

Berbagai Pemeriksaan Penunjang Terkini untuk Diagnosis Intoleransi Laktosa

Febyan¹, Sri Handawati Wijaya¹, Sinsanta Ho², Johannes Hudyono³

¹Mahasiswa Strata 1 Program Studi Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran Ukrida

²Staf Pengajar Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Ukrida

³Staf Pengajar Bagian Kesehatan dan keselamatan Kerja Fakultas Kedokteran Ukrida
Alamat Korespondensi: jhudyono@yahoo.com

Abstrak

Intoleransi laktosa adalah suatu keadaan ketidakmampuan enzim laktase menghidrolisis laktosa di usus halus, umumnya diderita oleh anak – anak dan remaja. Intoleransi laktosa primer dapat disebabkan oleh berkurang atau tidak adanya aktivitas enzim laktase dan kelainan gen LCT C>T-13910. Intoleransi laktosa sekunder umumnya terjadi akibat infeksi rotavirus. Intoleransi laktosa dapat asimtomatis atau dengan gejala klinis yang bervariasi seperti mual, sakit perut, kembung dan sering flatus. Pemeriksaan penunjang yang umum, antara lain: tes napas hidrogen, tes toleransi laktosa (TTL) dan tes Gen LCT C>T-13910. Ketiga pemeriksaan ini saling berhubungan satu sama lain. Tes genetik adalah yang paling akurat.

Kata kunci: Tes napas hidrogen, intoleransi laktosa

Recent Diagnostic Procedures for Lactose Intolerance

Abstract

Lactose intolerance is a condition of lactase enzyme inability to hydrolyze lactose in small intestine, mostly in children and teenagers. Primary lactose intolerance is LCT C>T-13910 gene disorder causing reduction or absence of lactase activity, while secondary lactose intolerance is usually caused by rotavirus infection. This condition can be asymptomatic but may cause nausea, stomachache, and flatulence.

Diagnostic laboratory tests such as: hydrogen breath test, lactose tolerance test and LCT C>T-13910 gene test are correlated and complementary with their different sensitivities and specificities. Gene test is the most accurate test.

Keywords: *Hydrogen breath test, lactose intolerance*

Pendahuluan

Intoleransi laktosa sering diderita anak-anak; sekitar 70% anak dan remaja di seluruh dunia mengalami intoleransi laktosa¹, yang menjadi salah satu penyebab diare.² Di Indonesia, khususnya di Jakarta, 21% anak usia 3-5 tahun mengalami intoleransi laktosa, 58% pada anak 6-11 tahun.³ Tulisan ini

membahas berbagai pendekatan diagnosis terkini.

Epidemiologi

Di antara populasi Asia-Amerika, Afrika-Amerika, penduduk asli (*native*) Amerika, Indian, diperkirakan 50%-100% mengalami intoleransi laktosa, lebih besar jika dibandingkan dengan orang Kaukasia yang

sekitar 15%. Secara keseluruhan 25% masyarakat Amerika dan 75% populasi dunia mengalami intoleransi laktosa.¹ Penelitian di Manado mendapatkan angka intoleransi laktosa sebesar 63,2% pada anak diare, di Jakarta 23,1%, sedangkan angka intoleransi laktosa sebesar 40% pada anak diare lanjut.⁴ Secara global, diperkirakan 65-75% penduduk dunia mengalami defisiensi laktase primer dan sangat sering pada orang Asia, Amerika Selatan, dan Afrika.⁵ Prevalensi intoleransi laktosa bervariasi di antara suku bangsa, berkisar 5% di bagian Eropa Utara, 70% di bagian Utara Italia dan Turki dan hampir 100% di sebagian populasi Asia Tenggara.⁶

Definisi

Laktosa adalah disakarida yang terdiri dari komponen glukosa dan galaktosa. Manusia normal tidak dapat menyerap laktosa, oleh karena itu harus dipecah menjadi komponen-komponennya.⁹ Intoleransi laktosa adalah keadaan kekurangan atau tidak adanya enzim laktase sehingga laktosa tidak dapat dihidrolisis dan diserap di usus halus.⁷ Intoleransi laktosa dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu, intoleransi laktosa primer dan intoleransi laktosa sekunder. Intoleransi laktosa primer merupakan intoleransi laktosa yang umumnya bersifat permanen (bawaan, genetik), paling banyak terjadi di Asia, Australia dan Afrika. Intoleransi sekunder disebabkan gastroenteritis, pada anak diperkirakan 30-50% disebabkan infeksi Rotavirus yang dapat pulih kembali 2-3 minggu setelah terinfeksi.⁸

Jenis

Defisiensi enzim laktase dapat dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu defisiensi laktase primer dan defisiensi laktase sekunder.

