gastrik boşalma ve intestinal geçiş süresini uzatarak ince bağırsaktaki rezidüel laktazın etkinliğini artırması

da, öne sürülen mekanizmalar arasındadır (90-93). Laktoz intoleransına sahip yetişkinlerde kefir kullanımı da araştırma konusu olmuştur. Araştırma sonucunda, kefirin diğer bir çok süt türevine göre klinik semptomları ve HNT sonuçlarını anlamlı oranda azalttığı ortaya çıkmıştır (92). Ayrıca sütün diğer besinlerle birlikte alınması, devamlı ve düzenli bir şekilde tüketilmesi, bir adaptasyona yol açabilir (94). Günlük alınması gereken toplam süt miktarının, küçük öğünlere bölünmesinin de faydalı olacağı söylenmiştir (19,88).

Eğer nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları yetersizse, bazı farmakolojik metotlara başvurulabilir. Süte çözünür formda laktaz ilave edilmesi, etkili bir yoldur. Mantar ya da mayalardan elde edilen ekzojen β -galaktozidaz enzimi, kapsül ya da tablet şeklinde ticari olarak satılmaktadır. Ülkemizde, *Aspergillus oryzae*'den elde edilen β -galaktozidaz enzimini (tilaktaz) içeren preparatlar satışa sunulmuştur. Bu iki şekilde yapılabilir; süt alımı sırasında (eş zamanlı) veya süt alımından önce (preinkübe süt). Preinkübe sütler, laktozun hidrolizi sütün tüketiminden önce gerçekleştiği için, oldukça düşük laktoz seviyelerine sahiptir. Bu uygulama ile başarılı sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, enzimin sütün tüketiminden birkaç saat önce ilave edilmesi gerektiğinden dolayı, söz konusu yöntem pratik değildir. Ayrıca, sütle eş zamanlı olarak enzimin alındığı durumlarda bile, tedavinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (95). Ekzojen olarak verilen β -galaktozidazın, semptomları azalttığı söylenmekle birlikte, bu etkinin düzeyi hakkındaki sonuçlar uyumsuzdur. Bu durum β -galaktozidazın farklı kaynaklardan elde edilmesinden dolayı olabilir. Çünkü farklı mikroorganizmalardan elde edilen enzimlerin, aynı dozlarda dahi, laktozu farklı düzeylerde hidroliz ettikleri bilinmektedir (88). Ayrıca, intestinal mukozadaki rezidüel laktaz aktivitesinin bireysel farklılıklar göstermesinin de, intolerans belirtilerinde görülen varyasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında, mide pH'sı ve safra tuzlarının konsantrasyonları, ekzojen β -galaktozidazın aktivitesini etkileyebilir. Kullanılan preparatların güvenilirliği, yakın zamanda Flood ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmayla da gösterilmiştir (96).

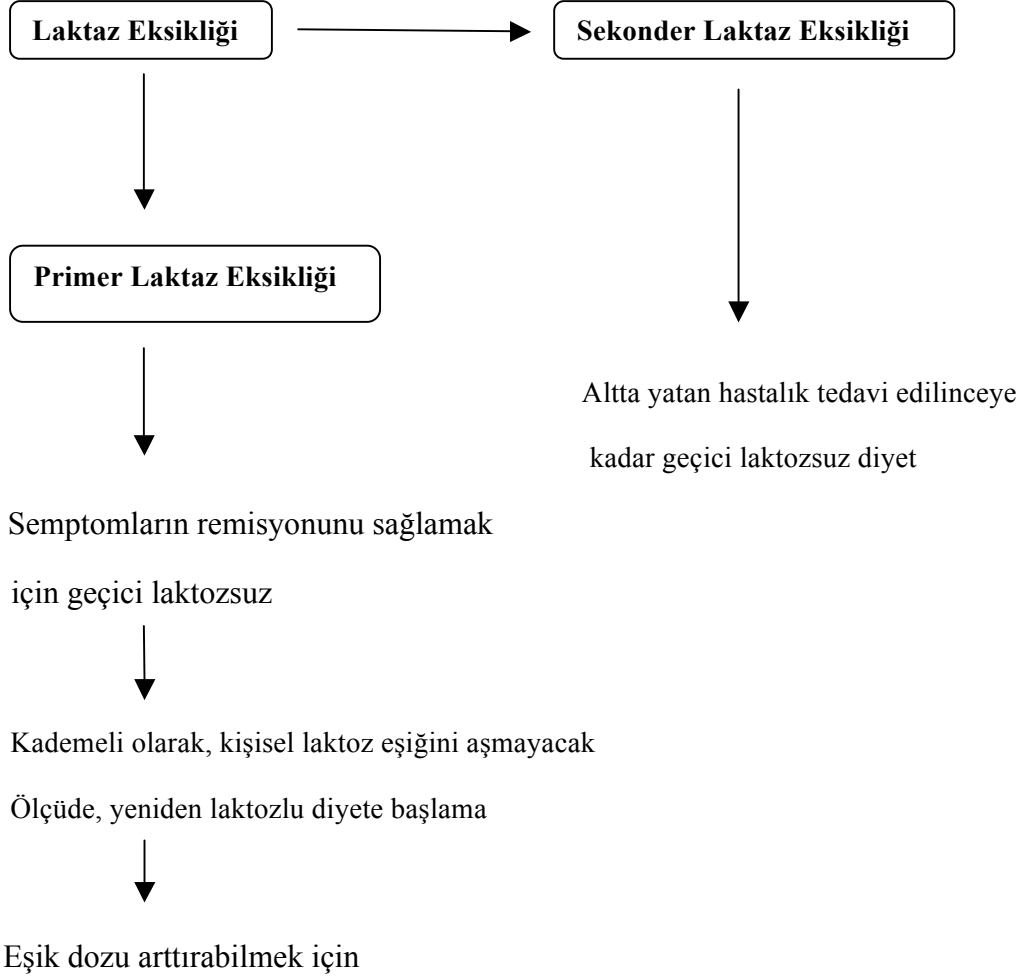
Fonksiyonel besinler içerisinde prebiyotik ve probiyotikler de önemli yer tutmaktadır. Prebiyotikler mikroorganizma içeriğinde olmayan organik komponentlerdir. Genellikle sindirilemeyen karbonhidrat türündeki ajanlar olan prebiyotikler kalın bağırsakta

bulunan bir veya sınırlı sayıdaki bakterilerin gelişimini ve aktivitesini uyarmak suretiyle sağlığı koruyucu ve hastalıkları önleyici etki gösterirler. Probiyotikler ise, endojen mikrofloranın özelliklerini geliştirerek konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikli ürünler ince bağırsaktaki laktoz sindirimini artırmada yoğurt kültürüne göre daha az etkili olmakla birlikte, laktoz intoleransı nedeniyle oluşan klinik semptomların hafiflemesine yardımcı olmaktadır (69).

Laktoz intoleransının tedavisinde, gastrointestinal geçiş süresini uzatmayı hedefleyen birtakım farmakolojik yaklaşımlar da denenmiştir. Peuhkuri ve arkadaşlarının antikolinerjik bir ilaç olan propantelinin etkisini değerlendirdikleri çalışmada HNT’de hidrojen konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığı ve intolerans belirtilerini hafiflettiği görülmüştür (97).

Ağır seyirli laktoz intoleransı nedeniyle süt ve süt ürünlerinin ileri derecede kısıtlanması; kalsiyum, D vitamini replasmanını gerektirebilir. 240 ml süt yaklaşık olarak 300 mg kalsiyum içerir; bu kalsiyum kazeine bağlıdır ve optimum biyoyararlanıma sahiptir. Amerikan Ulusal Bilim Akademisi (The National Academy of Science, NAS), 0-6 aylık çocuklar için, 210 mg/gün; 6ay-1 yaş arası çocuklar için, 270 mg/gün; 1-3 yaş arası çocuklar için, 500 mg/gün, 4-8 yaş arası çocuklar için 800 mg/gün ve 9-18 yaş arası çocuklar için 1300 mg/gün kalsiyum alımını önermektedir (98). Laktoz intoleransının tedavisi Tablo 15’de özetlenmiştir (88).

Tablo 15. Laktoz intoleransının tedavi şeması



NON-FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

- Sütün diğer besinlerle birlikte alınması
- Fermente süt ürünlerinin tüketilmesi
- Alınacak günlük süt miktarının öğünlere bölünmesi
- Adaptasyonun sağlanması

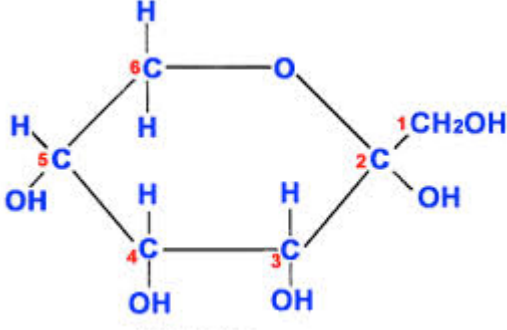
Eğer etki yoksa

FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

- Süte çözünebilir formda egzojen laktaz katılması
- Tablet yada kapsül şeklinde laktazın kullanılması
- Kalsiyum ve vitamin desteği

2.3.Fruktoz İntoleransı

2.3.1.Tanım



Şekil 7. Fruktozun yapısı

Fruktoz altı karbonlu bir polihidroksiketondur (Şekil 7). Glukozun izomeri olan molekülün kimyasal formülü $C_6H_{12}O_6$ şeklindedir. Kristalize fruktoz, yarı asetal ve iç hidrojen bağlarından dolayı, halkalı altı üyeli bir yapıya sahiptir. Bu form D-fruktopiranoz olarak adlandırılır. Fruktoz diyetlerimizde 3 formda bulunur; monosakkarit, disakkarit (sükroz) glikoz ile birlikte ve polimerize form (oligosakkarit ve polisakkarit). Polimerize form inülin, fruktan ve fruktooligosakkarit olarak da isimlendirilir. (21,99). Bal, ağaç meyveleri, kavun ve karpuzun da dahil olduğu familyadaki meyveler, dutsu meyveler ve bazı kök sebzeleri, kayda değer miktarlarda sükroz (çay şekeri) içerir. Elma, armut, karpuz, üzüm ve mangoda fruktoz oranı glikozdan yüksekken; çilek, ahududu, şeftali, erik gibi sert çekirdekli, narenciyede, muz ve ananada fruktoz oranı düşüktür (99). Dünya çapında her yıl doğal olarak 240.000 ton fruktozun ototrof canlılar aracılığıyla üretildiği tahmin edilmektedir. Sükroz çay şekeri olarak da bilinir. Glukozun 1 numaralı karbonu ile fruktozun 2 numaralı karbonunun α - β -1,2 glikozidik bağ ile bağlanmasıyla oluşur. Sükroz indirgen bir şeker değildir.

İnsanlar fruktozu ortalama 16-20 g/gün olacak şekilde diyetlerinde büyük ölçüde taze meyvelerden sağlarken son yıllarda diyetlerin batılılaşması ile beraber enerji veren tatlandırıcı olarak fruktoz tüketiminde önemli artış görülmüştür. Fruktozun ticari amaçlı olarak yiyecek ve içeceklerde kullanılmasının nedeni güçlü bir tatlandırıcı olması, lezzet geliştirici etkisi, çabuk kristalleşmemesi ve daha ucuz olmasıdır (100). Günümüzde batılıların diyetlerinde enerjinin yaklaşık %15-20'sinin kaynağı fruktozdur (yaklaşık 85-

100g/gün) (101). Fruktozun en önemli kaynağı, yıkıldığında eşit oranda glikoz ve fruktoz açığa çıkan sükroz (%50 glikoz, %50 fruktoz) ile enerji veren tatlandırıcılardan biri olan yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)'dur. Ticari olarak yüksek fruktoz şurupları genelde ya %42 (HFCS 42) ya da %55 (HFCS 55) oranında fruktoz içerir. HFCS 55 Amerika Birleşik Devletleri'nde içeceklerde en çok kullanılan formudur ve %55 fruktoz, %42-44 glikoz, %1-3 polisakkarid (glikoz polimerleri) içerir (102). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun temel kullanım alanları, gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, soğuk çay, meyveli sodalar vb.), çikolata, kek, şekerleme türleri, reçel-marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 1967 yılında yüksek fruktozlu mısır şurubu ticari olarak üretime girince fruktoz tüketiminin çok ciddi bir oranda artış gösterdiği ve doğal kaynaklardan sağlanan fruktoz tüketiminin ise sabit kaldığı belirlenmiştir (103). Diğer bir çalışmada ise çocuklarda günlük ortalama fruktoz alımının 15 ila 54 gr arasında (ortalama 37 gr) olup enerjinin %7-9'unu sağladığı özellikle 2000-2004 yıllarında olmak üzere son yıllarda yüksek fruktozlu şurupların kullanımının artışı ile bu oranın %17'lere çıktığı belirtilmiştir (99).

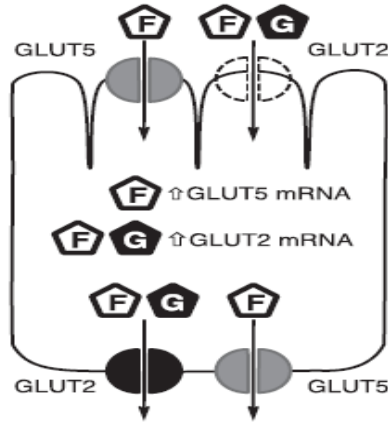
Fruktoz sık sık sağlık sorunlarına yol açabildiği iddia edilen bir şekerdir. Deneysel çalışmalarda fruktozun hipertansiyona ve kollojen hasarı ile arteriyel damar duvarında kalınlaşmaya neden olduğu, kardiak output'u azalttığı gösterilmiştir (104,105). Fazla miktarda alınan fruktoz dislipidemiye neden olup hepatik insülin resistansını artırır (106). Öyle ki fruktozun alkol ürünlerinin gösterdiği hasarın bir benzerini insan vücudunda gösterdiği belirtilmektedir. Bunun yanında insan karaciğeri de devamlı olarak fruktozu yağa çevirdiğinden dolayı metabolik sendrom riskini arttırmaktadır (107). Fruktozun özellikle son 30 yıldır yaygın olarak kullanımı bu hastalıkların sıklığında artışa neden olmuştur (108).

Fruktozun vücutta yetersiz kullanımı 2 şekilde karşımıza çıkar. Birincisi hepatik Aldoz B eksikliğinden kaynaklanan Hereditör fruktoz intoleransı ikincisi ise bağırsaktan fruktozun emiliminin yetersiz olmasından kaynaklanan fruktoz malabsorbsiyonudur (7). Fruktozun yetersiz emilimi ishal, karın ağrısı, şişkinlik, gastroözagafajial reflü, depresyon gibi çok geniş bir klinik çerçevede karşımıza çıkabilmektedir (21,109-110).

2.3.2.İnsanlarda fruktoz sindirimi ve emilimi

Fruktoz besinlerde fruktoz veya sükroz olarak bulunur. Saf fruktoz sindirime uğramaz. Ancak sükroz olarak alındığında üst incebağırsakta sindirimi gerçekleşir. Sükroz incebağırsağa geldiğinde, sükraz enzimi bu disakkariti katalizleyerek fruktoz ve glikoz olmak üzere temel birimlerine ayırıştırır. Fruktoz, ince bağırsağı görünürde hiçbir değişime uğramadan geçer ve buradan karaciğere doğru yönlendirilir.

İnce bağırsaktaki fruktoz emilim düzeneğinin nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Fruktoz enterositlerden başlıca GLUT-2 veya GLUT-5 proteinleri aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon ile geçer (15). GLUT-5 fruktoza özgü taşıyıcı olup apikal membranda bulunur. GLUT-5'in taşıma kapasitesi sınırlıdır. Moleküler çalışmalar GLUT-5'in duodenumda en fazla olup tüm ince bağırsak boyunca bulunduğunu göstermiştir (15,111). GLUT-2 bazolateral membranda bulunur ve glikoz, galaktoz ve fruktoz için düşük afiniteli ancak yüksek kapasiteli taşınım sağlar (Şekil 8).



Şekil 8. Fruktozun emilimi

GLUT-5 ve GLUT-2 mRNA ile ifade olurlar. Öncelikle GLUT-5 taşımadan sorumludur. Fruktoz dozu GLUT-5 için taşıma sınırını aşarsa GLUT-2 devreye girer ve lümendeki şekere yanıt olarak apikal membranda GLUT-2 düzeyinde artış olur. Erişkinlerde yapılan çalışmalar fruktoz emiliminin sağlıklı erişkin bireylerde doz bağımlı ve sınırlı kapasitede olduğunu göstermiştir (110). GLUT-5 insanda yaşa ve fruktoz miktarına göre regüle edilir. Lümeninde fruktoz varlığı GLUT-5 için mRNA transkripsiyonunda artışa neden olur. Bu da taşıma proteinlerinin artmasıyla sonuçlanır. Yüksek fruktozlu diyetlerin üç günlük bir süreçten sonra taşıma proteini miktarını

arttırdığı ortaya konulmuştur (21,110). GLUT-5 ve GLUT-2 düzeyleri bazı faktörlerden etkilenir. Bunlar Tablo 16’da özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalar fruktozun emiliminde daha kompleks yolların da olduğunu göstermiştir. İnsan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında GLUT-8’in de rol oynadığı gösterilmiştir. Ek olarak yüksek fruktoz içeren diyet GLUT-12 ekspresyonunu arttırmaktadır. GLUT-8 ve GLUT-12’nin yüksek fruktoz içeren diyete adaptasyonda düzenleyici olarak görev yaptıkları düşünülmektedir (112) .

Çalışmalar, glikoz oranının fruktoz oranına eşit veya eşite yakın olduğu durumlarda fruktoz emilimin ivmeyle arttığını glikoz oranı azaldıkça emilimin bozulduğunu göstermektedir. Fruktoz, sükrozun bir parçası olarak alındığında emilim oranı en yüksek değerini alır. Çünkü bu durumda her iki monosakkaritin oranı birbirine eşittir. Bu da fruktoz emiliminde görev yapan glikoza bağımlı bir kotransportun bulunduğunu desteklemektedir (21,110,113-114).

