

Galaktosemi, Beslenme ve Süt Ürünleri

İ.Erdem Tonguç, Cem Karagözlü ✉

Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, Bornova, İzmir

Geliş Tarihi (Received): 04.05.2013, Kabul Tarihi (Accepted): 27.09.2013

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): cem.karagozlu@ege.edu.tr (C. Karagözlü)

☎ 0 232 311 13 15 📠 0 232 342 75 92

ÖZET

Galaktosemi, nadir görülen, galaktozun glikoza parçalanamamasına neden olan, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir rahatsızlıktır. Rahatsızlık galaktoz metabolizmasında rol sahibi üç enzim olan, galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz, galaktokinaz veya uridil-difosfat (UDP)-1-galaktoz-4-epimeraz enzimlerinden en az birinin eksikliğinden kaynaklanır. Galaktosemi bulunan kişiler sütte bulunan laktöz ve galaktoza karşı intolerans gösterirler. Teşhis ve tedavi edilmediği durumlarda, hastalık, karaciğer bozuklukları, böbrek yetmezliği, sepsis, katarakt ve zihinsel hasarlara ve hatta ölümlere yol açar. Doğumdan kısa süre sonra teşhis edilmesi durumunda, diyetten laktöz ve galaktozun çıkarılması ile bu sayılan uzun süreli komplikasyonlar önenebilir. Tedavisi, günlük diyetten laktöz ve galaktoz içeren gıdaların ve içeceklerin çıkarılması ile yapılır. Bu derlemede galaktosemi hastalığı ve galaktosemi hastalarında tedaviye yönelik uygulanan diyet uygulamaları ve süt ürünleri tüketiminin galaktosemi ile olan ilişkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gıda allerjileri, Gıda intoleransları, Galaktoz, Galaktosemi, Süt ürünleri

Galactosemia, Nutrition and Dairy Products

ABSTRACT

Galactosemia is a rare, autosomal recessive genetically determined disorder that affects the individual's ability to metabolize the sugar galactose properly. It may be due to a deficiency of any of the three enzymes of the galactose catabolic pathway; galactose-1-phosphate uridylyltransferase (Gal-1-PUT), galactokinase or uridylyl diphosphate (UDP)-galactose-4-epimerase. Individuals having galactosemia are intolerant to lactose and galactose in milk. In the lack of proper diagnosis and treatment, this disorder can lead to enlarged liver, cirrhosis, renal failure, cataracts, brain damage and even death. Long term complications can be prevented with early diagnosis following birth and by eliminating lactose and galactose containing nutrients from daily diet.

Key Words: Food allergy, Food intolerance, Galactose, Galactosemia, Dairy products

GİRİŞ

Gıda allerjisi, özellikle batı toplumlarında giderek artan bir sağlık sorunudur. Gıdalara karşı meydana gelen ters tepkiler çok sıklıkla görülmekte ve iki bin yıldır kayıt altına alındığı bilinmektedir. Bireylerin en az %30'u hayatlarında bir veya bir kaç kere gıda intoleransı göstermektedirler [1]. Karın ağrısı, bulantı, kusma, gaz, ishal, eklem ağrıları, kaşıntı, döküntü vb. yaşadıkları bir

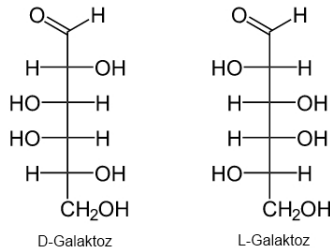
takım sağlık problemlerinin yedikleri gıdaya bağlı olarak geliştiğini ifade etmektedirler [2]. Bu tip reaksiyonlar, immunolojik, farmakolojik, toksik, enfeksiyon kaynaklı, metabolik, nörofizyolojik mekanizmalardan ve kişiye özgü bazı sebeplerden kaynaklanmaktadır. Tüm bu ters reaksiyonların %20'sinin gerçek allerjilerden veya immunopatolojik bir sürecin görüldüğü ve etki-tepki mekanizmalarının tespit edilebildiği gıda aşırı

hassasiyeti (gıda hiper hassasiyeti) vakalarından oluştuğu bilinmektedir [1].