Tablo 16. GLUT-5 ve GLUT-2 düzeylerini etkileyen faktörler (21)

| Mekanizma | Fruktoz uptake’ini arttır | Fruktoz uptake’ini azaltanlar |
|---|---|---|
| GLUT-5 ekspresyonunda değişme | Luminal fruktoz, sükroz Diyabet | Luminal fruktoz düzeyinde azalma |
| Apikal membranda GLUT-2 düzeyinde değişme | Yüksek glisemik indeksli diyet Luminal glikoz, galaktoz, fruktoz, sükroz Metformin Diyabet Glikagon-like peptid | Düşük glisemik indeksli diyet Selüler kalsiyum girişinin inhibisyonu Stres Glikokortikosteroid |

Sorbitol birçok meyvede bulunan doğal bir karbonhidrat alkol olup tatlandırıcılarda kullanılır. Sorbitol tam olarak emilemez. 5 gr dozda bile sağlıklı bireylerde nefes testinin pozitif sonuç verdiği, 10 gr dan sonra orta derecede semptomlar olurken (gaz, şişkinlik) 20 gr dan sonra ciddi gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı ishal) olduğu gözlenmiştir (115). Fruktoz emilimi sorbitol ile alınınca azalır (116). Symon ve arkadaşları farklı dozlarda sorbitol ve fruktoz verilice İBS smptomlarda artış olduğunu

göstermiş fakat Nelis ve arkadaşları fark bulamamıştır (117,118). Bugün hala aralarındaki mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir.

Diyetle alınan fruktozun büyük bir kısmı karaciğer, böbrekler ve ince bağırsaktaki fruktokinaz tarafından fosforlanır. Bütün fruktoz metabolizmasının yarısı karaciğerde gerçekleşir. Fruktokinaz, fruktoz 6-fosfat yerine bir glikolitik ara ürün olmayan fruktoz 1-fosfatı oluşturur. Fruktoz 1-fosfat, aldolazın bir izoenzimi olan aldolaz B tarafından gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata çevrilir. Daha sonra aldolaz B tarafından oluşturulan ürünler, glikoliz ve glikoneogenezde metabolize edilirler.

2.3.3.Fruktoz İntoleransının Belirtileri

İlk olarak 1978’de HNT ile saptanıp diyetle düzelen fruktoz intoleransı tanısı alan dört hasta bildirilmiştir (119). Fruktoz intoleransı kadınlarda daha sık görülür. Etnik köken önemli olmamakla beraber coğrafya ve beslenme alışkanlıkları önemli olabilmektedir (120). Hangi yaş grubunda daha sık olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte yapılan bir çalışmada 9 yaş üstünde oldukça nadir olduğu ve ileri yaşlarda sıklığının azaldığı bildirilmiştir (121). Serbest fruktoz malabsorbsiyonunun doz bağımlı gastrointestinal semptomlara neden olduğu, bunların büyük çoğunluğunun da bağırsak problemi olan İBS hastaları olduğu bilinmektedir (21,117-118). Uzun süreli antibiyotik kullanımı, hızlı gastrik boşalma olarak da isimlendirilen dumping sendromu, çölyak hastalığı, radyasyon veya kemoterapi sebebiyle gelişen ince bağırsak mukoza bozukluğu, ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması fruktoz malabsorbsiyon riskini artırır. Fruktoz malabsorbsiyonu önceleri önemsizken son yıllarda yüksek fruktoz içerikli mısır şuruplarının kullanımının artmasıyla önemli bir sorun haline gelmiştir.

İnce bağırsakta fruktozun emilme kapasitesi sınırlıdır. Sağlıklı gönüllülere farklı dozlarda fruktoz içeren solüsyonlar tüketildiğinde bu kapasitenin 5 gr ile 50 gr arasında değiştiği gözlenmiştir (110,113)

Emilmeyen fruktoz intestinal lümende osmotik yük dolayısıyla sıvı artışına neden olur. İncebağırsak ve kolon lümenindeki sıvı artışı bağırsak motilitesini değiştirip transit zamanını hızlandırarak laksatif benzeri etki oluşur.

Emilmeyen fruktoz bağırsak bakterileri tarafından fermentasyona uğrar. Kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen, karbondioksit, metan gazı oluşur. Proksimal kalın bağırsak ve distal ince bağırsaktaki gaz emilmeden önce distansiyona neden olur. Ayrıca fruktozun distal ince bağırsakta biyofilm oluşumuna neden olup bakteriyel fermentasyonu etkileyerek distansiyon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiş olup İBS'deki bazı semptomların buna bağlı olabileceği düşünülmüştür (122,123). Kısa zincirli yağ asitleri ise kolon içeriğinin pH'sını değiştirir (21). Ayrıca fruktoz bifidobakter gibi bazı bakterilerin çoğalmasını arttırabilmektedir. Bunun kalsiyum absorpsiyonu arttırması, açlık glisemisi ve lipid profilini düzeltmesi, kolorektal kansere karşı koruyucu olması gibi bazı olumlu sonuçlarının da olabileceği bildirilmiştir (124-128).

İnsan çalışmalarında fruktoz malabsorpsiyonunun özafagus alt sfinkterini gevşeterek gastroözafageal reflüye neden olduğu ve göğüs ağrısı yaptığı bildirilmiştir (129).

Fruktoz malabsorpsiyonun depresyona yol açtığı ve diyetle birlikte düzelme olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni seratonin prekürsörü olan triptofanın azalması olabilir. Ayrıca İBS'deki yorgunluk ve letarjinin nedeninin de bu olabileceği düşünülmüştür (130,131).

Görüldüğü gibi fruktoz malabsorpsiyonu çok geniş bir klinik çerçevede karşımıza çıkabilmektedir (21).

2.3.4.Tanı ve Tedavi

Tanıda HNT kullanılır. Hidrojen nefes testinde alınacak cut-off değer tam olarak bilinmemekle birlikte bazal değere göre 10-20 ppm (part per milyon) arasındaki artış yanlış pozitifliklere neden olabileceği için çoğunlukla 20 ppm ve üstündeki artış pozitif olarak kabul edilmiştir (21,99). Testin sonucunun pozitif olarak değerlendirilmesi için semptomların olması şart değildir çünkü çalışmalarda da gösterildiği gibi H düzeyi ile semptomlar korelasyon göstermez (132). Semptomların sadece malabsorpsiyona bağlı değil aynı zamanda kişinin beyin bağırsak aksına bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir (21). Çalışmalarda sağlıklı grupla İBS benzeri semptomu olanlar karşılaştırıldıklarında İBS benzeri semptomu olanlarda test sırasında daha çok şikayet olduğu gözlenmiştir. Test sırasında semptom olmamasının mekanizması tam

bilinmemekle birlikte ortak görüş semptomların varlığında kişisel farklılıkların önemli olduğu yönündedir (133).

HNT sırasında hangi dozda fruktoz verileceği tartışma konusu olmakla beraber ortak varılan nokta erişkinlerde 25 gr, çocuklarda ise 1 gr/kg dozunda verilmesinin uygun olacağı yönündedir (16). Tek seferde yüksek doz vermek sakıncalı olabilir (99).

Tanıdaki temel sorun sağlıklı bireylerdeki emilim kapasitesinin tam bilinmemesidir (99). Ravich ve arkadaşlarının sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada HNT testinin 50 gr'da, Rao ve arkadaşlarının çalışmasında ise 15 gr da pozitif sonuçlandığını bildirmişlerdir (15,134).

Tedavide fruktozdan kısıtlı diyet verilir. Diyete uyumun etkisini incelemek zordur çünkü kişisel farklılıklar gösterir. Fruktoz malabsorbsiyonunun sağlıklılarla karşılaştırıldığında İBS hastalarında daha sık olmadığı ancak semptomların bu hasta grubunda daha şiddetli olduğu dolayısıyla bu hasta grubunda fruktozsuz diyetin faydalı olabileceği söylenmiştir (99,135). Fernáandez-Banares ve arkadaşları İBS'li hastalarda yaptıkları çalışmada fruktozsuz diyetle 1 ay ve 12 ay sonra %81 ve %76 oranlarında düzelme olduğunu bildirmişlerdir (136). Fruktoz malabsorbsiyonu bakteriler için hazır substrat sağladığından bakteriyel aşırı çoğalmayı ve fruktan gibi adheren faktörleri de artırır. Dolayısıyla diyet kısıtlanması ile beraber gerekli durumda antibiyotik kullanımı ile de semptomlar gerileyebilmektedir (12).

2.4.Hidrojen Nefes Testi

Hidrojen nefes testi bakteriyel aşırı çoğalma, laktoz ve fruktoz malabsorbsiyonu tanısı için kullanılan noninvaziv bir testtir. HNT özellikle son 30 yıldır kullanımının artmasına rağmen Türkiye'de yaygın olarak kullanılmamaktadır. HNT'nin kullanım alanları Tablo 17'de özetlenmiştir. Disakkaridaz eksikliğinde emilmeyen karbonhidratlar kalın bağırsakta fermentasyona uğrayarak hidrojen (H), metan ve CO₂ gazları oluşur. Hidrojenin bir kısmı kana karışır ve akciğer yoluyla dışarı verilir. HNT'nin ilkesi Şekil 9'da gösterilmiştir (25,139). Bu test oral karbonhidrat verilmesi sonrasında nefesteki H'nin saptanması esasına dayanmaktadır. Test öncesinde 6-8 saat açlık gerekir. Özellikle yavaş emilen karbonhidratlar olan ekmek, patates gibi ürünler öncesinde tüketilmemelidir. Hastaların promotilite ve antimotilite ilaçları, proton pompa

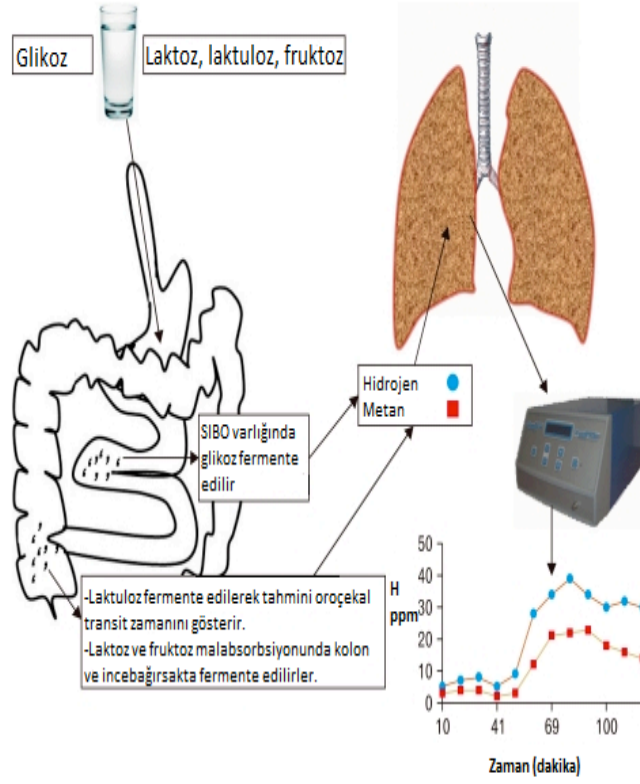
inhibitörü (PPI) ve antibiyotik kullanmamaları gerekir. Özellikle erişkinlerde en az 2 saat öncesinden sigara içmemeleri gerekirken işlem öncesinde dişlerini fırçalamaları ve antiseptik solüsyon kullanmaları istenir (25,137).

Tablo 17. Hidrojen nefes testinin klinikte kullanım alanları

| Testin ismi | Substrat | Tanı |
|-------------------------------|----------|---|
| Glikoz Hidrojen Nefes Testi | Glikoz | İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalması |
| Fruktoz Hidrojen Nefes Testi | Fruktoz | Fruktoz malabsorbsiyonu |
| Laktoz Hidrojen Nefes Testi | Laktoz | Laktoz malabsorbsiyonu |
| Laktuloz Hidrojen Nefes Testi | Laktuloz | İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalması Tahmini oral-çekal transit zamanı |

Hasta açken ağızdan tanı için kullanılan substratlar verilir ve nefes H₂ni başlangıçta ve substrat alımından sonraki 3 saat boyunca 30 dakikada bir ölçülür. Genellikle laktuloz ile yapılan testte bazal değere göre 10 ppm üstü artış pozitif olarak değerlendirilirken, fruktoz ve laktoz için bu değer 20 ppm'dir (10,12,19). Bakteriyel aşırı çoğalma glikoz ve laktulozla değerlendirilebilir. Bunlardan glikozun daha spesifik olduğu söylenmektedir. Ancak glikoz ileumdan emildiği için distal bağırsağı yansıtmayabilir. Ayrıca laktuloz ile oral-çekal transit zamanı da ölçülebilmektedir. Karbonhidrat malabsorbsiyon testleri yapılmadan önce bakteriyel aşırı çoğalma dışlanırsa daha güvenilir bir sonuç elde edilir (12).

Kerber ve arkadaşları Avusturya'da yürüttükleri çalışmada, laktoz intoleransında genetiğin rolünü incelemişlerdir. LCT genotipinin laktoz intoleransını teşhis etmedeki tutarlılığını HNT ile değerlendirmişlerdir. Araştırma sonucunda, gen dizilimine göre laktoz intoleransına sahip olduğu düşünülen kişiler HNT'de de intolerant çıkmıştır (138).



Şekil 9. Hidrojen nefes testinin ilkesi

HNT yapılırken kolonda H üretimine neden olabilecek diğer etkenlerin ekarte edilmesi gerekir. HNT kolonda üretilen düşük miktardaki H'i de göstermektedir ki bu durum yanlış pozitif yada negatif sonuçlara yol olabilir (99,139).

Yanlış pozitif;

- 1- Bakteriyel çoğalma
- 2- Gastrik motilite hastalıkları, gastrik staz
- 3- Hızlı bağırsak transit
- 4- Kronik pankreatit veya çölyak hastalığı

Yanlış negatif;

- 1- Gastrik boşalmanın gecikmesi

HASTALAR ve YÖNTEM

1- Hasta Seçimi

Çalışmamıza Eylül 2010- Mart 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine tekrarlayan karın ağrısı yakınması ile başvuran 4-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Tekrarlayan karın ağrısı en az 3 ay süre ile olan günlük aktiviteyi etkileyebilecek şiddetle üç veya daha fazla ağrı, rahatsızlık hissi olarak tanımlandı (26). Aday hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilerek kabul eden hastalara ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ imzalatıldı.

2- Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hastalarda organik hastalıkları dışlamak için klinik öykü alındı. Fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal ve serolojik incelemeler, gaita ve idrar tetkikleri, ultrasonografi, endoskopi ve gerekli görülen diğer görüntüleme yöntemleriyle organik karın ağrısı nedenleri dışlandı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, pankreatit, malignensi, bağırsak obstrüksiyonu, Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonu ve diğer organik nedenli karın ağrısı şikayeti olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca ‘‘Hidrojen Nefes Testi’’ (HNT) ile bakteriyel aşırı çoğalma saptanan hastalar ve son ayda çalışma sonucunu etkileyebileceği düşünülen antibiyotik, proton pompa inhibitörü, laksatif, probiyotik kullanım öyküsü olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

3- Hidrojen Nefes Testi (HNT)

Hidrojen nefes testi 0-500 ppm arası H düzeyi ölçebilen, sensör hassasiyeti 1 ppm olan bir gaz analizörü (Bedfont Gastro + Gastrolyzer, Bedfont Scientific Ltd, ME13QX, İngiltere) ile yapıldı. Ölçümlerde nefes üfletmek için tek kullanımlık ağızlık kullanıldı. Nefes üfleyemeyen küçük çocuklarda maske kullanılarak ölçüm yapıldı.

Hastalara HNT öncesinde karbonhidrattan fakir diyet verildi. Yüksek karbonhidrat içerikli besinler olan ekmek, makarna, patates gibi besinleri tüketmemeleri tavsiye edilirken laktoz ile yapılan HNT’den bir gün önce laktoz içeren besinleri, fruktoz ile yapılan HNT’den bir gün önce de fruktoz içeren besinleri tüketmemeleri söylendi. En az 8 saat açlık sonrasında nefeslerindeki ilk bazal H değeri ölçüldükten sonra laktuloz, laktoz veya fruktoz içirilerek ilk 3 saat boyunca ölçümlere devam edildi. Hastaların test

sırasında beslenmeleri yasaklandı. Laktuloz testinden sonra diğer testler için en az bir hafta beklenirken, laktoz ve fruktoz testleri de en az bir gün ara ile yapıldı.

4- Çalışma Tasarımı

Öncelikle bakteriyel aşırı çoğalması olan hastaları belirlemek için laktuloz ile HNT yapıldı. Bunun için hastalara 1 gün öncesinden karbonhidrattan fakir diyet verilerek 8 saat açlık sonrasında HNT ile ilk bazal değer ölçüldü. Sonrasında vücut ağırlıkları 30 kilogramdan az olanlara 7 gr; 30 kilogramdan fazla olanlara 10 gr laktuloz içirilerek nefesdeki hidrojen düzeyi 3 saat süreyle 15 dakikada bir ölçüldü. Laktuloz verildikten sonra en az iki ölçümde hidrojen düzeyi bazal değere göre 10 ppm üzerinde artış gözlenen hastalarda test pozitif kabul edildi (12). Bu hasta grubu bakteriyel aşırı çoğalma oldukları düşünülerek çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda laktoz ve fruktoz intoleransını araştırmak için HNT yapıldı. Laktoz ile yapılan HNT’de bir günlük laktozsuz diyet ardından en az 8 saat açlık sonrası hastaların nefeslerindeki bazal H düzeyi ölçüldü. Sonrasında laktoz 2gr/kg dozunda maksimum 25 gr %25 konsantasyonda verilip 3 saat boyunca 30 dakika aralarla nefeslerindeki hidrojen düzeyleri ölçülmeye devam edildi. Hidrojen düzeyinde bazal değere göre 20 ppm üzerinde artış olanlarda test pozitif olarak değerlendirildi. Fruktoz ile yapılan HNT’de de bir günlük fruktozsuz diyet ardından en az 8 saat açlık sonrası hastaların nefeslerindeki bazal H düzeyi ölçüldü. Sonrasında hastalara fruktoz 1gr/kg dozunda maksimum 50 gr %25 konsantrasyonda içirilerek H düzeyleri 3 saat boyunca 30 dakika aralarla ölçüldü. Hidrojen düzeyinde bazal değere göre 20 ppm üzerinde artış olanlarda test pozitif kabul edildi (8,16,80). Laktoz ve fruktoz dozları hassas tartı kullanılarak ölçüldü. Laktoz ve fruktoz için bir silme ölçek dozunun kaç gram geldiği hesaplandı ve testlerde aynı ölçek kullanıldı.

5- Hastaların Roma III Kriterlerine Göre Tanımlanması

Çalışmaya dahil edilen hastalara Roma III kriterlerinin tamamını içeren soru formu verilerek (Ek-1) anlayabildikleri tüm soruları cevaplandırmaları istendi. Anlayamadıkları soru veya sorular için gerekli açıklamalarda bulunuldu. Tekrarlayan karın ağrısı nedenleri Roma III kriterleri kullanılarak tanımlandı.

Hastaların şikayetlerini açıklayacak herhangi anatomik, enflamatuvar, metabolik veya neoplastik nedenin bulunmadığı durumlarda;

- ✓ Üst abdominal bölgede (umblikus üzerinde) tanıdan en az iki ay önce haftada en az bir kez olacak şekilde defekasyon, dışkı sıklığı ve dışkı kıvamıyla ilgisiz persistan veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık hissi olması fonksiyonel dispepsi,
- ✓ Tanıdan en az iki ay önce haftada en az bir kez olacak şekilde karında rahatsızlık (ağrı olarak tanımlanmayan rahatsızlık hissi) veya ağrı olması ve bu durumda bu rahatsızlık veya ağrı hissinin dışkılama ile geçmesi, dışkılama sıklığında veya sayısında değişiklikle beraber başlaması kriterlerinin en az ikisinin bu rahatsızlık bu sürecinin en az % 25'ine eşlik etmesi irritabl bağırsak sendromu,
- ✓ Son bir yıl içinde en az iki kez olan, ağrı dönemleri arasının asemptomatik olduğu, bir saat veya daha uzun süren, günlük aktiviteleri engelleyen; bulantı, kusma, başağrısı, solukluk, fotofobi, iştahsızlık semptomlarından en az ikisinin eşlik ettiği yoğun akut ağrı atakları abdominal migren,
- ✓ Diğer Roma kriterlerini karşılamayan epizodik veya devamlı karın ağrısı fonksiyonel karın ağrısı; bu ağrı dönemlerinin en az %25'lik süresine bazı günlük aktiviteleri yapamama veya başağrısı, uyuma güçlüğü, kol, bacak sırt ağrısı gibi somatik semptomların eklenmesi fonksiyonel karın ağrısı sendromu,
- ✓ İBS için yeterli kanıt bulunmayan hastalarda haftada iki veya daha az dışkılama, haftada en az bir kez dışkı tutamama, istemli olarak dışkı tutma hikayesinin varlığı veya bunu gösteren postürün varlığı, ağrılı veya sert gaita yapma hikayesi olması, rektumda büyük dışkı kitlesi varlığı ve tuvaleti tıkaçabilen büyük dışkı hikayesinin varlığı kriterlerinden en az ikisinin varlığı fonksiyonel konstipasyon,
- ✓ Dört yaş üzerindeki bir çocukta en az iki ay süre ile ayda ayda en az bir kez iç çamaşırında az veya çok gaita içeren lekelenmesinin olması, fonksiyonel kabızlık kriterlerinin ve dışkı tutma delilinin olmaması nonretansif fekal inkontinans,
- ✓ Tanıdan en az iki ay önce haftada en az bir kez hava yutma, abdominal distansiyon, tekrarlayan geğirme yada gaz çıkarma şikayetlerinin en az ikisinin varlığı aerofaji,

- ✓ Son bir yıl içinde en az iki ay süre ile devam eden bulantı hissinin eşlik ettiği, en az üç kusma atağının olması ve ataklar arasındaki sürenin asemptomatik olması siklik kusma,
- ✓ Tanıdan en az iki ay önce haftada en az bir kez yemekten sonraki ilk bir saat içinde, bulantı, öğürme ve kusmanın eşlik etmediği, standart gastroözofageal reflü tedavisine yanıt vermeyen ağrısız regürjitasyonun olması ve bu durumun uyurken olmaması adolesan ruminasyon sendromu olarak tanımlandı (5).

6- Klinik Değerlendirme

Hastaların test süresi boyunca olan karın ağrısı, şişkinlik, distansiyon, bulantı, kusma, ishal, karında gurultu, baş ağrısı yakınmaları kaydedildi. İshal acil dışkılama ihtiyacının olması ile sulu veya yumuşak kıvamlı dışkılama ihtiyacı olması şeklinde tanımlandı (140). Test sırasında olan ishal ve kusma sayıları kaydedilirken diğer şikayetler 0-3 arasında derecelendirildi (0: yok, 1: hafif var , 2: var, 3:şiddetli var) (10).

Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testi ile malabsorbsiyon saptananlara gerekli diyet düzenlemeleri verildi. Hastaların karın ağrısı, bulantı, şişkinlik, distansiyon, karında gurultu, baş ağrısı, kusma, ishal şikayetleri diyet öncesi ve sonrasındaki 2. ayda 0-3 arasında derecelendirildi (0: yok, 1: hafif var , 2: var, 3:şiddetli var) (10). İshal günde 3 veya daha çok dışkılama ihtiyacının olması ve dışkı kıvamının yumuşayarak sulu kıvam alması olarak tanımlandı (141). Ayrıca hastaların haftalık karın ağrısı sıklığı ile aylık okula devamsızlık ve uyuma güçlüğü sıklıkları da diyet öncesi ve sonrasındaki 2. ayda kaydedildi. Diyet öncesi ve sonrasındaki şikayetler semptom skalaları kullanılarak değerlendirildi.

7- Diyet Tedavisi

Laktoz ve fruktoz intoleransı saptanan hastalara diyet tedavisi diyetisyen ve çocuk gastroenteroloji poliklinik kontrolü altında verildi. Fruktoz intoleransı olan hastalara, içinde fruktoz ve sorbitol içeren taze ve kuru meyve, meyve suları, tatlandırıcı içeren hazır gıdalar tüketmemeleri söylendi (143). Ayrıca tüketildiğinde rahatsızlığa neden olan soğan, fasulye ve karnıbahar gibi gıdalarında diyet sürecinde alınmaması tavsiye edildi (142). Bunun dışında karbonhidrat, protein ve yağdan zengin gıdalara izin verildi.

Hastalar tüketimine izin verilen ve verilmeyen besinler konusunda bilgilendirildi (Tablo 18).

Tablo 18. Fruktozdan kısıtlı diyet tedavisinde tüketimine izin verilen verilmeyen besinlerin listesi (142)

| Tüketimine İzin Verilen Besinler | Tüketimine İzin Verilmeyen Besinler |
|--|---|
| Karbonhidrattan zengin besinler (Tahıllar, ekmek) | Meyveler |
| Buğday, mısır, pirinç, patates) | Meyve suları, limonata, buzlu çay,kola |
| Yağdan zengin besinler (peynir, tereyağı, sosis) | Tatlandırıcılar (sakız, çikolata, şekerleme |
| Proteinden zengin besinler (et, balık, süt, yumurta) | Şerbet, bal |
| Sebze | Ketçap, şişkinliğe neden olan besinler |

Laktoz intoleransı olan hastalarda süt ve süt ürünlerin tüketimi kısıtlandı (2-4 hafta). Sonrasında takiplerde hastalardan alınan öykü doğrultusunda tolere edebilenlere öncelikle fermente süt ürünleri başlandı (88). Süt ürünlerini uzun süre tolere edemeyen hastalara kalsiyum desteği önerildi.

8-İstatistiksel Değerlendirme

Bulgularda nicel veriler “aritmetik ortalama±standart sapma” olarak ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde “SPSS for Windows © 15” (Statistical Program in Social Sciences) istatistik analiz programı kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson ve Fisher Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup oran karşılaştırmalarında iki oran testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değerler için grup karşılaştırılmasında varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen parametreler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan iki grup ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin ortalamaları arasında farkın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Diyet öncesi ve diyet sonrası (grup içi) değerlendirmede veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı Wilcoxon testi

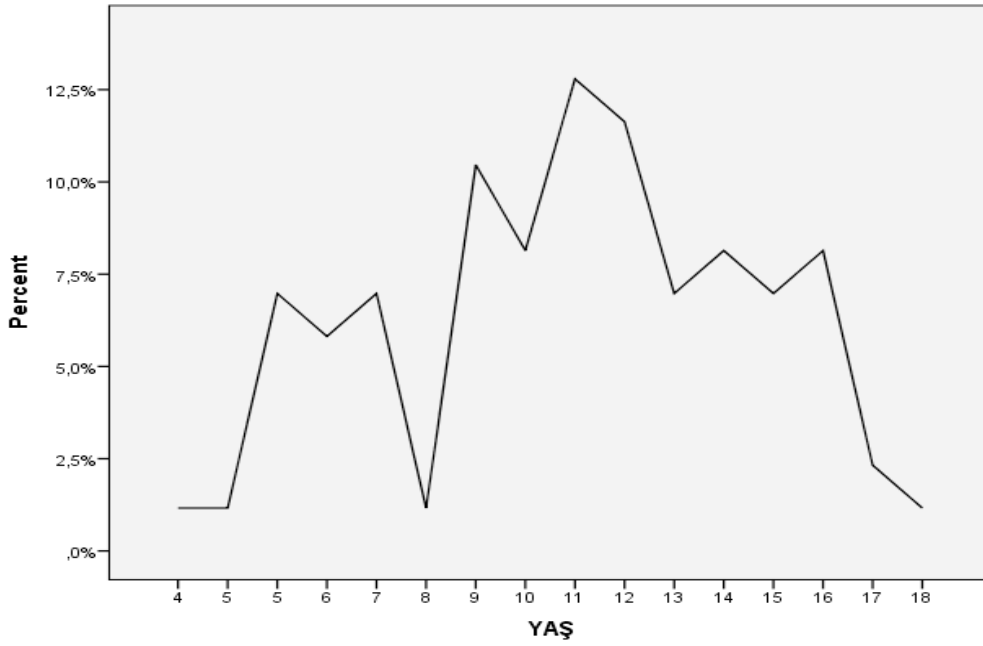
kullanıldı. Tüm sonuçlar için anlamlılık değeri p değerinin 0.05'den küçük olması olarak belirlendi.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.1904.10.041 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma ve Etik Komisyon 10.06.2010 tarih 2010/9 nolu kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza Eylül 2010-Mart 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine tekrarlayan karın ağrısı yakınması ile başvuran ve organik karın ağrısı nedenleri dışlanmış olan 86 hasta dahil edildi. Hastaların %60,5'i (n:52) kız, %39,5'i (n:34) erkekti. Yaş ortalaması $10,9\pm 3,5$ (4-18 arasında) idi. Hastaların yaş dağılımları Şekil 10 da gösterilmiştir.



Şekil 10. Hastaların Yaş Dağılımları

Hastalar Roma III tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde 44 hasta (%51,2) İBS tanısı aldı. İBS olan 23 hastada kabızlık, 14 hastada ishal yakınması daha belirgindi. Diğerlerinde ise hem ishal hem de kabızlık dönemleri olmaktaydı. 24 (%27,9) hastada fonksiyonel karın ağrısı, 17 (%19,8) hastada da fonksiyonel karın ağrısı sendromu vardı. Ondört hastada (%16,2) ise iki hastalık birlikte saptandı. Bu hastalıkların dağılımları Tablo 19 ve 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Fonksiyonel GIS hastalıklarının dağılımı

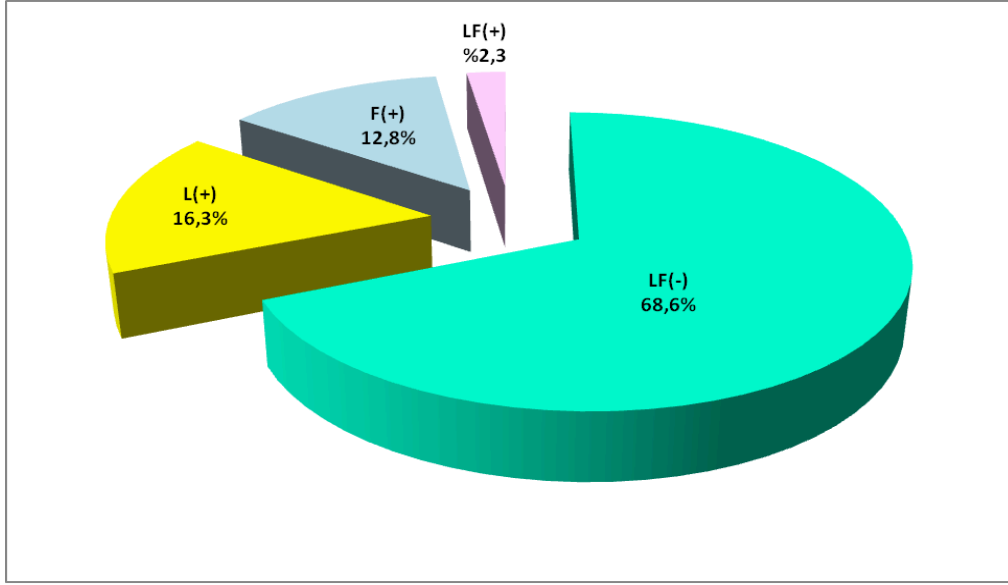
| Fonksiyonel GIS hastalıklar | n (%) |
|-----------------------------------|------------|
| İrritabl bağırsak sendromu | 44 (%51,2) |
| Fonksiyonel karın ağrısı | 24 (%27,9) |
| Fonksiyonel karın ağrısı sendromu | 17 (%19,8) |
| Fonksiyonel dispepsi | 1 (%1,2) |
| Siklik kusma sendromu | 7 (% 8) |
| Adolesan ruminasyon sendromu | 7 (% 8) |

Tablo 20. Roma III kriterlerine göre iki hastalık birlikteliği olanların dağılımı.

| İki hastalık birlikteliği olanlar | n |
|--|----|
| İrritabl bağırsak sendromu ve siklik kusma | 6 |
| İrritabl bağırsak sendromu ve adolesan ruminasyon | 2 |
| Fonksiyonel karın ağrısı ve siklik kusma | 1 |
| Fonksiyonel karın ağrısı ve adolesan ruminasyon | 3 |
| Fonksiyonel karın ağrısı sendromu ve adolesan ruminasyon | 2 |
| Toplam | 14 |

Hidrojen nefes testi sonuçlarına göre 14 hastada (%16,3) laktoz intoleransı, 11 hastada (%12,8) fruktoz intoleransı, 2 hastada (%2,3) laktoz ve fruktoz intoleransı olmak üzere toplamda 27 hastada (%31,4) karbonhidrat intoleransı saptandı (Şekil 11).

Laktoz veya fruktoz hidrojen nefes testleri pozitif ve negatif sonuçlanan hastaların demografik verileri Tablo 21’de gösterilmiştir. Bu üç grup arasında yaş, VKİ, cinsiyet, alerji öyküsü sıklığı yönünden anlamlı fark yoktu.



Şekil 11. Hidrojen nefes testi sonuçlarının dağılımı.

L(+): Laktoz hidrojen nefes testi pozitif, F(+): Fruktoz hidrojen nefes testi pozitif, LF (-): Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testi negatif, LF (+): Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testi pozitif

Tablo 21. Hastaların Demografik Özellikleri

| | L(+) n(%) | F(+) n(%) | LF(-) n(%) | P |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------|
| | 14 (16,3) | 11 (12,8) | 59 (68,6) | |
| Yaş (yıl) | 11,9±3,6 (6-18) | 9,8±3,6 (5-14) | 10,8±3,5 (4-17) | 0,358 |
| Cinsiyet (K/E) | 11/3 (78,6/21,4) | 6/5 (54,5/45,5) | 34/25 (57,6/42,4) | 0,319 |
| VKİ (kg/ m ²) | 21±2,2 (18-25) | 19,7±2,1 (17-25) | 20,6±2,2 (17-28) | 0,382 |
| Alerji öyküsü n (%) | 5(35,7) | 2(18,2) | 14(23,7) | 0,554 |

L(+): Laktoz hidrojen nefes testi pozitif, F(+): Fruktoz hidrojen nefes testi pozitif, LF (-): Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testi negatif

Değerler ortalama ±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Laktoz intoleransı olanların 3'ü (%21,4) 9 yaş ve altında iken 11'i (%78,6) 10 yaş ve üzerinde idi. Fruktoz intoleransı olanların ise 5'i (%45,5) 9 yaş ve altında iken 6'sı (%54,5) 10 yaş ve üzerinde idi. Laktoz ve fruktoz intoleransı birlikte olan iki hasta ise 13 ve 16 yaşlarındaydı. Laktoz intoleransı oranı, 9 yaş ve altı grubundaki hastalarda %10,3 (3/29) iken, 10 yaş ve üstündeki hastalarda %19,2 (11/57) idi. Fruktoz intoleransı olanların oranı ise 9 yaş ve altı grubunda %17,2 (5/29) iken, 10 yaş ve üstünde %10,5 (6/57) olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0,36 ve p: 0,49).

Roma III kriterlerine göre iki hastalığın bulgularını gösteren hastalardan yedi hasta 10 yaş ve üzerinde, yedi hasta da 9 yaş ve altında idi. Bu hasta grubunda laktoz intoleransı oranı % 14,3 iken sadece bir hastalığın bulgularına sahip hasta grubunda ise laktoz intoleransı oranı %18,1 idi. Fruktoz intoleransı için bu oranlar sırasıyla % 36,4 ve % 14,7 idi. Bu iki grup hastalar arasında laktoz ve fruktoz intoleransı oranları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:1 ve p:0,095).

Hastaların 65'inden (%75,6) besin allerjisi öyküsü alındı. Laktoz intoleransı olan grupta %35,7, fruktoz intoleransı olan grupta ise %18,2 oranında besin allerji öyküsü vardı (Tablo 21). Besin allerjisi öyküsü en sık siklik kusma (%42,9) ve fonksiyonel karın ağrısı sendromu (% 41,2) olanlardan alındı.