Bugüne kadar gıdalara karşı duyarlılığı tanımlamak için birçok terim kullanılmıştır. 1995 yılında Avrupa Allerjoloji ve Klinik İmmunoloji Akademisi (EAACI)'nin yayınladığı bildiri ile "gıdalara karşı ters tepki" terimi, gıda allerjisi ve gıda intoleransını da içererek gıdaya karşı tüm duyarlılık reaksiyonlarını ortaya koymada kullanılan bir terim olarak kabul edilirken, 2001'de yayınlanan yeni bir bildiri ile bu terim gıda aşırısı hassasiyeti (gıda hiper hassasiyeti) olarak ifade edilmiştir [2, 3, 4]. Gıda aşırısı hassasiyeti terimi gıdaya karşı gelişen tüm reaksiyonları kapsamak üzere kullanılmaktadır. Eğer bu reaksiyonlar immunolojik mekanizmalar ile geliyorsa gıda allerjisi ve immunolojik olmayan mekanizmalar ile geliyorsa allerjik olmayan gıda reaksiyonları olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır [2].

GALAKTOZ

Galaktoz, tatlılık ve suda çözünürlük değeri glukozu göre daha düşük bir monosakkarittir (Şekil 1). Glukoz ile birleşerek süt şekeri olan laktoz disakkaritini meydana getirir. Kanda, dış bir kaynağın etkisi olmaksızın bulunmaz. Kanda ve ürede önemli kabul edilecek miktarda bulunan galaktoz ancak belli patolojik olguların işareti olabilir. Glukoz, mannoz ve fruktoz gibi galaktoz da bir heksozdur. Gangliosit gibi glikolipidlerin ve glikoproteinlerin temel bileşenidir [5].



Şekil 1. Galaktozun kimyasal yapısı [5]

GALAKTOSEMİ

Galaktosemi, nadir görülen, galaktozun glikoza parçalanamamasına neden olan, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir rahatsızlıktır. Yeni doğanlarda 1:60.000 sıklığında görülür [6]. Galaktosemi, Avrupa'da 1:30.000-40.000, Japonya'da 1:1.000.000 sıklığında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğanlarda yapılan taramalarda sıklığı 1:53.000 olarak tespit edilmiştir [7]. Klasik galaktosemi ilk olarak Von Reuss tarafından, 1908 yılında tanımlanmıştır [7]. Hastalığı, Mason ve Turner, 1935 yılında bir hastanın idrarında galaktoz tespit etmeleri üzerine tanımlamışlardır [6]. 1950'lerin ortalarında, Komrover ve arkadaşları, kırmızı kan hücrelerinde galaktoz-1-fosfat birikimini göstermişlerdir. Hastalığın galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz enzimi eksikliğinden kaynaklandığını 1956 yılında Kalckar tespit etmiştir [7]. Galaktosemi bulunan kişiler sütte bulunan laktoz ve galaktoza karşı intolerans gösterirler. Teşhis ve tedavi edilmediği durumlarda, hastalık, karaciğer bozuklukları, böbrek

yetmezliği, sepsis, katarakt ve zihinsel hasarlara ve hatta ölümlere yol açar. Doğumdan kısa süre sonra teşhis edilmesi durumunda, diyetten laktoz ve galaktozun çıkarılmasıyla bu sayılan uzun süreli komplikasyonlar önlenir [6].

Beslenme ile alınan laktoz bağırsaklarda, laktaz enzimi ile glukoz ve galaktoza hidrolize edilir. Galaktoz daha sonra sırasıyla, galaktokinaz (GALK), galaktoz-1-fosfat (PO₄) uridil transferaz (GALT) ve uridil galaktoz-4-epimeraz (GALE) enzimleri ile, uridil difosfat (UDP)-glukoza metabolize olur (Şekil 2). Her ne kadar, galaktosemi ve galaktozüri (gebelerde idrarla galaktoz çıkması), bu enzimlerin birinin eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilse de, klinik önemi aralarında en büyük olan klasik galaktosemi, galaktoz-1-fosfat uridil transferaz (GALT) eksikliğinden kaynaklanır [6].