Hastaların günlük süt tüketimleri 12'sinde (%14) 200 ml'den az iken 74'ünde (%86) 200-400 ml idi. Laktoz intoleransı olan hastaların 3'ü (%21,4) 200 ml altında süt tüketiyorken diğerlerinde (%78,6) süt tüketim miktarı 200-400 ml arasındaydı. 400 ml'den fazla süt tüketen hasta yoktu. İstatistiksel olarak süt tüketimi ile laktoz pozitifliği arasında anlamlı ilişki yoktu (p: 0,255). Beslenme ile şikayetler arasında ilişki hastaların 41'inde (% 47,7) mevcuttu.

İBS hastalarının 12'sinde (%27,2) karbonhidrat intoleransı saptandı. Fonksiyonel karın ağrısı olan 10 hastanın (%41,6), fonksiyonel karın ağrısı sendromu olan 5 hastanın (%29,4) hidrojen nefes testleri pozitif. Hastaların demografik verileri, HNT sonuçları Tablo 22'de gösterilmiştir. İBS, fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel karın ağrısı sendromları yaş, cinsiyet, laktoz ve fruktoz intoleransı sıklığı açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0,71; p:0,749; p: 0,40 ve p: 0,80).

Tablo 22. Fonksiyonel GIS hastalıkları demografik verileri

| | Toplam n: 86 | İBS n:44 | FKA n:24 | FKAS n:17 | S.Kusma n:7 | Ruminasyon n:7 |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Yaş | 10,9±3,5 | 10,6 ±3,7 | 10,9±3,4 | 11,8±3,2 | 8,7±2,1 | 10,7±2,5 |
| Cinsiyet K/E | 52/34 | 30/14 | 13/11 | 9/8 | 5/2 | 5/2 |
| Alerji öyküsü (n%) | 65/21 75,6/24,4 | 12/32 27,3/72,7 | 2/22 8,3/91,7 | 7/10 41,2/58,8 | 3/7 42,9/57,1 | 1/6 14,3/85,7 |
| L(+)(n,%) | 14 (16,3) | 6 (13,6) | 6 (25) | 2 (11,7) | 0 | 1 (14,3) |
| F(+)(n,%) | 11(12,8) | 5 (11,4) | 3 (12,5) | 3 (17,7) | 1 (14,2) | 3 (42,8) |
| LF(+)(n,%) | 2(2,3) | 1 (2,2) | 1 (4,1) | 0 | 0 | 0 |
| TOPLAM | 27 (31,4) | 12(27,2) | 10(41,6) | 5(29,4) | 1(14,2) | 4 (57,1) |

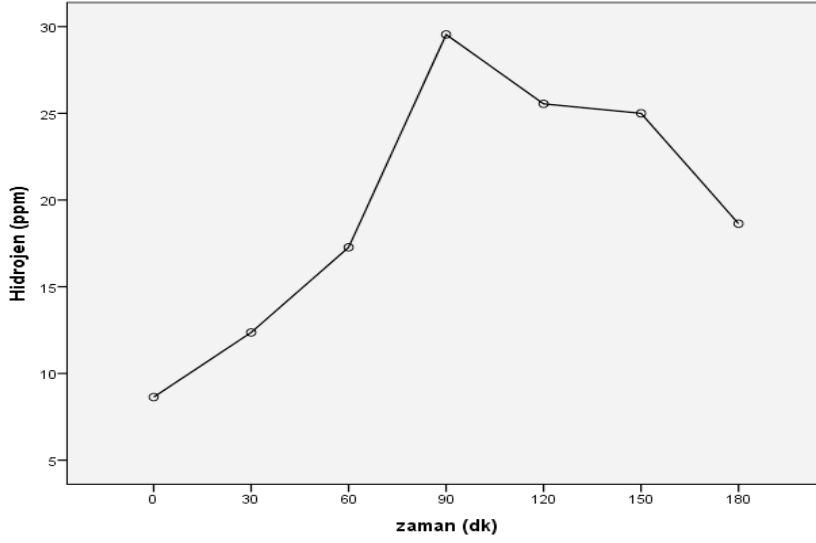
İBS:İrritabl bağırsak sendromu, FKA: Fonksiyonel karın ağrısı, FKAS: Fonksiyonel karın ağrısı sendromu, L(+) Laktoz hidrojen nefes testi pozitif, F(+) Fruktoz hidrojen nefes testi pozitif, LF(+) Laktoz ve fruktoz hidrojen testleri pozitif, LF(-) Laktoz ve fruktoz hidrojen testleri negatif

Laktoz veya fruktoz intoleransı olan ve olmayan hastaların Roma III kriterlerine göre aldıkları tanımlar Tablo 23'de gösterilmiştir. Laktoz intoleransı olan bir, fruktoz intoleransı olan dört hastada iki hastalığın birlikteliği vardı. Laktoz veya fruktoz hidrojen nefes testleri pozitif ve negatif sonuçlanan hastalarda İBS, fonksiyonel karın ağrısı ve sendromu sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$; Tablo 23). Her iki test pozitif olan iki hastanın biri İBS diğeri fonksiyonel karın ağrısı tanısı idi.

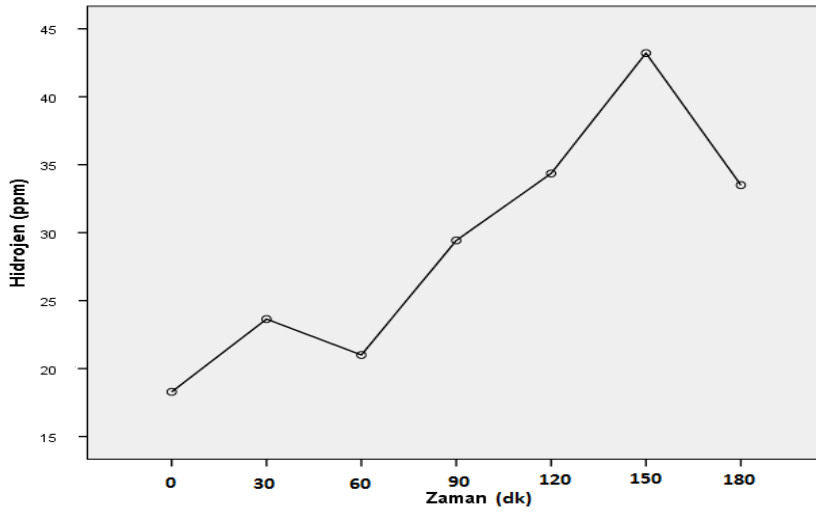
Tablo 23. Fonksiyonel GIS hastalıklarının HNT sonuçları

| | L (+) n | F (+) n | LF(-) n | P |
|--|------------|------------|------------|-------|
| İBS | 5 | 4 | 26 | 0,686 |
| Fonksiyonel karın ağrısı | 6 | 2 | 11 | 0,740 |
| Fonksiyonel karın ağrısı sendromu | 2 | 1 | 12 | 0,08 |
| Fonksiyonel dispepsi | 0 | 0 | 1 | |
| İki Hastalık birlikteliği Olanlar | | | | |
| İBS+Adelosa ruminasyon | 1 | 0 | 1 | |
| İBS+Siklik kusma | 0 | 1 | 5 | |
| Fonksiyonel karın ağrısı+Adelosa ruminasyon | 0 | 1 | 2 | |
| Fonksiyonel karın ağrısı sendromu+Adelosa ruminasyon | 0 | 2 | 0 | |
| Fonksiyonel karın ağrısı +Siklik kusma | 0 | 0 | 1 | |
| TOPLAM (n) | 14 | 11 | 59 | |

Fruktoz intoleransı olan hastalarda nefes testi sırasında H düzeyi 90. dakikada maksimum değerine ulaşırken bu artış laktoz intoleransı olanlarda yaklaşık 150. dakikada gözlemlendi (Şekil 12a, Şekil 12b).



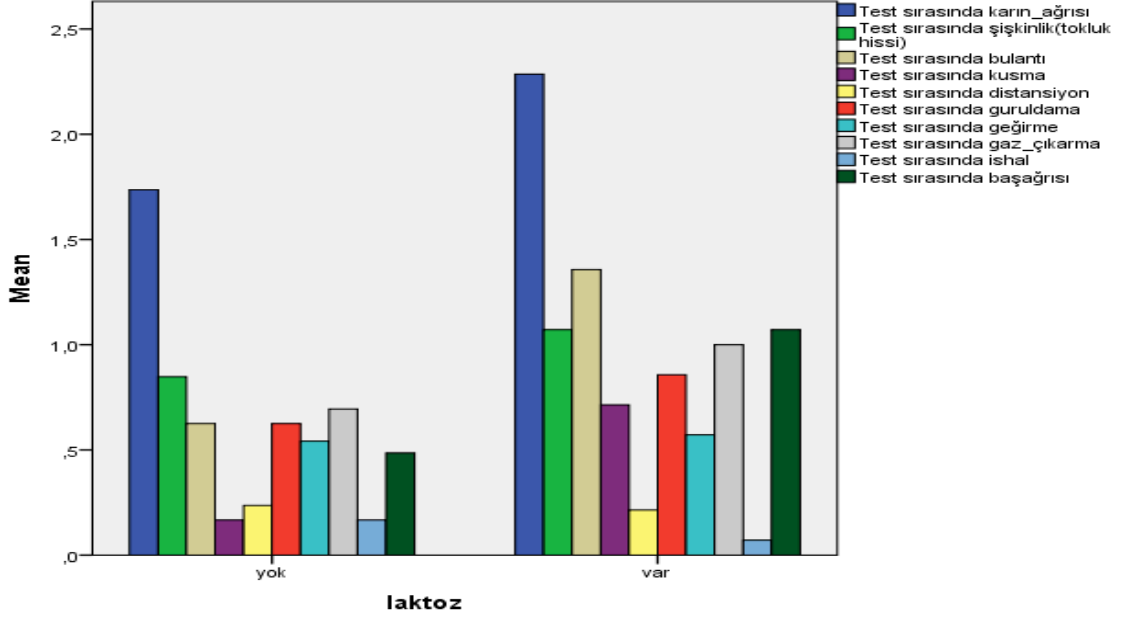
Şekil 12a. Fruktoz intoleransı olanlarda HNT sırasında H düzeyinin zamanla değişimi



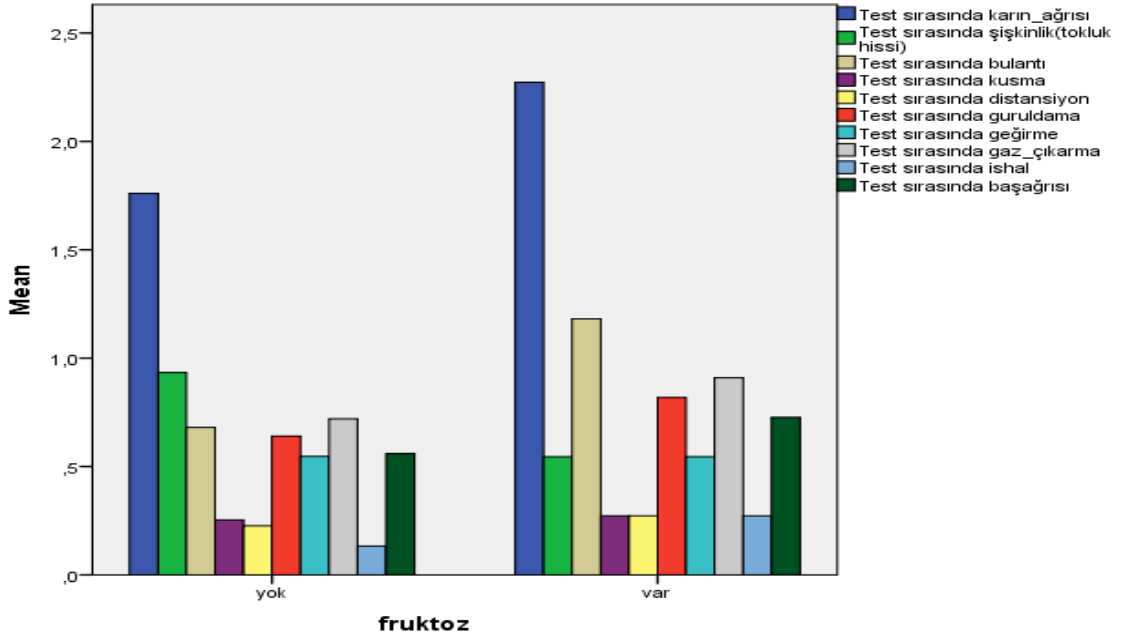
Şekil 12b. Laktoz intoleransı olanlarda HNT sırasında H düzeyinin zamanla değişimi

Hidrojen nefes testi sırasında hastaların %22,2'sinde (19 hasta) herhangi bir yakınma olmazken %77,9'unda (67 hasta) karın ağrısı, şişkinlik, distansiyon ve bulantı-kusma gibi bazı yakınmalar gözlemlendi. Test sırasında şikayeti olmayan 19 hastanın 2'si fruktoz biri de laktoz intoleransı olan hastalardı. Dolayısıyla laktoz intoleransı olan 13 (%92,8), fruktoz intoleransı olan 9 (%81,8) hastada HNT sırasında şikayet gözlemlendi. Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testleri negatif sonuçlanan hastaların % 42'sinde (16 hasta) şikayet olmazken %58'inde (43 hasta) mevcuttu.

Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testleri pozitif ve negatif sonuçlanan hastaların test sırasında gözlenen şikayetleri Şekil 13a ve Şekil 13b’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında test sırasında görülen yakınmalar yönünden anlamlı fark yoktu (Tablo 24, $p>0,05$).



Şekil 13a. Laktoz intoleransı olan ve olmayanlarda HNT sırasında gözlenen şikayetler



Şekil 13b. Fruktoz intoleransı olan ve olmayanlarda HNT sırasında gözlenen şikayetler

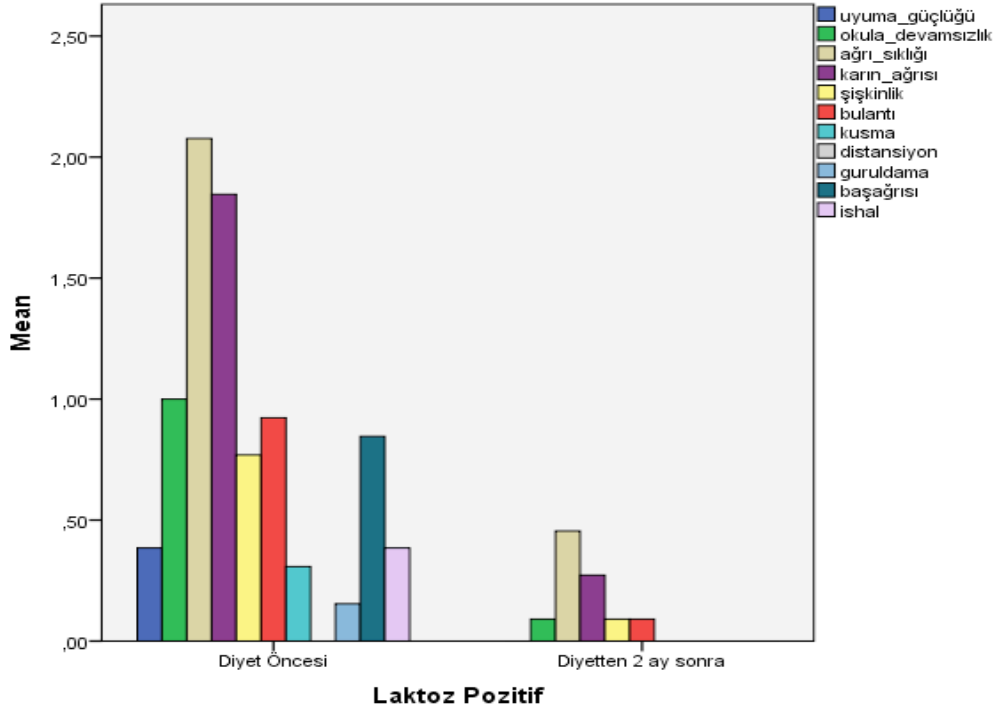
Tablo 24. Laktoz ve fruktoz intoleransı olan ve olmayanların HNT sırasındaki şikayetleri

| | L(+) | L(-) | p | F(+) | F(-) | p |
|--------------|----------|---------|-------|---------|---------|-------|
| Karın ağrısı | 3(0-3) | 2(0-4) | 0,056 | 2(0-3) | 2(0-3) | 0,236 |
| Şişkinlik | 0,5(0-3) | 0(0-3) | 0,60 | 0(0-3) | 0(0-3) | 0,221 |
| Bulantı | 1(0-3) | 0 (0-3) | 0,067 | 0 (0-3) | 0 (0-3) | 0,240 |
| Baş ağrısı | 0(0-3) | 0(0-3) | 0,092 | 0(0-3) | 0(0-3) | 0,511 |
| Distansiyon | 0(0-2) | 0(0-3) | 0,578 | 0(0-3) | 0(0-3) | 0,625 |
| Guruldama | 0(0-3) | 0(0-3) | 0,965 | 0(0-3) | 0(0-3) | 0,994 |
| İshal | 0(0-1) | 0(0-1) | 0,365 | 0(0-1) | 0(0-1) | 0,231 |
| Kusma | 0(0-3) | 0(0-1) | 0,147 | 0(0-1) | 0(0-3) | 0,504 |

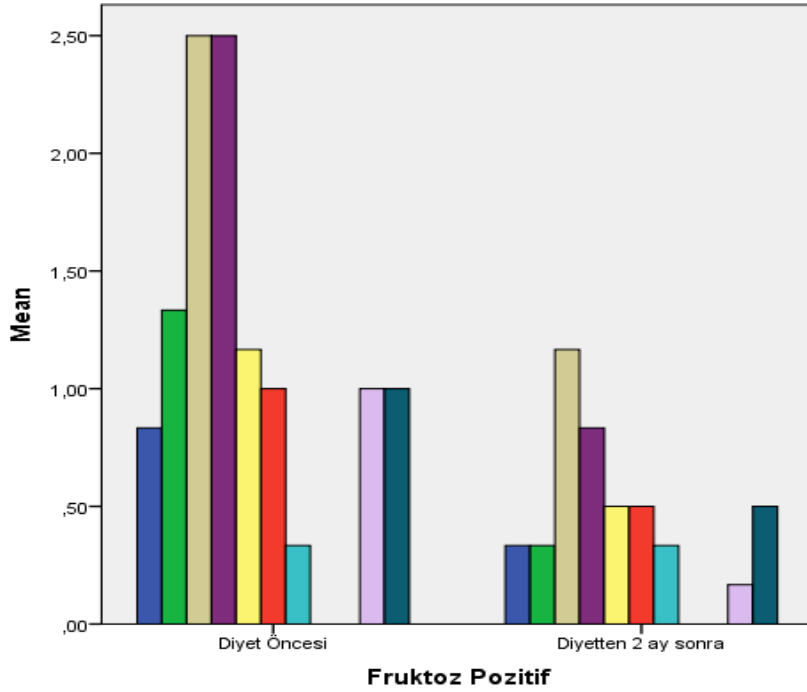
Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testleri pozitif sonuçlanan hastaların şikayetleri 2.ayın sonunda tekrar sorgulandı. Laktoz intoleransı olan hastaların biri izlemiden çıkmıştı, iki hasta diyetine uymuyordu. İzlemi yapılan 11 hastanın 8'inin şikayetleri ikinci ay sonunda tamamen düzelirken 3'ünde şikayetler azalmıştı. Hastaların karın ağrısı sıklığı ve şiddeti, bulantı, şişkinlik ve okula devamsızlık şikayetlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 25, Şekil 14a).

Fruktoz intoleransı olanların ise birinin takibi yapılamazken dört hastanın diyetlerine uymadıkları öğrenildi. Takibi yapılabilen 6 hastanın birinde şikayetler hiç düzelmemiş, 3 hastada şikayetler azalmış, 2 hasta ise tamamen düzelmişti. Fruktoz intoleransı olanların karın ağrısı şiddetinde diyet sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 25, Şekil 14b).



Şekil 14a. Laktoz intoleransı olan hastaların diyet öncesi ve sonrasındaki şikayetleri



Şekil 14b. Fruktöz intoleransı olan hastaların diyet öncesi ve sonrasındaki şikayetleri

Tablo 25. Diyet verilen hastaların şikayetlerindeki değişme

| | | Diyet öncesi | 2.ay sonu | P değeri |
|-------------------------|-----------------|--------------|-----------|--------------|
| Karın ağrısının şiddeti | Laktoz pozitif | 2 (1-3) | 0 (0-1) | 0,002 |
| | Fruktoz pozitif | 2,5 (2-3) | 0,5 (0-3) | 0,041 |
| Karın ağrısının sıklığı | Laktoz pozitif | 2 (1-4) | 0 (0-2) | 0,003 |
| | Fruktoz pozitif | 2 (2-4) | 0,5 (0-4) | 0,066 |
| Bulantı | Laktoz pozitif | 1 (0-2) | 0 (0-1) | 0,015 |
| | Fruktoz pozitif | 1 (0-2) | 0 (0-2) | 0,257 |
| Kusma | Laktoz pozitif | 0 (0-2) | 0 | 0,102 |
| | Fruktoz pozitif | 0 (0-2) | 0 (0-1) | 1 |
| Şişkinlik | Laktoz pozitif | 1 (0-2) | 0 (0-1) | 0,024 |
| | Fruktoz pozitif | 1,5 (0-2) | 0 (0-3) | 0,194 |
| İshal | Laktoz pozitif | 0 (0-3) | 0 | 0,180 |
| | Fruktoz pozitif | 0,5 (0-3) | 0 (0-1) | 0,180 |
| Guruldama | Laktoz pozitif | 0 | 0 | 0,317 |
| | Fruktoz pozitif | 0 | 0 | 1 |
| Baş ağrısı | Laktoz pozitif | 1 (0-2) | 0 | 0,09 |
| | Fruktoz pozitif | 1 (0-2) | 0 (0-2) | 0,257 |
| Uyuma güçlüğü | Laktoz pozitif | 0 (0-2) | 0 | 0,102 |
| | Fruktoz pozitif | 0,5 (0-2) | 0 (0-2) | 0,180 |
| Okula devamsızlık | Laktoz pozitif | 0,5 (0-3) | 0 (0-1) | 0,046 |
| | Fruktoz pozitif | 1 (0-3) | 1 (0-1) | 0,063 |

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Tekrarlayan karın ağrısı; hastaları fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak etkileyebilen yaşam kalitesini bozan ve sıklıkla hekime başvuru nedeni olabilen bir semptomdur. Okul çağı çocuklarının %13-38'ini etkileyebilmektedir (1,2). Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısının nedenini bulmak için tanı amaçlı pek çok test yapılabilmektedir. Bunların bir kısmı zor, pahalı ve zaman alıcıdır. Tüm yapılan teklilere rağmen bazen sonuç alınamamaktadır.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar yapısal ve biyokimyasal bozukluklarla açıklanamayan kronik veya tekrarlayıcı bazı gastrointestinal yakınmalardan oluşan heterojen hastalıklar grubudur (3,27-28). Çocuklarda bu hastalıkları tanımlamak için en son 2006 da Roma III kriterleri yayınlanmıştır (4-6). Bu hastalıkların tanısı organik nedenlerin dışlanması ve bu kriterlerin sorgulanması ile konulmaktadır. Bu kriterler sadece hastalara tanı koymada değil, bu hastalıkların toplumdaki sıklığını araştırmada da kullanılmaktadır. Çalışmamızda tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle izlenen hastaların sınıflandırılmasında Roma III kriterleri kullanıldı. Literatürde tekrarlayan karın ağrılarının yaş ile bağlantısının olup olmadığı belirtilmemiş olup yedi-dokuz yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (144). Cinsiyet farkı açısından ise değişik görüşler mevcuttur. Kızlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayınların yanı sıra her iki cinsten eşit olduğunu gösteren yayınlar da vardır (144,145). Olgularımızın yaş ortalaması $10,94 \pm 3,5$ olup kızlarda görülme oranı daha yüksek idi.

Walker ve arkadaşlarının tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda yaptıkları prevalans çalışmasında hastaların %44,8'inde İBS, %15,9'unda fonksiyonel dispepsi, %7,5'inde fonksiyonel karın ağrısı ve %4,7'sinde abdominal migren olduğu bulunmuştur (31). Diğer bir çalışmada ise tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklar Roma III kriterlerine göre değerlendirildiklerinde %53,8 oranıyla birinci sırada fonksiyonel karın ağrısı bulunurken, %38,5'inde İBS, %7,7 oranlarında da fonksiyonel dispepsi ve abdominal migren yer almıştır (146). Başka bir prospektif çalışmada hastaların %65'inde İBS %35'inde ise fonksiyonel karın ağrısı saptanmıştır (147). Ülkemizde konuyla ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla beraber Soylu ve arkadaşlarının çalışmasında tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklar Roma III kriterlerine göre değerlendirildiklerinde tanılar arasında %59 oranında fonksiyonel dispepsi, %22 ve %14 oranlarında ise

fonksiyonel karın ağrısı ve İBS yer almıştır (148). Çalışmamızda hastaların %51,2'sinde İBS, %27,9'unda fonksiyonel karın ağrısı, %19,8'inde fonksiyonel karın ağrısı sendromu, %8'inde siklik kusma, %8'inde de adolosan ruminasyon sendromu mevcuttu. İBS diğer çalışmalarla benzer oranlarda saptanmasına rağmen fonksiyonel dispepsi yalnız bir vakada vardı. Siklik kusma ve adolosan ruminasyon diğer hastalıklarla birlikte görüldü. Daha önceki çalışmalarda iki veya daha çok hastalığın bir arada olabileceği bildirilmiştir (149,150). Özellikle viseral sensitivite ve intestinal motilitenin anormal olması, beyin-bağırsak aksındaki değişiklikler gibi benzer patofizyolojik durumlar, iki veya daha fazla durumun bir arada görülmesine neden olabilir. Bu oranın %1-8 arasında değiştiği bildirilmekle beraber (151) Helgeland ve arkadaşları tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda Roma III kriterlerini kullanarak yaptıkları çalışmada hastalarının %29'unda iki, %3'ünde ise üç hastalığın birlikteliğinin olduğunu bildirmişlerdir (150). Çalışmamızda %16,2 hastada iki hastalığın birlikteliği vardı. Caplan ve arkadaşları hastalıkların birlikte görülme oranının, 10-18 yaş arasında 4-9 yaşa göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. 10-18 yaş arasında hasta soruları kendi yanıtlayabilirken daha küçük yaşlarda aileleri yanıtlamaktadır (57). Çalışmamızda 14 hastanın 7'si 10 yaş ve üstü diğerleri 9 yaş ve altında idi.

Fonksiyonel dispepsi üst abdomende persistan veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık hissidir. Amerikada'ki prevalansının %5-16 arasında olduğu bildirilmiştir (38). Yapılan bir çalışmada Türkiye'de H.pylori prevalansının %77,5 olduğu söylenirken fonksiyonel dispepsi oranının bilinmediği bildirilmiştir (152). Soylu ve arkadaşları tekrarlayan karın ağrısı olan çocukların %59'unda fonksiyonel dispepsi olduğunu bildirmişlerdir (148). Fonksiyonel dispepsinin yüksek oranda sonuçlanmasının ve aynı zamanda çalışmalarının eksik yönü, çalışmanın retrospektif olup tüm hastalara endoskopi uygulanmaması ve bu hasta grubunun da çalışmaya dahil edilmesi olarak gösterilmiştir. Son yıllarda çocuklarda fonksiyonel dispepsi tanısı için endoskopi yapılma gerekliliği kaldırılmıştır. Çünkü çocuklarda bu tür semptomlar varlığında mukozal bulgular olma olasılığı erişkinlerden daha düşüktür. Endoskopi endikasyonları olarak asit baskılayıcı tedaviye rağmen yakınmaların devam etmesi ve bu ilaçların kesilmesi ile yakınmaların tekrar başlaması, yutma güçlüğünün olması ve H.pylori enfeksiyonunun doğrulanması olarak belirtilmiştir (5). Merkezimizde üst kadran ağrısı nedeniyle görülen, dispeptik yakınları olan hastalara öncelikle diyet önerilerinde bulunulup antiasit tedavi

başlanmakta yanıt yoksa endoskopi uygulanmaktadır. Çalışmamızda laktoz ve fruktoz intoleransı olmayan yalnız bir hastada fonksiyonel dispepsi vardı. Çalışmamızda üst abdominal bölgede rahatsızlık şikayeti olan hastaların tümüne endoskopi uygulanmış olup hastaların patoloji raporlarında gastrit bulguları yada H.pylori pozitifliği mevcut olduğu için fonksiyonel dispepsi grubunda yer almadılar. Dolayısıyla fonksiyonel dispepsi grubundaki hasta sayısının az olmasının buna bağlı olabileceği düşünüldü.

İBS'de karın ağrısı yada rahatsızlık hissine bağırsak alışkanlığındaki değişikliğin eşlik etmesi söz konusudur. Literatürdeki çalışmalar Kuzey Amerika'da erişkinlerdeki sıklığının %3-20 arasında değiştiğini genelde %10-15 olarak rapor edildiğini bildirmiştir. Bu oran çocuklar arasında da benzerdir (38,153). Diğer bir çalışmada ise bu oranın %22-45 arasında olduğu bildirilmiştir (28). Hyams ve arkadaşları 5 yaş ve üzerinde tekrarlayan karın ağrısı olan 227 olgunun 117'sinde (%52) İBS semptomları olduğunu bildirmişlerdir (154). Çalışmamızda İBS %51,2 hastada saptandı. Erişkin yaş grubunda kız erkek oranınının 1,4/1 iken, çocuklarda eşit olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kız erkek oranı 30/14:2,1 idi. İBS'de erişkin ve adolesan yaş grubunda ishal, kabızlık veya değişken klinik tablolar hakim iken çocukluk yaş grubunda ishal yakınması daha sık görülmektedir (155). Çalışmamızda İBS olan 23 hastada kabızlık, 14 hastada ishal yakınması daha sıkken diğerlerinde hem ishal hemde kabızlığın olduğu dönemler vardı. Laktoz İBS'de önemi kanıtlanan ilk karbonhidrattır (156). Erişkinler arasında yapılan çalışmada laktoz intoleransı İBS olan hastalarda daha sık gözlenmiştir (157). İBS hastalarının %27'sinde laktoz hidrojen nefes testi pozitif saptanmış olup diyetle belirgin düzelme izlenmiştir (158). Corlew-Roath ve arkadaşları ise İBS olan ve olmayan hastaların oluşturduğu iki grupta da laktoz intoleransı oranlarını benzer bulmuşlardır (159). İBS'de fruktozun semptomları arttırdığı ve fruktoz kısıtlanınca da semptomların düzeldiği bilinmektedir (159). İBS olan ve olmayanlarda fruktoz intoleransı aynı sıklıkta bulunmuş ancak fruktoz intoleransı olmayanlarda da semptomlar fruktozsuz diyetle düzelmiştir (99). Çalışmamızda fruktoz intoleransı olanların %45,5'inde, laktoz intoleransı olanların ise %42,9'unda İBS varken İBS olan hastaların %13,6'sında laktoz, %11,4'ünde fruktoz ve %2,2'sinde laktoz ve fruktoz intoleransı mevcuttu.

Fonksiyonel karın ağrısı son iki aydır devam eden bağırsak semptomlarının eşlik etmediği karın ağrısı olarak tanımlanır. Eğer bunlara yorgunluk, uyku bozukluğu, baş

ağrısı ve ekstremitte ağrısı gibi diğer somatik semptomlar eşlik ederse fonksiyonel karın ağrısı sendromu olarak tanımlanmaktadır (5). Fonksiyonel karın ağrısının batı ülkelerindeki sıklığı %0,3-19 arasında ortalama %8,4 olarak bildirilmiştir (38). Laktoz ve fruktoz malabsorbsiyonunun fonksiyonel karın ağrısına neden oldukları bilinmektedir (8,10). Çalışmamızda fonksiyonel karın ağrısı %27,9 fonksiyonel karın ağrısı sendromu ise %19,8 hastada vardı. Her ikisinin de siklik kusma ve adelson ruminasyon sendromu ile birlikteliği mevcuttu. Laktoz intoleransı olanların %35,7'sinde, fruktoz intoleransı olanların %27,3'ünde fonksiyonel karın ağrısı varken laktoz intoleransı olanların %21,4'ünde, fruktoz intoleransı olanların ise %27,3'ünde fonksiyonel karın ağrısı sendromu gözlemlendi.

Çocukluk dönemlerinde kabızlık fonksiyonel ya da organik nedenlere bağlı olmasına rağmen olguların büyük bölümünde fonksiyonel olarak görülmektedir (160). Daha önce erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda Roma III kriterlerinin konstipasyon semptomlu İBS ve fonksiyonel kabızlığı yeterince ayırt edemediği yönünde sonuçlara varılmıştır. Konstipasyonu olan İBS hastalarının %89,5'inin aynı zamanda fonksiyonel kabızlık kriterlerini karşılarken fonksiyonel kabızlığı olan hastaların da %43,8'inin kabızlığın hakim olduğu İBS kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (161). İBS kadar olmasa da sadece fonksiyonel kabızlık kriterlerini karşılayan bazı hastalarda karın ağrısı veya rahatsızlık hissi tarifleyebilmektedirler. Çalışmamızda İBS hastalarının 23'ü kabızlık tarif etmişti. Fonksiyonel kabızlık tanısı alan hasta olmadı.

Siklik kusma Roma kriterlerine göre bulantının eşlik ettiği tekrarlayan kusma atakları olarak tanımlanır. Arada sağlıklı dönemler de vardır. Çocuklarda adullardan daha siktir. Özellikle 2-7 yaş arasında daha fazla görülür. Ailede İBS ve migren tipi baş ağrısı öyküsü siktir. Helgeland ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda %2 oranında siklik kusma, %6 oranında siklik kusma ve İBS, %8 oranında da siklik kusma ve abdominal migren birlikteliğinin olduğunu bildirmişlerdir (150). Çalışmamızda siklik kusma olan hastaların 6'sının İBS, birinin de fonksiyonel karın ağrısı ile birlikteliği vardı. Hastaların 3'ü 7 yaş ve altında olup kız erkek oranı 5/2 idi. Hastaların 5'inden ailede migren tipi baş ağrısı öyküsü alındı. Literatürde laktoz yada fruktoz intoleransının siklik kusma ile ilişkisini saptamaya yönelik bir çalışmaya

rastlanmadı. Çalışmamızda siklik kusması olan hastaların yalnız birinde fruktoz intoleransı varken laktoz intoleransı saptanmadı.

Adelosan ruminasyon sendromu yemekten dakikalar sonra eforsuz regürjitasyon ve tekrar çiğneme ile karakterizedir. Rajindrajith ve arkadaşları çocuklardaki ruminasyon sıklığını araştırmaya yönelik yaptıkları çalışmada hastaların %18,2'sinde ruminasyona ek olarak diğer fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı birlikteliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların %4,5'inde İBS, %4,5'inde fonksiyonel karın ağrısı, %1,8'inde konstipasyon ve %7,3'ünde fonksiyonel dispepsinin ruminasyon ile birlikteliği bildirilmiştir (162). Çalışmamızda hastaların %8'inde ruminasyon tanısına ek diğer fonksiyonel GIS hastalıkların tanı birlikteliği vardı. Ruminasyon tanısı alan yedi hastanın ikisi İBS, üçü fonksiyonel karın ağrısı ve ikisi fonksiyonel karın ağrısı sendromu grubunda yer aldılar. Literatürde laktoz yada fruktoz intoleransının ruminasyon ile ilişkisini saptamaya yönelik bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda ruminasyonu olan hastaların yalnız birinde laktoz intoleransı varken üçünde fruktoz intoleransı saptandı.

Besinlerde bulunan bazı proteinler fonksiyonel gastrointestinal hastalıklara neden olabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda özellikle İBS ve fonksiyonel dispepsi olmak üzere diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda besin alerjilerinin önemli olabileceği bildirilmiştir. Metabolik besin intoleransı veya sensitivitesinin en sık nedeni ise laktoz intoleransıdır (163). Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının besinlere bağlı olma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (164). Çalışmamızdaki hastaların %75,6'sında besin alerjisi öyküsü varken %24,4'ünde yoktu. Laktoz intoleransı olanların %35,7'sinden fruktoz intoleransı olanların ise %18,2'sinden besin alerjisi öyküsü alındı. Yapılan çalışmalarda siklik kusması olan çocuklarda deri prick testi ve süt, yumurta ve soya için spesfik İgE değerleri yüksek oranda pozitif sonuçlandığı ve diyet tedavisiyle kusma şikayetinde azalma olduğu bildirilmiş olup, inek sütü alerjisi olan çocuklarda fonksiyonel gastrointestinal hastalık gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir (165,166). Çalışmamızda en sık besin alerjisi öyküsü fonksiyonel karın ağrısı sendromu (%41,2) ve siklik kusma (%42,9) olanlardan alındı ancak hastalara prick testi ve spesfik İgE çalışılmadı.