Galaktitol ve galaktonatın yanı sıra, galaktoz-1-fosfat (PO₄) ve galaktoz, klasik galaktosemi hastalarında parçalanmaz. Diyet ile alınan glukoz ve galaktozun barsaktan emiliminde selektif yetmezlik karakteristiktir. Oral glukoz ve galaktoz alımı devam ederse oluşan ağır osmotik tipte diyare ve dehidratasyon ölümlü yol açabilir. Galaktoz katabolik yolunda gerekli olan üç enzim olan galaktoz-1-fosfat-uridiltransferaz (Gal-1-PUT), galaktokinaz veya uridil-difosfat (UDP)-galaktoz-4-epimeraz enzimlerinden herhangi birinin yetersizliği veya eksikliğinden ötürü ortaya çıkar. Galaktosemisinin en ciddi tipi galaktoz-1-fosfat-uridiltransferaz yetersizliğinde meydana gelen klasik galaktosemidir. Bu tip galaktosemi 1:40000-60000 sıklığında görülmektedir. Doğumun ilk günlerinde bebeklerde anne sütü ile beslenme aşamasında etkileri gözükmeye başlar. Zamanında teşhis ve tedavi edilmediği durumlarda zihinsel kalıcı bozukluklar, katarakt ve hatta septisemiye bağlı ölümlere neden olmaktadır. Galaktosemisinin temel tanı yöntemi, alyuvarlarda GALT aktivitesinin neredeyse tamamen eksikliğinin belirlenmesidir. Galaktoz-1-fosfat'ın kırmızı kan hücrelerinde birikiminin tespiti yine teşhiste önemli bir etkidir [7].

Hastalığın bazı formları yavaş seyirlidir. Çocukluğun erken dönemine kadar farkedilmeyebilir. Bu hastalar hepatomegali, fizik ve mental retardasyonla doktora müracaat ederler. Tanı birinci ayı geçtiği zaman ağır mental bozukluk ve hepatik hasar (geri dönüşü olmayan) oluşur.

Tanı, 1) Enzim ölçümü, 2) İdrarda galaktozun kromatografik olarak gösterilmesi ve 3) Eritrositte galaktoz-1-P birikiminin gösterilmesi ile konulur [7].

GALAKTOSEMİNİN SEBEP OLDUĞU SAĞLIK SORUNLARI

Galaktosemisinin sağlığa etkileri nörolojik ve nörolojik olmayan olarak iki grupta sınıflandırılmıştır [7].

1. Nörolojik Olmayan Etkiler

Büyüme

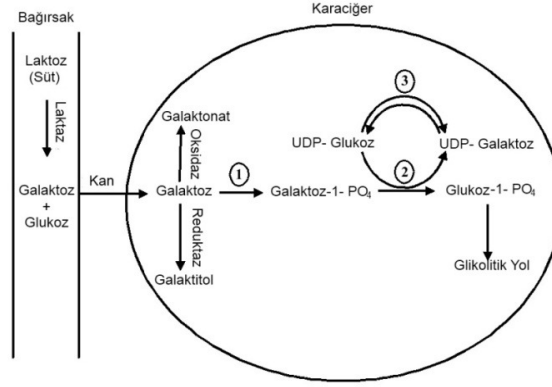
Galaktosemi hastalarında büyüme çoğunlukla yavaş ve gecikmeli gerçekleşir, ancak yaşa göre boy uzunluğu

ortalamaya göre önemli kabul edilecek kadar kısa olmaz. Ancak kadın hastaların ortalamaya göre daha kısa olma eğilimleri daha yüksektir [8].

Göz

Galaktozemili hastaların %30'unda katarakt tespit edilmiş ve vakalar galaktoz tüketiminin kısıtlanmasıyla

normale dönmüşlerdir. Katarakt galaktozeminin sebep olduğu bilinen yan etkilerden bir tanesidir. Parçalanamayan galaktitol lens fiberlerinin tahrip olmasına sebep olarak, katarakt oluşturur. Galaktozemi kaynaklı, kataraktan daha az bilinen ve daha harap edici diğer bir göz komplikasyonu ise saydam tabaka kanamasıdır ve genellikle akut neonatal sendromu esnasında görülür [9].



Şekil 2. Galaktoz metabolizması. Laktoz bağırsaklarda laktaz tarafından galaktoz ve glukozu parçalanır. Galaktoz metabolizması için gerekli olan enzimler, (1) galaktokinaz, (2) galaktoz-1-fosfat (PO₄) uridil transferaz (GALT) ve (3) uridil galaktoz-4-epimeraz (GALE) enzimleridir. Klasik galaktozemide hasarlı olan enzim galaktoz-1-fosfat (PO₄) uridil transferaz (GALT)'dir [6].