Laktoz ve fruktoz malabsorbsiyonu kronik, tekrarlayıcı karın ağrısı nedeni olabilmektedir (8, 10). Özellikle son yıllarda beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle fruktozun tatlandırıcı olarak kullanımının artması sonucunda bu şikayetler daha önemli hale gelmiştir (99,103). Karbonhidrat malabsorbsiyonu sadece karın ağrısı değil şişkinlik, bulantı, kusma, gaz oluşumu, GER, depresyon gibi çok çeşitli semptomlara neden olabilmektedir (21). Dolayısıyla bu kadar geniş klinik yelpazede karşımıza çıkabilen bu durumun erken tanı ve tedavisinin yapılması pahalı, zor, uzun zaman alıcı ve yıpratıcı olan gereksiz pek çok tetkikin yapılmasını önleyebilir.

Fruktozun emilim kapasitesi tam olarak bilinmemektedir. Gibson ve arkadaşları çalışmalarında toplumun %50'sinin 25 gr'ın üstünü absorbe edemeyeceğini bildirmişlerdir (21). 1980'den itibaren yapılan araştırmalar fonksiyonel bağırsak şikayetlerinin fruktoz malabsorbsiyonunda sıklığı ve bu durumun HFCS kullanımının artmasıyla daha da arttığı yönündedir (167). Günlük fruktoz alımı tüm bireylerde bir yaş üstünde ortalama 49 gr iken adölesanlarda ise 75 gr'dır. Fruktoz malabsorbsiyon oranı erişkinlerde %60 olarak bulunurken çocuklarda %33 ve %65'lere varan sonuçlar elde edilmiştir (8,10,164). Çalışmamızda hastaların %12,8'inde fruktoz intoleransı saptandı. Bu oran literatürdeki bazı çalışmalara oranla düşük olmasına rağmen özellikle ülkemizde bununla ilgili bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Ayrıca bağırsaktaki bakteriyel aşırı çoğalmanın HNT'de yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. Nucera ve arkadaşları İBS'li hastalarda HNT ile bakteriyel aşırı çoğalma tedavisi öncesinde laktoz malabsorbsiyon oranını %83 tedavi sonrasında %48 bulmuşlardır. Fruktoz malabsorbsiyon oranını ise tedavi öncesinde %75 iken sonrasında %25'e düşmüştür. Dolayısıyla laktoz ve fruktoz malabsorbsiyonunu saptamaya yönelik yapılacak nefes testlerinin bakteriyel aşırı çoğalma dışlanması ardından yapılmasının daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda öncelikle bakteriyel aşırı çoğalma dışlanarak sonrasında laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testleri yapıldı. Fruktoz malabsorbsiyon sıklığı yaşla beraber azalır. Jones ve arkadaşları fruktoz malabsorbsiyonunun 1-3 yaş arasında 5 yaştan daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (11). Bunun nedeni gelişmekte olan bağırsağın fruktoz emilimi için maturasyonunu tamamlama süreci olabilir. Bu maturasyon tamamlandınca fruktoz malabsorbsiyon oranı da azalmaktadır. Ayrıca bu çalışmada 1-9 yaş arasında fruktoz malabsorbsiyon oranı 10 yaş ve üstüne göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonucu destekler nitelikte başka

çalışmalar da mevcuttur (121). Çalışmamızda fruktoz malabsorbsiyonu olan hastaların %45,5'i 9 yaş ve altında iken %54,5'i 10 yaş ve üzerinde idi. Bu yaş gruplarında fruktoz malabsorbsiyon sıklığı açısından fark yoktu. Çalışmalarda fruktoz malabsorbsiyonu genellikle bayanlarda sık gözlenmekle birlikte bazılarında fark bulunamamıştır (15,164). Çalışmamızdaki vakaların kız erkek oranı 6/5 idi.

Laktoz intoleransı en yaygın enzim eksikliğidir. Özellikle Afrika ve Asya'da sık görülen bir rahatsızlıktır. Türkiye'de prevalansı kesin bilinmemekle birlikte %70 civarında olduğu tahmin edilmektedir (72). Tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda laktoz intolerans sıklığını saptamaya yönelik çalışmalarda %27, %24 ve %30 oranları bildirilmiştir (8,168-169). Ülkemizde karın ağrısı olan çocuklarda laktoz intoleransının prevalansına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda %16,3 oranında laktoz intoleransı saptandı. Bebeklik döneminde yeterli olan enzim düzeyi çocukluk yaş grubunda azalır. Dolayısıyla laktoz intoleransı yaşla birlikte artış gösterir (138,170). Çin'de yapılan çalışmada 3-5 yaş arasında sıklığı %12,2, 7-8 yaşta %33,1 ve 11-13 yaş aralığında %30,5 olarak bulunmuştur (171). Bazı çalışmalarda laktoz intoleransının kızlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (164). Çalışmamızda hastaların kız erkek oranı 11/3 iken, % 21,4'ü 9 yaş ve altında % 78,6'sı ise 10 yaş ve üstündeydi. Bu yaş gruplarında laktoz intolerans sıklığı hesaplandığında ise anlamlı fark bulunmadı.

Laktoz intoleransında tüketilen süt miktarı önemlidir. Düşük miktarlar tolere edilebilirken yüksek dozda şikayet oluşabilir. Çalışmamızda günlük süt tüketimi hastaların %14'ünde 200 ml'ten az iken diğerlerinde 200-400 ml arasında idi. Hastalarımızın çoğu 200-400 ml arasında süt tüketmekteydiler ki bu oran yaklaşık 25 gr laktoza dolayısıyla test sırasında kullanılan laktoz dozuna denk gelmekteydi. Laktoz ve fruktoz intoleransının tanısında hastadan alınan öykü önemli yer tutar. Hastaların belirli besin maddelerini tükettikten sonra şikayetlerinin olması anlamlıdır. Çalışmamızda beslenme ile şikayetler arasında birliktelik % 47,7 hastada vardı. Hastalarımızın toplamda %31,4'ünde karbonhidrat intoleransı saptandığı için pozitif öykü verenlerin bu hasta grubuna ait olabileceği düşünüldü.

Fruktoz malabsorbsiyonunun tanısında HNT kullanılabilir (99). Fruktoz emilimi doz ve fruktoz oranına göre değişir. Bu konu daha çok erişkinlerde çalışılmıştır. 50 gr fruktoz verilince emilimin %58-87, 25 gr verilince %10-53 ve 15 gr verilince de %0-10

arasında değişmektedir. Çocuklarda ise fruktoz dozunun 2 gr/kg olarak verildiğinde HNT testi sonucu %100 pozitifken 1 gr/kg verildiğinde %44 pozitif olduğu söylenmiştir (110). Tanıdaki temel sorun ise sağlıklı bireylerdeki emilim kapasitesinin tam bilinmemesidir (99). Ravich ve arkadaşları sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada fruktoz 50 gr dozunda verildiğinde HNT testinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Rao ve arkadaşları ise 15 gr dozunda pozitif sonuçlandığını bildirmişlerdir (15, 134). Dolayısıyla bu konuda 5 gr ile 50 gr arasında geniş bir aralık vardır. HNT’de kullanılan fruktoz dozu çalışmalarda değişik miktarlarda olmakla beraber ortak varılan nokta erişkinlerde 25 gr %25 konsantrasyonda, çocuklarda ise 1 gr/kg dozunda verilmesinin uygun olacağı yönündedir Tek seferde yüksek doz vermek sakıncalı olabilmektedir (16). Çalışmamızda fruktoz dozu 1 gr/kg dozunda maksimum 50 gr olacak şekilde %25 konsantrasyonda verildi.

Laktoz intoleransının tanısında da çeşitli yöntemler kullanılmakla beraber noninvaziv bir yöntem olan HNT de kullanılmaktadır (25,86). Çalışmamızda tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda tanı amaçlı HNT kullanıldı. Bunun için laktoz 2 gr/kg dozunda maksimum 25 gr ve %25 konsantrasyonda verildi (80). Bazı çalışmalarda laktoz dozu 50 gr olarak verilmiştir. Ancak bu doz yaklaşık 1 litre sütteki laktoz miktarına eşit olduğu için ve bunu tek seferde almak zor olduğundan 25 gr dozun daha uygun olacağı düşünüldü (19,172). Çalışmamızda hastaların süt tüketim miktarları sorgulandığında %86’sının 200-400 ml arasında tükettikleri öğrenildi ki bu miktar test sırasında verilen laktoz miktarına uygundu.

HNT sırasında malabsorbsiyon saptanan hastalarda her zaman semptom gözlenmeyebilir. HNT sonucu pozitif olanlarda test sırasında semptom gözlenmezken negatif olanlarda gözlenebilmektedir. Çünkü semptomların sadece malabsorbsiyona bağlı değil aynı zamanda malabsorbsiyonun beyin barsak aksına bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir (21,133). Adultlarda fruktoz ile yapılan çalışmada %14-60 hastada nefes testi negatif olduğu halde test sırasında semptom gözlendiğini bildirilmiştir (167). Gomora ve arkadaşları çocuklarda 3 farklı fruktoz dozu (1 gr, 15 gr, 45 gr) ile yaptıkları çalışmada %66 vakada test negatif olduğu halde semptom gözlemişleridir. En sık gözlenen şikayet ise karın ağrısı olmuştur. Semptomlar en sık olarak yüksek doz fruktoz verilince gözlenmiştir (10). Wilder-Smith ve arkadaşlarının

çalışmasında ise fruktoz nefes testi pozitif sonuçlananların %4,3'ünde laktoz nefes testi pozitif sonuçlananların %3,4'ünde test sırasında semptom gözlenmezken; semptom gözlenenlerin %22,4'ünde laktoz, %20'sinde de fruktoz ile yapılan nefes testleri negatif sonuçlanmıştır (164). Karbonhidrat intoleransı olanlarda test sırasında semptom olmamasının mekanizması tam bilinmemekle birlikte ortak görüş semptomların varlığında kişisel farklılıkların önemli olduğu yönündedir (133). Dolayısıyla diyetle verilen yanıt da kişisel özellikler gösterir (173). Çalışmamızda test sırasında %22,1 (19) hastada şikayet gözlenmezken diğerleri şikayet tariflediler. Şikayeti olmayan hastaların 2'si fruktoz biri de laktoz intoleransı olan hastalardı. Semptom gözlenen %77,9 (67) hastanın ise 43'ünün nefes testleri negatif sonuçlanmıştır. HNT pozitif ve negatif sonuçlananların semptomları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmalarda HNT sırasında H düzeyinin pik yaptığı zaman ile şikayetlerin şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde H düzeyinin arttığı dönemde şikayetlerinde (karın ağrısı, ishal, şişkinlik) arttığını bildirilmiştir (164). Başka bir çalışmada ise laktoz için şikayetlerin laktoz verildikten 45 dakika sonra artmaya başladığı 4-8 saat sonra en fazla olduğu ve 12 saat sonrada sonlandığı bildirilmiştir (174). Çalışmamızda test sırasındaki hastaların şikayetleri kaydedildi ancak hangi zamanda ortaya çıktıklarına dikkat edilmedi. Dolayısıyla böyle bir kıyaslama yapılamadı.

Latulippe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fruktoz hidrojen nefes testinde H düzeyinin fruktoz alındıktan 1.5-3 saat sonra arttığını bildirmişlerdir (7). Bunun fruktozun sindirimi ve bağırsağa ulaşması için gereken süre olduğu belirtilmiş olup H düzeyinin bazal değere göre 20 ppm den fazla artması ile test pozitif kabul edilmiştir. Hidrojen nefes testinde alınacak cut off değer tam olarak bilinmemektedir. 10-20 ppm arasındaki artış yanlış pozitiflere neden olabilir. Genelde 20 ppm ve üstündeki artış pozitif kabul edilmektedir (99). Çalışmamızda da laktoz ve fruktoz nefes testinde H düzeyinde bazal değere göre en az 20 ppm'lik artış pozitif kabul edildi. Literatürde hidrojen nefes testi sırasında H'nin pik zamanı ve değeri ile ilgili farklı veriler elde edilmiştir. Gomara ve arkadaşlarının çocuklarda fruktoz ile yaptıkları çalışmada HNT'de H düzeyi ilk 60 dakikada 10 ppm'in altında iken 120. dakikada maksimum değerine ulaşmıştır (10). Rao ve arkadaşları ise çalışmalarında 30-54. dakikalar arasında H düzeyinin artmaya başladığını 74-90. dakikalarda da maksimum olduğunu bildirmişlerdir. Farklı dozlarda

fruktoz verilerek yapılan bu çalışmada fruktoz dozunun artmasıyla H pikinin daha erken dönemde görüldüğü bildirilmiştir (15). Genelde laktoz ve fruktoz için H düzeyinde artma 90. dakikadan sonra olmaktadır. Bir saatten kısa sürede H düzeyinde pik olması bakteriyel aşırı çoğalma lehine yorumlanabilmektedir (139). Bu süre etken maddeyi aldıktan sonraki emilme ve akciğer yoluyla atılma sürecini kapsamaktadır. Çalışmamızda laktoz intoleransı olanlarda H düzeyi maksimum değere yaklaşık 150.dakikada ulaşırken, fruktoz intoleransı olanlarda ise maksimum H düzeyi 90. dakikada oldu. Wilder Smith ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fruktozla yapılan HNT’de H pikinin laktoz ile yapılandan 50 dakika önce olduğunu ve bu farklılığın da absorpsiyon yerinin veya bakteriyel metabolizmanın farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceğini bildirmişlerdir (164). Çalışmamızda da benzer olarak fruktoz ile yapılan HNT’de H piki laktoz ile yapılandan yaklaşık 60 dakika önce gözlemlendi.

Fruktoz ve laktoz intoleransının tedavisinde diyet uygulanmaktadır. Diyet tedavisiyle hastaların şikayetlerinde kısa sürede azalma olduğu bilinmektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda fruktoz nefes testi pozitif sonuçlananların diyet tedavisiyle şikayetlerinde 2. haftadan itibaren %81 oranında azalma gözlenmiş olup karın ağrısı ve şişkinlik şikayetlerinde en fazla olmak üzere bulantı, kusma, ishal şikayetlerinde ise 2. ay sonunda tamamen düzelme olduğu bildirilmiştir (10). Wintermeyer ve arkadaşları tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda yaptıkları çalışmada fruktoz intolerans oranını %42 olarak bulmuş olup hastaların karın ağrısı sıklığı ve şiddeti, okula devamsızlık sayısı, uyku problemi, ishal ve bulantı şikayetleri diyet altında 2. haftada anlamlı azalmakla beraber 2. aydan sonra belirgin düzeldiğini belirtmişlerdir (143). Ancak diyete verilen yanıt da kişisel özellikler gösterir (173). Çalışmamızda fruktoz intoleransı olan dört, laktoz intoleransı olan iki hastanın diyetlerine uymadıkları öğrenildi. İki hastanın ise kontrolü yapılamadı. HNT pozitif olan toplam 10 hastanın şikayetleri diyet sonrası 2. ay sonunda tamamen düzeldi. Bunlardan 2’si fruktoz 8’i ise laktoz intoleransı olan gruba aitti. Fruktoz intoleransı olan bir hastanın diyete rağmen şikayetlerinde hiçbir düzelme olmazken 3 hastanın şikayetlerinde azalma gözlemlendi. Laktoz intoleransı olanların ise 3’ünün şikayetleri azalmıştı. Fruktoz intoleransında hastaların şikayetlerindeki düzelme oranının düşük olmasının takip edilen ve diyete uyan hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda 2.ay sonunda laktoz intoleransı olanlarda karın ağrısı sıklığı ve şiddeti, bulantı, şişkinlik ve okula

devamsızlık şikayetlerinde anlamlı azalma olurken fruktoz intoleransı olanların ise karın ağrısı şiddetinde anlamlı azalma gözlemlendi. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi hastaların diyetle verdikleri yanıt kişisel özellikler gösterdiği için bu konuyla ilgili değerlendirmeler çok doğru bilgiler vermeyebilir. Ancak çalışmamızda daha önceki çalışmalarını destekler nitelikte hastaların şikayetlerinde diyetin 2. ayında belirgin düzelme gözlemlendi.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu. Bunlardan birisi sağlıklı kontrollerin olmaması idi. Sağlıklı kontrollerden oluşan grupta da laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testi yapıp, onlardaki laktoz ve fruktoz intolerans oranına bakılmasıyla daha güvenilir sonuçların elde edilebileceği düşünülürdü. Diğer bir eksiklik ise HNT sırasında hastaların şikayetlerinin olduğu zamanın kaydedilmemesiydi. Bu nedenle çalışmamızda H düzeyi ile şikayetler arasında birliktelik olup olmadığını değerlendiremedi. Ayrıca diyet verilen hastaların düzenli poliklinik kontrollerinin yapılamaması da çalışmamızın diğer bir eksik yönüydü. Hastaların diyet tedavisine ilk ne zaman ne oranda yanıt verdikleri değerlendirilemedi.