Ovarian Bozukluklar

Hipergonadotropik hipogonadizm, galaktozemi hastası kadınlarda görülen, erkek hastalarda görüldüğü rapor edilmemiş bir bozukluktur [7, 8, 10]. Bozukluğun etkileri, hormonal destek ve tedavi gerektiren primer yumurtalık işlevsizlerinden, premature menopoza kadar geniş bir spektrumda gerçekleşir. Hormonal aktivitenin görülmeyeceği gebelikler rapor edilmiştir. Ovarian bozukluğun mekanizması bilinmemekle birlikte, yumurtalıkların kronik şekilde galaktoz-1-fosfat ve galaktitola maruz kaldıkları için ciddi şekilde hasar gördüğü tahmin edilmektedir [11]. Klasik galaktozemi taşıyan kadın hastaların gonadotropin seviyelerinin izlenmesi gerekmekte, gerekli görüldüğü durumlarda östrojen ve progesteron hormonları destek olarak hastaya verilmelidir [7, 11].

2. Nörolojik Etkiler

Beyin Ödemi

Galaktozemi ile doğan bebeklerde beyin ödemi sık görülen bir olgudur. Hayvan deneklerinde yapılan gözlemlere dayanarak, ödemin beyinde galaktitol konsantrasyonu, glukoz, adenozin trifosfat ve fosfokreatin seviyelerindeki değişimlere bağlı, osmolalitedeki artıştan kaynaklandığı öne sürülmüştür [7, 12].

Zihinsel Bozukluklar

Bir çok araştırma ortalama zeka katsayısının (IQ) galaktozemik çocuklarda ve yetişkinlerde daha düşük

çıkışını ortaya koymaktadır [7, 8, 14-16]. Bu konuya yönelik yapılan farklı çalışmalardan elde edilen önemli bir veri de, diyetle yönelik tedavinin başlatılması ve uygulanmasının ülkeden ülkeye değişiklik gösterdiği [7].

Konuşma Bozuklukları

Konuşma bozuklukları galaktozemide sık rastlanan bir bozukluktur. Yapılan bir çalışma üç yaş üstü galaktozemi hastalarının %56'sında konuşma bozukluğu olduğu, % 92'sinin ise kelime dağarcıklarının dar olduğunu ortaya koymuştur [8]. Ayrıca yapılan diğer bir gözlemlerde, konuşma bozukluğu olan hastaların gelişimsel katsayıları (DQ) ve IQ'larının, konuşma bozukluğu olmayan hastalara oranla net bir şekilde daha düşük olduğunu tespit etmiştir [8, 17]. Bu iki durum genellikle daha ciddi nöropatolojik oluşumun işareti olma özelliği de taşımaktadır [13].

Motor Fonksiyon Bozuklukları

Erken teşhis ve tedaviye başlanması ve optimal diyet uygulamalarına rağmen, galaktozemi hastalarının %10-20'sinde şiddetli titreme ve denge kaybı görülmektedir [13].

Nöbetler

Galaktozemi hastalarında nöbet oldukça seyrek görülen bir durum olarak rapor edilmiştir Her ikisi de galaktozemik olan iki kardeşin, yetişkinlik dönemlerinde nöbet geçirdikleri bildirilmiştir [13], ancak önceki vakaların sıklığına dayanarak, nöbetlerin

galaktosemi kaynaklı olmadığını söylemek mümkündür [7].

Galaktosemide Tedavi ve Beslenme

Galaktosemi tedavisinde, diyetle yönelik tedavi hemen hemen elli yıldır kullanılmaktadır. Diyet tedavisi, günlük diyetten laktoz ve galaktoz içeren gıdaların ve içeceklerin çıkarılması ile yapılır. Bu bağlamda anne sütü ve inek sütü bazlı bebek formülasyonlarının, galaktosemi teşhisi konulur konulmaz diyetten çıkarılması gerekmektedir [7]. Bebeklik dönemlerinde soya formülasyonları verilir [7, 18].

Bebek büyüdükçe, galaktoz içermeyen gıdalar ve aşırı derecede düşük galaktoz oranına sahip tahıl ürünleri, meyveler, sebzeler ve etler verilmeye başlanır [7].

Galaktoz içeren bazı meyveler ve sebzeler, tüm süt ve süt ürünleri günlük diyetten çıkarılır. Bazı gıdaların galaktoz içerikleri Tablo 1'de verilmiştir. Ebeveynlere, gıda etiketlerini okumayı öğrenmeli ve laktoz ve galaktoz içeren gıdalar hakkında açıklayıcı eğitim verilmelidir. Galaktosemi tedavi merkezleri, metabolik hastalıkların tedavisi üzerine eğitim almış diyetisyenler çalıştırmaktadır. Bu kişiler hastaları ve ailelerine destek vermekte, hastalıklarının gelişimini kayıt altına almaktadırlar. Diyet, hastanın hayatı boyunca uygulanmak zorundadır. Galaktoz ve laktoz içermeyen bir diyetle süt ürünü bulunmayacağından, özellikle yetişkin hastaların kalsiyum desteği tüketmeleri gerekmektedir. Kemik sağlığı üzerine uzun süreli etkileri yeterince karakterize edilememiş olmasına rağmen [7], kalsiyum eksikliğine bağlı olarak düşük yoğunlukta kemik gelişimi tespit edilmiştir [19, 20].

Tablo 1. Bazı gıdalarda bulunan galaktoz miktarı [11].

Gıda	Galaktoz Miktarı (mg/100 g)
<i>Meyveler</i>	
Kuru İncir	4100
Üzüm (Avrupa)	400
Cennet hurması	35.4
Papaya	28.6
Karpuz	14.7
Elma	8.3
Muz	9.2
Portakal (Tatlı)	4.3
<i>Sebzeler</i>	
Börülce	521
Yeşil mercimek	493
Bezelye	161
Domates	23
Dolmalık Biber	10.2
Tatlı Patates	7.7
<i>Kuruyemişler, tohumlar</i>	
Fındık	500
Çekirdekli Aspür (yalancı safran)	100
<i>Süt Ürünleri</i>	
İnsan Sütü	%5.5-8 laktoz ve 350 mg/100 mL serbest galaktoz
İnek Sütü	%4.5-5.5 laktoz ve 227 mg/100 mL serbest galaktoz
Kazein	134
Cheddar Peyniri (15 günlük)	94.5
<i>İçecekler</i>	
Kuru kahve	150- 1100 arası
Karpuz Suyu	46
Portakal Suyu	19
Elma Suyu	14
<i>Baklagiller</i>	
Barbunya fasulye	272
Meksika Fasulyesi	215
Kuru Fasulye	307
Soya Fasulyesi	44

TARTIŞMA ve SONUÇ

Galaktosemi, otosomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalık olmakla birlikte, temel fizyolojik özellikleri benzer karbonhidrat intoleransları ile karşılaştırıldığında, yegane tedavi yöntemi olan diyetle yönelik tedavi uygulanmadığında çok ciddi kalıcı sağlık sorunları ve hatta yüksek olasılıkla ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. Galaktosemik bireyler hayatları boyunca galaktoz içeren

hiç bir gıdayı tüketememektedirler. Bu da günlük diyetlerinde temel besin maddelerini içeren birçok gıdayı tüketemeyecekleri anlamına gelmektedir. Özellikle sağlıklı büyüme, yaşamın ve varlığın sürdürülmesi açısından son derece büyük öneme sahip süt ürünlerinin tüketilememesi, söz konusu beslenme gereksinimleri açısından büyük bir eksiklik meydana getirmektedir. Beslenme patternleri ve ortaya çıkardığı sosyal şartlar açısından benzer olan çölyak hastalığına

sahip bireyler için geliştirilen glutensiz ürünlere benzer galaktoz içermeyen süt ürünleri geliştirilerek ve çeşitlendirilerek, galaktosemi hastalarının bu önemli beslenme eksiklikleri bertaraf edilebilir. Bu konuyla ilgili kısıtlı sayıda da olsa çeşitli çalışmalar yapılmış olduğu bilinmektedir. Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada [21], laktozu enzim ile hidrolize edilmiş UHT içme sütü iki farklı galaktoz içermeyen biberon mamasıyla (Pregomin AS, Nutrilon) 2:1 oranında karıştırılarak kefir kültürü ile aşılanmış ve fermentasyon süresi boyunca ve fermentasyon sonunda galaktoz miktarları ölçülmüştür. Çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan laktoz içermeyen UHT sütün galaktoz değerleri, galaktosemi hastaları için kritik eşik değeri olarak belirlenen 200 mg/100 cm³ün üzerinde tespit edilmiş, süt-mama karışımlarının galaktoz değerleri ise bu değerlerin altında tespit edilerek, bu ürünlerin galaktosemi hastalarının tüketimi için güvenli ürünler olabileceği belirtilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada [22] ise daha önceki çalışmalarda [21], bebekler için kritik galaktoz seviyesi olarak belirlenen 200 mg/100 cm³ değeri baz alınarak, farklı kültürlerin galaktozu hidrolize etme özellikleri araştırılarak, galaktosemi hastalarının tüketimine uygun fermente süt ürünleri üretilmiştir. Yapılan çalışmada kontrol grubu olarak konvansiyonel UHT içme sütü kullanılmış, laktoz içermeyen UHT süt ile birlikte, yine laktoz içermeyen UHT süt iki farklı galaktoz içermeyen biberon mamasıyla (Neocate, Galactomin 19) 1:1 oranında karıştırılarak, bu hammaddeler asidofilus sütü, ayran ve kefir kültürleri ile fermente edilmişlerdir. Duyusal özelliklerinin artırılması amacı ile ürünlere galaktoz içermeyen çilek aroması ilave edilmiştir. Süt-mama karışımlarından elde edilen fermente süt içeceklerinin galaktoz değerlerinin belirlenen hedef değerlerin altında olduğu tespit edilmiştir [22].