Sonuç olarak, laktoz ve fruktoz intoleransı çocuk ve erişkinlerde tekrarlayan karın ağrısı başta olmak üzere geniş bir klinik çerçevede karşımıza çıkmaktadır. Laktoz ve fruktoz intoleransı non invaziv bir yöntem olan HNT ile saptanabilmektedir. Özellikle kronik, tekrarlayan ve nedeni bulunamayan karın ağrısı şikayeti ile gelen çocuklarda yüksek maliyetli, zor ve zaman alan pek çok tetkikten önce bu hastalıkların da düşünülmesi faydalı olacaktır. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, diyet tedavisine uyum gösteren hasta sayısının yeterli olmaması nedeni ile daha geniş serileri kapsayan araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda organik nedenlerin dışlandığı tekrarlayan karın ağrısı şikayeti olan 86 çocukta fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ile laktoz ve fruktoz intolerans sıklıkları araştırılmış olup aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- 1- Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar Roma III kriterlerine göre değerlendirildiğinde hastaların % 51,2'si İBS, %27,9'u fonksiyonel karın ağrısı, %27,9'u fonksiyonel karın ağrısı sendromu ve %1,2'si fonksiyonel dispepsi tanımlarını aldılar.
- 2- Hastaların 14'ünde (% 16,2) iki tanı birlikteliği vardı.
- 3- İBS, fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel karın ağrısı sendromu arasında yaş, cinsiyet, BMI, laktoz veya fruktoz intolerans sıklıkları açısından anlamlı fark yoktu.
- 4- HNT sonucuna göre hastaların 14'ünde (%16,3) laktoz, 11'inde (%12,8) fruktoz ve ikisinde (% 2,3) laktoz ve fruktoz intoleransı saptandı.
- 5- Laktoz veya fruktoz intoleransı olanlar ile olmayanlar arasında yaş,cinsiyet, BMI, alerji öyküsü varlığı ile İBS, fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel karın ağrısı sendromu sıklıkları açısından anlamlı fark yoktu.
- 6- HNT sırasında semptom gözlenmeyen 19 hastanın 3'ünde laktoz veya fruktoz intoleransı saptanırken, şikayet gözlenen 67 hastanın 43'ünde test negatif sonuçlandı.
- 7- Laktoz intoleransı olan ve diyet sonrası takip edilen 11 hastanın 3'ünün şikayetleri azalırken, 8'inin tamamen düzeldi. Karın ağrısı sıklığı ve şiddeti, bulantı, şişkinlik ve okula devamsızlık şikayetlerinde anlamlı azalma oldu.
- 8- Fruktoz intoleransı olup takip edilen 6 hastanın 3'ünün şikayeti azalırken, 2'sinin düzeldi. Bir hastanın ise şikayetinde değişme gözlenmedi. Karın ağrısının şiddetinde anlamlı azalma oldu.

KAYNAKLAR

1. Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, Schaffer G, Marshall BM, Di Lorenzo C. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr* 2009; 154(3): 322-6.
2. Chiou E, Nurko S. Management of functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4(3): 293-304.
3. van Tilburg MA, Felix CT. Diet and functional abdominal pain in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(2): 141-8.
4. Baber KF, Anderson J, Puzanovova M, Walker LS. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3): 299-302.
5. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1527-37.
6. Turco R, Boccia G, Miele E, Giannetti E, Buonavolontà R, Quitadamo P, Auricchio R, Staiano A. The association of coeliac disease in childhood with functional gastrointestinal disorders: a prospective study in patients fulfilling Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(7): 783-9.
7. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011; 51(7): 583-92.
8. Gijsbers CF, Kneepkens CM, Büller HA. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr* 2012; 101(9): 411-5.
9. Tsampalieros A, Beauchamp J, Boland M, Mack DR. Dietary fructose intolerance in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2008; 93(12): 1078.
10. Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L, See MC, Medow MS. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3): 303-8.

11. Jones HF, Burt E, Dowling K, Davidson G, Brooks DA, Butler RN. Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(5): 581-4.
12. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, Cammarota G, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(11): 1391-5.
13. Born P. Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints. *World J Gastroenterol* 2007; 13(43): 5687-91. Review.
14. Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(2): 165-74.
15. Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 959-63.
16. Hoekstra JH, van Kempen AA, Bijl SB, Kneepkens CM. Fructose breath hydrogen tests. *Arch Dis Child* 1993; 68(1): 136-8.
17. Carter SL, Attel S. The diagnosis and management of patients with lactose-intolerance. *Nurse Pract* 2013; 38(7): 23-8.
18. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(6): 471-80.
19. Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3(3): 29-33.
20. Hutyra T, Iwańczak B. Lactose intolerance: pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26(152): 148-52.
21. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(4): 349-63.

22. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1048-52.
23. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(4): 367-71.
24. Varea V, de Carpi JM, Puig C, Alda JA, Camacho E, Ormazabal A, Artuch R, Gómez L. Malabsorption of carbohydrates and depression in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(5): 561-5.
25. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3): 312-7.
26. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165-170.
27. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: fiber supplements for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Ann Nutr Metab* 2012; 61(2): 95-101.
28. Bufler P, Gross M, Uhlig HH. Recurrent abdominal pain in childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(17): 295-304. Review.
29. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 121-9.
30. Akaslan A. 2011, Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar tanısında kullanılan Roma III kriterlerinin Türkçeye uyarlanması ve geçerlik güvenilirliği, *Tıpta Uzmanlık* (Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi).
31. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, Caines K, Stutts J, Polk DB, Caplan A, Rasquin-Weber A. Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II Criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(2): 187-917.
32. Troncon LE, Herculano JR Jr, Savoldelli RD, Moraes ER, Secaf M, Oliveira RB. Relationships between intragastric food maldistribution, disturbances of antral contractility, and symptoms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2006; 51(3): 517-26.

33. Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton D, El-Youssef M, Freese D, Walker L, Stephens D. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005; 146(4): 500-5.
34. Sigurdsson L, Flores A, Putnam PE, Hyman PE, Di Lorenzo C. Postviral gastroparesis: presentation, treatment, and outcome. *J Pediatr* 1997; 131(5): 751-4.
35. Nakao H, Konishi H, Mitsufuji S, Yamauchi J, Yasu T, Taniguchi J, Wakabayashi N, Kataoka K, Okanoue T. Comparison of clinical features and patient background in functional dyspepsia and peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 2007; 52(9): 2152-8.
36. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut* 2005; 54(4): 455-60.
37. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 832-40.
38. McOmber MA, Shulman RJ. Pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutr Clin Pract* 2008; 23(3): 268-74.
39. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 1910-5. Review.
40. Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55(12): 1754-9.
41. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 98-104.
42. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(8): 557-63.
43. Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr* 2001; 138(1): 125-8.

44. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005; 54(5): 601-7.
45. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(8): 1868-75. Review.
46. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr* 2000; 47: 117-60. Review.
47. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(4): 454-8.
48. Symon DN, Russell G. Abdominal migraine: a childhood syndrome defined. *Cephalalgia* 1986; 6(4): 223-8.
49. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT; AAP Subcommittee; NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3): 249-61. Review.
50. Campo JV, Bridge J, Ehmann M, Altman S, Lucas A, Birmaher B, Di Lorenzo C, Iyengar S, Brent DA. Recurrent abdominal pain, anxiety, and depression in primary care. *Pediatrics* 2004; 113(4): 817-24.
51. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut* 1993; 34(10): 1400-4.
52. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(8): 1311-7.
53. Di Lorenzo C. Pediatric anorectal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30(1): 269-87.
54. van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3): 345-8.

55. Benninga MA, Voskuijl WP, Akkerhuis GW, Taminiou JA, Büller HA. Colonic transit times and behaviour profiles in children with defecation disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89(1): 13-6.
56. Loening-Baucke V. Aerophagia as cause of gaseous abdominal distention in a toddler. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(2): 204-7.
57. Caplan A, Walker L, Rasquin A. Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(3): 305-16.
58. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(4): 454-8.
59. Heyman MB; Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118(3): 1279-86. Review.
60. Wang Q, Ito M, Adams K, Li BU, Klopstock T, Maslim A, Higashimoto T, Herzog J, Boles RG. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 131(1): 50-8.
61. Jernigan SA, Ware LM. Reversible quantitative EEG changes in a case of cyclic vomiting: evidence for migraine equivalent. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33(1): 80-5.
62. Fleisher DR, Matar M. The cyclic vomiting syndrome: a report of 71 cases and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4): 361-9. Review.
63. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997; 100(6): 977-81.
64. Gokhale R, Huttenlocher PR, Brady L, Kirschner BS. Use of barbiturates in the treatment of cyclic vomiting during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Jul;25(1):64-7. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25(5): 559.
65. Andrews PL. Cyclic vomiting syndrome: timing, targets, and treatment--a basic science perspective. *Dig Dis Sci* 1999; 44(8 Suppl): 31-38.

66. Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, Litzinger K, Perrault J. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatrics* 2003 ; 111(1): 158-62.
67. Khan S, Hyman PE, Cocjin J, Di Lorenzo C. Rumination syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2000; 136(4): 528-31.
68. Özden, A. Yoğurt ve sağlıklı yaşam. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 11(3): 166-178.
69. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics--compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2Suppl): 421S-429S. Review.
70. Robayo-Torres CC, Nichols BL. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev* 2007; 65(2): 95-8. Review
71. Shulman RJ, Feste A, Ou C. Absorption of lactose, glucose polymers, or combination in premature infants. *J Pediatr* 1995; 127(4): 626-31.
72. Edyta Mađry, Ewa Fidler, Jarosław Walkowiak. Lactose Intolerance- Current State of Knowledge. *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.* 9(3) 2010, 343-350.
73. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 113-21.
74. Alizadeh M, Sadr-Nabavi A. Evaluation of a genetic test for diagnose of primary hypolactasia in northeast of iran (khorasan). *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(6): 1127-30.
75. Kruse TA, Bolund L, Grzeschik KH, Ropers HH, Sjöström H, Norén O, Mantei N, Semenza G. The human lactase-phlorizin hydrolase gene is located on chromosome 2. *FEBS Lett* 1988; 240(1-2): 123-6.
76. Sahi T, Isokoski M, Jussila J, Launiala K, Pyorala K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 1973; 302:823-826.
77. Krawczyk M, Wolska M, Schwartz S, Gruenhage F, Terjung B, Portincasa P, Sauerbruch T, Lammert F. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17(2): 135-9.

78. Yang J, Deng Y, Chu H, Cong Y, Zhao J, Pohl D, Misselwitz B, Fried M, Dai N, Fox M. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 262-268.
79. Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Martín I, Sánchez JJ, Codoceo R, Cano JM, Cano A, Crespo L, Torres Y, García FJ, Fernández-Mayoralas A, Solera J, Martínez P. Noninvasive Diagnosis of Hypolactasia With 4-Galactosylxylose: A Multicentre, Open-Label, Phase IIB-III Nonrandomized Trial. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 29-36.
80. Babu J, Kumar S, Babu P, Prasad JH, Ghoshal UC. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 140-6.
81. Troelsen JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1723: 19–32.
82. Kuokkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Karesvuori S, Linnala A, Härkönen M, Järvelä I, Sipponen P. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38(7): 708-12.
83. Alexandre V, Davila AM, Bouchoucha M, Bertin C, Even P, Lamberto C, Tomé D, Benamouzig R. Agreement between indirect calorimetry and traditional tests of lactose malabsorption. *Dig Liver Dis* 2013; 45(9): 727-32.
84. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1994; 202: 26-35. Review.
85. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3): 312-7.
86. Rosado JL, Solomons NW. Sensitivity and specificity of the hydrogen breath-analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. *Clinical Chemistry* 1983;29:545–8.
87. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. Review article: the treatment of lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(6): 589-97. Review.

88. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2): 187-91. Review.
89. Adolfsson O, Meydani SN, Russell RM. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2): 245-56.
90. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martinez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15(4): 543-9.
91. Vesa TH, Marteau P, Zidi S, Briet F, Pochart P, Rambaud JC. Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing *Lactobacillus acidophilus* and bifidobacteria in lactose maldigesters--is bacterial lactase important? *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(11): 730-3.
92. Hertzler SR, Clancy SM. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(5): 582-7.
93. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(2): 232-6.
94. Martini MC, Savaiano DA. Reduced intolerance symptoms from lactose consumed during a meal. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(1): 57-60.
95. Montalto M, Nucera G, Santoro L, Curigliano V, Vastola M, Covino M, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(4): 489-93.
96. Flood MT, Kondo M. Toxicity evaluation of a beta-galactosidase preparation produced by *Penicillium multicolor*. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 40(3): 281-92.
97. Peuhkuri K, Vapaatalo H, Nevala R, Korpela R. Influence of the pharmacological modification of gastric emptying on lactose digestion and gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(1): 81-6.

98. Baker SS, Cochran WJ, Flores CA, Georgieff MK, Jacobson MS, Jaksic T, Krebs NF. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1999; 104: 1152-7.
99. Kyaw MH, Mayberry JF. Fructose malabsorption: true condition or a variance from normality. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(1): 16-21.
100. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(6): 1716-1721.
101. Drewnowski A, Bellisle F. Liquid calories, sugar, and body weight. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 651-61. Review.
102. Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, Miller SA, Nicklas TA, Weaver GA, White JS. A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 47(6): 561-82. Review.
103. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1(2): 80-6. Review.
104. Lin Y, Tseng Y, Chang K. Aminoguanidine prevents fructose-induced arterial stiffening in Wistar rats: aortic impedance analysis. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1038-45.
105. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332: 145-59.
106. Le, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, Boesch C, Tappy L. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1760-5.
107. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med Sci* 2011; 7(1): 8-20.
108. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2(1): 5.

109. Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vagel W, Fuchs D. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1255–9.
110. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300(2): 202-6.
111. Merediz EF, Dyer J, Salmon KS, Shirazi-Beechey SP. Molecular characterisation of fructose transport in equine small intestine. *Equine Vet J* 2004; 36(6): 532-8.
112. Putkonen L, Yao CK, Gibson PR. Fructose malabsorption syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(4): 473-7.
113. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27: 1161–1168.
114. Shi X, Schedl HP, Summers RM, Lambert GP, Chang RT, Xia T, Gisolfi CV. Fructose transport mechanisms in humans. *Gastroenterology* 1997; 113: 1171–1179.
115. Boudry G, Cheeseman CI, Perdue MH. Psychological stress impairs Na⁺-dependent glucose absorption and increases GLUT2 expression in the rat jejunal brush-border membrane. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 862–867.
116. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Malabsorption of fructosesorbitol mixtures: interactions causing abdominal distress. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 431–436.
117. Symons P, Jones MP, Kellow JE. Symptom provocation in irritable bowel syndrome. Effects of differing doses of fructose-sorbitol. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 940–4.
118. Nelis GF, Vermeeren MA, Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 99: 1016–20.
119. Andersson DE, Nygren A. Four cases of long-standing diarrhoea and colic pains cured by fructose-free diet – a pathogenetic discussion. *Acta Med Scan* 1978; 203: 87–92.

120. Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci* 1997; 42(12): 2591-8.
121. Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child* 1984; 59(8): 735-8.
122. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503–6.
123. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 89–95.
124. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, Ellis KJ. A combination of prebiotic short and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 471-6.
125. Davidson MH, Maki KC. Effects of dietary inulin on serum lipids. *J Nutr* 1999; 129 (Suppl.): 1474–7.
126. Greene SA, Dalton RN, Turner C, Haycock GB, Chantler C. Hyperglycemia with and without glycosuria: effect on inulin and para-amino hippurate clearance. *Kidney Int* 1987; 32: 896–9.
127. Reddy BS, Hamid R, Rao CV. Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1371–4.
128. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, Kamm MA, Knight SC, Forbes A. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(3): 348-55.
129. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 894–902.

130. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(4): 367-71.
131. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1048-52.
132. Fernández-Bañares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, Humbert P, Cabré E, Llovet JM, Gassull MA. Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(12): 2044-50.
133. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology* 1988; 95(3): 694-700.
134. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 26–29.
135. Skoog SM, Bharucha AE, Zinsmeister AR. Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 505–511.
136. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25(5): 824-31.
137. Lee KN, Lee OY, Koh DH, Sohn W, Lee SP, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS. Association between Symptoms of Irritable Bowel Syndrome and Methane and Hydrogen on Lactulose Breath Test. *J Korean Med Sci* 2013; 28(6): 901-7.
138. Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, Kollerits B, Dossenbach-Glaninger A, Fuchs D, Ledochowski M. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: a matter of age? *Clin Chim Acta* 2007; 383(1-2): 91-6.
139. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55(3): 297-303. Review.

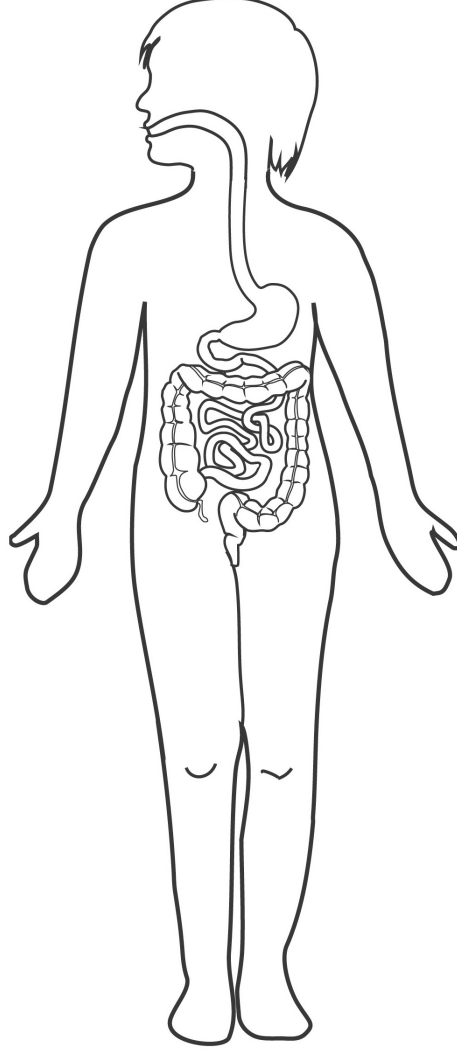
140. Zhao J, Fox M, Cong Y, Chu H, Shang Y, Fried M, Dai N. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 892-900.
141. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1464-86. Review.
142. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1048-52.
143. Wintermeyer P, Baur M, Pilic D, Schmidt-Choudhury A, Zilbauer M, Wirth S. Fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: positive effects of dietary treatment. *Klin Padiatr* 2012; 224(1): 17-21.
144. Malaty HM, Abudayyeh S, Fraley K, Graham DY, Gilger MA, Hollier DR. Recurrent abdominal pain in school children: effect of obesity and diet. *Acta Paediatr* 2007; 96(4): 572-6.
145. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, Stein A; ALSPAC Study Team. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, population-based study. *Pediatrics* 2005; 116: 46-50.
146. Spee LA, Lisman-Van Leeuwen Y, Benninga MA, Bierma-Zeinstra SM, Berger MY. Prevalence, characteristics, and management of childhood functional abdominal pain in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31(4): 197-202.
147. Shulman RJ, Eakin MN, Jarrett M, Czyzewski DI, Zeltzer LK. Characteristics of pain and stooling in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44(2): 203-8.
148. Soylu ÖB, Bayır Ö. Karın Ağrısı İle Başvuran Çocukların Roma III Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009; 3(2): 15-20.
149. Sagawa T, Okamura S, Kakizaki S, Zhang Y, Morita K, Mori M. Functional gastrointestinal disorders in adolescents and quality of school life. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(2): 285-90.
150. Helgeland H, Flagstad G, Grøtta J, Vandvik PO, Kristensen H, Markestad T. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old)

- according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(3): 309-15.
151. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17(1): 29-34.
152. Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U; Functional Dyspepsia Consensus Team of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association and the Asian Pacific Association of Gastroenterology. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3): 235-44.
153. Dong L, Dingguo L, Xiaoxing X, Hanming L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study. *Pediatrics* 2005; 116(3): 393-6.
154. Hyams JS, Treem WR, Justinich CJ, Davis P, Shoup M, Burke G. Characterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: resemblance to irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 209-14.
155. Kwan AC, Bao T, Chakkaphak S, Chang FY, Ke M, Law NM, Leelakusolvong S, Luo JY, Manan C, Park HJ, Piyaniran W, Qureshi A, Long T, Xu GM, Xu L, Yuen H. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(7): 796-802.
156. Bolin T. IBS or intolerance? *Aust Fam Physician* 2009; 38(12): 962-5.
157. Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, Misra A, Choudhuri G, Singh K. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from northern India: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12): 2261-5.
158. Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(3): 219-25.
159. Corlew-Roath M, Di Palma JA. Clinical impact of identifying lactose maldigestion or fructose malabsorption in irritable bowel syndrome or other conditions. *South Med J* 2009; 102(10): 1010-2.