KAYNAKLAR

- [1] Chandra, K.R., 1997. Food hypersensitivity and allergic disease: a selective review. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 526S-529S.
- [2] Lied, A.G., 2006. Gastrointestinal gıda alerjisi. *Güncel Gastroenteroloji* 10(2): 161-164.
- [3] Brandtzaeg, P., 1997, Mechanisms of gastrointestinal reactions to food. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 4: 9-24.
- [4] Johansson, S.G., Hourihane, J.O., Bousquet, J., Brujnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., Kowalski, M.L., Mygind, N., Ring, J., Van Cauwenberge, P., Hage-Hamsten, M., Wuthrich, B., 2001. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 56: 813-24.
- [5] Ophardt, C.E., 2003. Virtual Chembook. Elmhurst College, <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/543galactose.html>
- [6] Grange, D.K., 2004. Galactosemia. *Encyclopedia of Gastroenterology*, Amsterdam ; Boston : Academic Press, P. 83-87.
- [7] Ridel, R.K., Leslie, N.D., Gilbert, D.L., 2005. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatric Neurology* 33(3): 153-161.
- [8] Waggoner, D., Buist, N., Donnell, G., 1990. Long-term prognosis in galactosaemia: Results of a survey of 350 cases. *J. Inher. Metab. Dis.* 13: 802-818.
- [9] Levy, H.L., Brown, A.E., Williams, S.E., de Juan, E., 1996. Vitreous hemorrhage as an ophthalmic complication of galactosemia. *J. Pediatr.* 129: 922-925.
- [10] Kaufman, F., Loro, M., Azen, C., Wenz, E., Gilsanz, V., 1993. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J. Pediatr.* 123: 365-370.
- [11] Liu, G., Hale, E.G., Hughes, C.L., 2000. Galactose metabolism and ovarian toxicity, *Reproductive Toxicol.* 14(5): 377-384.
- [12] Knull, H., Wells, W., Kozak, L., 1972. Galactose toxicity in the chick: Hyperosmolality or depressed brain energy reserves? *Science* 76: 815-816.
- [13] Friedman, J., Levy, H., Boustany, R., 1989, Late onset of distinct neurologic syndromes in galactosemic sibs. *Neurology* 39: 741-742.
- [14] Lo., W., Packman, S., Nash, S., 1984. Curious neurologic sequelae in galactosemia. *Pediatrics* 73: 309-312.
- [15] Schweitzer, S., Shin, Y., Jakobs, C., Brodehl, 1993. J., Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur. J. Pediatr.* 152: 36-43.
- [16] Wang, Z.I., Berry, G.T., Dreha, S.F., Zhao, H., Segal, S., Zimmerman, R.A., 2001. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolites in galactosemia. *Ann Neurol.* 50: 266-269.
- [17] Nelson, D., Waggoner, D., Donnell, G., Tuerck, J., Buist, N., 1991. Verbal dyspraxia in treated galactosemia. *Pediatrics* 88: 346-350.
- [18] Kaufman, F., Loro, M., Azen, C., Wenz, E., Gilsanz, V., 1993. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J. Pediatr.* 123: 365-370.
- [19] Panis, B., Forget, P.P., Van Kroonenburgh, M.J., 2004. Bone metabolism in galactosemia. *Bone* 35: 982-987.
- [20] Cordle, C., 2007. Soy formula for managing infant food allergy and intolerance. *AgroFOOD industry Hi Tech* 18(2): 27-30.
- [21] Varga, Z., Palvolgyi, M., Juhasz-Roman, M., Toth-Markus, M., 2006. Development of therapeutic kefir-like products with low galactose content for patients with galactose intolerance. *Acta Alimentaria* 35(3): 295-304
- [22] Tonguç, İ.E., 2012. Laktoz ve Galaktoz İntoleranslı Bireylerin Tüketimine Yönelik Fermente Süt Ürünlerinin Geliştirilmesi ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 163 s.