160. Coughlin EC. Assessment and Management of Pediatric Constipation in Primary Care. *Pediatr Nurs* 2003; 29: 296-301.
161. Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, Levy RL, Feld AD, von Korff M, Whitehead WE. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10): 2228-34.
162. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Crispus Perera BJ. Rumination syndrome in children and adolescents: a school survey assessing prevalence and symptomatology. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 163.
163. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 728-36.
164. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11): 1074-83.
165. Lucarelli S, Corrado G, Pelliccia A, D'Ambrini G, Cavaliere M, Barbato M, Lendvai D, Frediani T. Cyclic vomiting syndrome and food allergy/intolerance in seven children: a possible association. *Eur J Pediatr* 2000; 159(5): 360-3.
166. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(2): 166-9.
167. Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6): 1348-53.
168. Webster RB, DiPalma JA, Gremse DA. Lactose maldigestion and recurrent abdominal pain in children. *Dig Dis Sci* 1995; 40(7): 1506-10.
169. Wald A, Chandra R, Fisher SE, Gartner JC, Zitelli B. Lactose malabsorption in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr*. 1982 Jan;100(1):65-8.
170. López P, Rosado JL, Palma M, González C, Valencia ME. Poor digestion of lactose. Its definition, prevalence in Mexico, and its implications in milk consumption. *Rev Invest Clin*. 1996; 48 Suppl: 15-22.

171. Yang Y, He M, Cui H, Bian L, Wang Z. The prevalence of lactase deficiency and lactose intolerance in Chinese children of different ages. *Chin Med J* 2000; 113(12): 1129-32.
172. Medeiros LC, Lederman HM, de Moraes MB. Lactose malabsorption, calcium intake, and bone mass in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(2): 204-9.
173. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: Food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn’s disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1399–409.
174. Fernández-Bañares F. Reliability of symptom analysis during carbohydrate hydrogen-breath tests. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(5): 494-8.

Pediyatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi
Roma III Versiyon (QPGS-RIII)
(Çocuk Gastrointestinal Semptomlar Anketinden Uyarlanmıştır.
Walker, Caplan-Dover & Rasquin-Weber, 2000)



Açıklamalar

Bu anket çocuğunuzun sindirim sistemi (yemek borusu, mide, ince ve kalın bağırsak) ve bu sistemin olası sorunları ile ilgilidir.

Bazı sorunlar çocuğunuzda bulunurken bazıları bulunmayabilir.

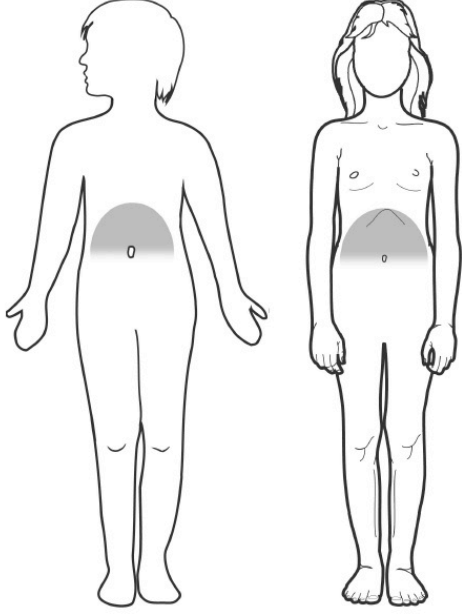
Lütfen tüm sorulara en doğru şekilde cevap veriniz.

Eğer herhangi bir soruya cevap veremiyorsanız lütfen "Bilmiyorum" seçeneğini işaretleyiniz.

Herhangi bir sorunuz varsa araştırma görevlisi size yardımcı olmaktan memnun olacaktır!

Bölüm A. Göbek Deliği Üzerinde (Üst Karında) Ağrı ve Rahatsızlık Hissi

Aşağıdaki resimlerde gösterilen taralı alan, çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ alanı belirtmektedir. Çocuklar bu bölgede bazen acı, ağrı veya rahatsızlık hissederler. Bu rahatsızlık hissi; mide ağrısı, bulantı, şişkinlik, dolgunluk hissi ve çok az yemek yedikten sonra çabuk doyma şeklinde olabilir.



Bu bölümdeki sorular, son 2 ayda çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ bölgede hissetmiş olabileceği ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgilidir.

Çocuklar, karınlarının farklı bölgelerinde (üstünde, altında ve her iki yanında) ağrı ve rahatsızlık hissedebilirler.

Bu anketin diğer bölümlerinde karının diğer bölgeleri (göbek altı ve her iki yanı) ile ilgili sorular sorulacaktır.

Göbek Deliği Üzeri (Üst Karın)

1. Çocuğunuz son 2 ay içerisinde göbek deliği üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık hissetti?

0. ___ Hiçbir zaman (*Lütfen Bölüm B'ye geçiniz*)
1. ___ Ayda 1-3 kez
2. ___ Haftada bir kez
3. ___ Haftada birkaç kez
4. ___ Her gün

Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede (üst karında) herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediyse lütfen Bölüm B'ye geçiniz.

2. Çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde (üst karında) aşağıdakilerden hangilerini hissetti?

(Bir veya birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.)

- | | | |
|--------------------------------------|--------------|-------------|
| a. Ağrı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Bulantı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| c. Şişkinlik | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Dolgunluk hissi | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| e. Çok az yedikten sonra doyma hissi | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

3. Çocuğunuz, son 2 ay içerisinde göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne kadar acı veya rahatsızlık hissetti?

1. ___ Az
2. ___ Biraz (ok ile Az arasında)
3. ___ çok
4. ___ Oldukça ok
5. ___ Bilmiyorum

4. Çocuğunuzun göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde hissettiği acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

5. Çocuğunuz, göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne zamandan beri acı veya rahatsızlık hissediyor?

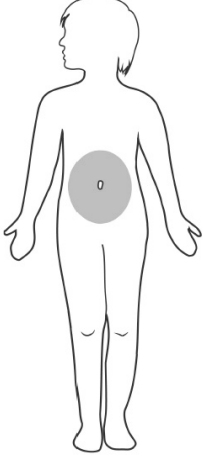
1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (veya daha fazla)

| Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. | Hayır | Evet | | | | | Bilmiyorum |
|--|---------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|------------|
| | % 0 Hiçbir zaman | %25 Nadiren (Arada bir) | %50 Bazen | %75 Çoğu zaman | %100 Her zaman | (kutuyu işaretleyiniz) | |
| Son 2 ay içerisinde, göbek deliği üzerinde kalan bölgesinde acı veya rahatsızlık hissettiğinde | | | | | | | |
| 6. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra acı veya rahatsızlık hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 8. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 10. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 11. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 12. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 13. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 14. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 15. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 16. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |

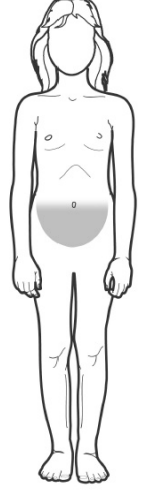
Bölüm B. Göbeğin Çevresi ve Altındaki Karın Ağrıları

Bu bölümdeki sorular, çocuğunuzun göbek deliğinin ÇEVRESİ ve göbek deliğinin ALTINDAKİ alanlarla ilgilidir. Bu alanlar, aşağıdaki resimlerde taralı olarak gösterilmiştir.

Çocuklar bazen bu bölgelerde sancı veya ağrı hissederler. Sancılar ağrıdan daha hafiftir. Bazı çocuklar bu ağrılarını “mide ağrısı” veya “karın ağrısı” olarak tanımlarlar.



Göbek deliğinin çevresi



Göbek deliğinin altı

1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne sıklıkta sancı veya ağrı hissetti?

0. ___ Hiçbir zaman
1. ___ Ayda 1-3 kez
2. ___ Haftada bir kez
3. ___ Haftada birkaç kez
4. ___ Her gün

*Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede HERHANGİ bir sancı veya ağrı hissetmediyse lütfen **Bölüm C**'ye geçiniz.*

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne kadar acı hissetti?

1. ___ Az
2. ___ Biraz (Az ile Çok arasında)
3. ___ Çok
4. ___ Oldukça çok
- ___ Bilmiyorum

3. Çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede hissettiği acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

4. Çocuğunuz, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgedeki sancısı veya ağrısı ne zamandan beri var?

1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (ve daha fazla)

| Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgesinde sancı veya ağrı hissettiğinde | Hayır | Evet | | | | | Bilmiyorum |
|--|---------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|------------|
| | % 0 Hiçbir zaman | %25 Nadiren (Arada bir) | %50 Bazen | %75 Çoğu zaman | %100 Her zaman | (kutuyu işaretleyiniz) | |
| 5. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra sancı veya ağrı hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 6. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 8. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 10. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 11. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 12. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 13. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |

| Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgesinde sancı veya ağrı hissettiğinde | Hayır | Evet | | | | | Bilmiyorum |
|--|---------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|------------|
| | % 0 Hiçbir zaman | %25 Nadiren (Arada bir) | %50 Bazen | %75 Çoğu zaman | %100 Her zaman | (kutuyu işaretleyiniz) | |
| <i>Ne sıklıkta?</i> | | | | | | | |
| 14. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 15. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |

16. Son bir **yıl** içinde, çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde **2 saat veya daha uzun** süren ve çocuğunuzun yaptığı **her şeyi bırakmasına neden olan şiddetli ağrı** kaç kez oldu?

0. ___ Hiçbir zaman (*lütfen sonraki bölüme geçiniz*)
1. ___ 1
2. ___ 2
3. ___ 3-5
4. ___ 6 veya daha çok

16 a. Bu şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlarda, çocuğunuzda aşağıdaki durumlardan herhangi biri oldu mu?

- a. İştahsızlık 0. ___ Hayır 1. ___ Evet
- b. Mide rahatsızlığı 0. ___ Hayır 1. ___ Evet
- c. Kusma (çıkarma) 0. ___ Hayır 1. ___ Evet
- d. Soluk cilt 0. ___ Hayır 1. ___ Evet
- e. Baş ağrısı 0. ___ Hayır 1. ___ Evet
- d. Gözlerde ışığa karşı duyarlılık 0. ___ Hayır 1. ___ Evet

16 b. Şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlar arasında çocuğunuz *-birkaç hafta veya daha uzun süre-* sağlıklı mıydı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

Bölüm C. Bağırsak Hareketleri (kaka, dışkı, büyük abdest, büyük tuvalet vb.)

Bu bölümdeki sorular çocuğunuzun bağırsak hareketleri ile ilgilidir.

Bağırsak hareketleri için birçok farklı kelime kullanılabilir. Örneğin; “kaka”, “dışkı”, “büyük abdest” ve “büyük tuvalet” vb. Aileniz “kaka”dan bahsederken başka bir özel kelime de kullanıyor olabilir.

1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz genellikle hangi sıklıkta kaka yaptı?

1. ___ Haftada 2 kez veya daha az
2. ___ Haftada 3-6 kez
3. ___ Günde 1 kez
4. ___ Günde 2-3 kez
5. ___ Günde 3 kereden daha fazla
- ___ Bilmiyorum

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kakasının kıvamı genellikle nasıldı?

1. ___ Çok sert
2. ___ Sert
3. ___ Ne çok sert ne de çok yumuşak
4. ___ Çok yumuşak veya lapa gibi
5. ___ Sulu
6. ___ Duruma göre değişir (Çocuğumun kakası her zaman aynı değildir).
- ___ Bilmiyorum

2a. Çocuğunuzun kakası genellikle sert kıvamda ise bu sertlik ne zamandan beri sürüyor?

0. ___ 1 aydan daha az
1. ___ 1 ay
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay veya daha fazla

3. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kaka yaparken canı yandı mı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet
- ___ Bilmiyorum

| Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. <i>Ne sıklıkta?</i> | Hayır | Evet | | | | | Bilmiyorum (kutuyu işaretleyiniz) |
|---|-------|---------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|--------------------------|--|
| | | % 0 Hiçbir zaman | %25 Nadiren (Arada bir) | %50 Bazen | %75 Çoğu zaman | %100 Her zaman | |
| Son 2 ay içerisinde | | | | | | | |
| 4. Çocuğunuz, kakasını kaçırmamak için acele ile tuvalete gitti mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 5. Çocuğunuzun kaka yapmak için zorlandığı (ıkındığı) oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 6. Çocuğunuz kakasını yaparken makatından sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıkardı mı? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |
| 7. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra kakası bitmemiş, daha çıkmayan kakası varmış gibi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i> | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> | |

8. Çocuğunuzun son 2 ay içerisinde tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığı oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

9. Bazı çocuklar uygun tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar.

Son 2 ay içerisinde çocuğunuz evdeyken ne sıklıkta yukarıdaki gibi kakasını tutmaya çalıştı?

0. ___ Hiçbir zaman

1. ___ Ayda 1-3 kez

2. ___ Haftada 1 kez

3. ___ Haftada birkaç kez

4. ___ Her gün

10. Bir doktor veya hemşire çocuğunuz muayene edip bağırsaklarında çok miktarda kakası olduğunu hiç söyledi mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

11. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun iç çamaşırı ne sıklıkta kaka ile lekelenmiş veya kirlenmişti?

0. ___ Hiçbir zaman (*Lütfen Bölüm D'ye geçiniz*)

1. ___ Ayda 1 kereden az

2. ___ Ayda 1-3 kez

3. ___ Haftada 1 kez

4. ___ Haftada birkaç kez

5. ___ Her gün

11a. Çocuğunuzun iç çamaşırı lekeliğinde ya da kirlendiğinde miktarı ne kadardı?

1. ___ İç çamaşırı lekeliydi (kaka yoktu)

2. ___ İç çamaşırında az miktarda kaka vardı (tüm kakasından daha az)

3. ___ İç çamaşırında büyük miktarda kaka vardı (kakasının tümü)

11b. Çocuğunuzun iç çamaşırı ne kadar zamandan beri lekeleniyor veya kirleniyor?

1. ___ 1 ay veya daha az

2. ___ 2 ay

3. ___ 3 ay

4. ___ 4-11 ay

5. ___ 1 yıl veya daha uzun

Bölüm D. Diğer Semptomlar

| Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. | Hayır | Evet | | | | Bilmiyorum (kutuyu işaretleyiniz) |
|--|-------|---------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|--------------------------------------|
| | | % 0 Hiçbir zaman | %25 Nadiren (Arada bir) | %50 Bazen | %75 Çoğu zaman | |
| Son 2 ay içerisinde | | | | | | |
| 1. Çocuğunuz ne sıklıkta istemediği hâlde tekrar tekrar geçirdi? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> |
| 2. Çocuğunuz ne sıklıkta gaz çıkardı? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> |
| 3. Gün içinde çocuğunuzun karnı ne sıklıkta (gözünüzle görebildiğiniz) bariz biçimde şişti? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> |
| 4. Çocuğunuz ne sıklıkta fazladan hava yuttu veya içine çekti (çocuğunuz hava yuttuğunda bir gurklama sesi duyabilirsiniz)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | <input type="checkbox"/> |

5. SON 1 YILDA çocuğunuz, 2 saat veya daha uzun süre tekrar tekrar hiç durmadan kaç kez kustu?

0. ___ Hiçbir zaman (*Lütfen 6. soruya geçiniz.*)
1. ___ 1
2. ___ 2
3. ___ 3
4. ___ 4 veya daha fazla

5a. Çocuğunuz ne kadar zamandır tekrar tekrar hiç durmadan kusuyor?

1. ___ 1 ay veya daha az
2. ___ 2 aydır
3. ___ 3 aydır
4. ___ 4-11 ay
5. ___ 1 yıl veya daha uzun

5b. Çocuğunuzun tekrar tekrar hiç durmadan kusmaları olduğunda mide bulantısı da oldu mu?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

5c. Çocuğunuz tekrar tekrar hiç durmadan kusmaların görüldüğü zamanlar arasında - birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

6. Son 2 ayda, yemek yedikten sonra çocuğunuzun yedikleri ne sıklıkta ağızına geri geldi?

0. ___ Hiçbir zaman (*Lütfen 7. soruya geçiniz.*)
1. ___ Ayda 1-3 kez
2. ___ Haftada 1 kez
3. ___ Haftada birkaç kez
4. ___ Her gün

6a. Bu durum, genellikle çocuğunuz yemek yedikten sonraki ilk bir saat içinde mi olur?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

6b. Çocuğunuz uyurken yedikleri ağızına geri gelir mi?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

6c. Yedikleri ağızına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle bulantı ve kusma hisseder mi?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

6d. Yedikleri ağızına geri geldiğinde çocuğunuzun genellikle canı acır mı?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6e. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle ne yapar?

0. ___ Yutar

1. ___ Tükürür

7. Anket bitmiştir. İlginize teşekkür ederiz.