Terdapat 3 bentuk defisiensi laktase primer, yaitu : *Developmental lactase deficiency*, pada bayi prematur dengan usia kehamilan 26-32 minggu. Kelainan ini terjadi karena aktivitas laktase belum optimal. *Congenital lactase deficiency*, kelainan dasarnya adalah tidak terdapat enzim laktase di *brush border* epitel usus halus. Kelainan ini jarang ditemukan dan menetap seumur hidup. *Genetical lactase deficiency* timbul perlahan-lahan sejak usia 2-5 tahun hingga dewasa. Kelainan ini umumnya

terjadi pada ras yang tidak mengonsumsi susu secara rutin dan diturunkan secara autosomal resesif.⁵ Kelainan genetik terjadi pada kromosom 2 pada posisi 21 yang berisi 12 exon dan ditranslasi ke dalam 6 kb transkrip. Kelainan gen *Lactase-phlorizin hydrolase (LCT)* tersebut terjadi pada MCM6 yang merupakan 13,910 bp dari inisiasi kodon LCT.¹⁰

Defisiensi laktase sekunder akibat cedera usus kecil seperti pada gastroenteritis akut, diare persisten, kemoterapi kanker, atau penyebab lain cedera mukosa usus halus, dapat terjadi pada setiap usia, lebih sering pada bayi.⁵

Patofisiologi

Laktosa tidak dapat diabsorpsi sebagai disakarida, melainkan harus dihidrolisis dahulu menjadi glukosa dan galaktosa dengan bantuan enzim laktase di usus halus.¹¹ Jika aktivitas laktase turun atau tidak ada, laktosa tidak diabsorpsi dan akan mencapai usus bagian distal atau kolon; menyebabkan peningkatan tekanan osmotik atau “menarik air” dan elektrolit sehingga akan memperbesar volume di dalam lumen usus. Keadaan ini akan merangsang peristaltik usus halus sehingga waktu singgah dipercepat dan mengganggu penyerapan.

Laktosa akan difermentasikan di jejunum, lalu diubah oleh bakteri kolon menghasilkan asam laktat dan asam lemak rantai pendek lain seperti asam asetat, asam butirat dan asam propionat. Fermentasi laktosa oleh bakteri di kolon juga menghasilkan beberapa gas seperti hidrogen, *methan* dan karbondioksida yang akan mengakibatkan distensi abdomen, nyeri perut, dan flatus.¹²

Feses yang dihasilkan sering mengapung karena kandungan gasnya tinggi dan juga berbau busuk. Selanjutnya, 80% gas tersebut akan dikeluarkan melalui rektum dan sisanya akan berdifusi ke dalam sistem portal dan dikeluarkan melalui sistem pernapasan.⁹

Manifestasi Klinis

Intoleransi laktosa dapat asimtomatis. Gejala dapat berupa rasa mual, sakit perut, kembung dan sering flatus dan *perianal rash*. Mual dan muntah merupakan salah satu gejala yang paling sering pada anak.⁸ Gejala klinis paling sering adalah rasa tidak nyaman di perut/abdomen.¹³

Pemeriksaan penunjang kasus intoleransi laktosa yaitu tes napas hidrogen, tes toleransi laktosa dan tes tingkat gen LCT C>T-13910.

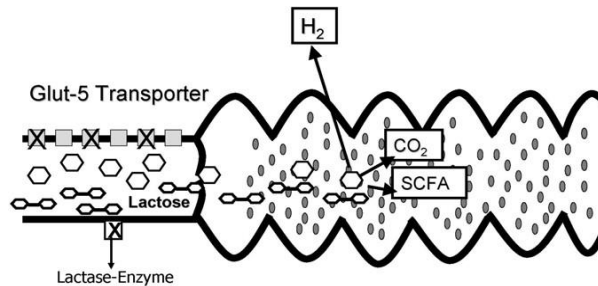
Pemeriksaan Penunjang

Ada banyak pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis pasien intoleransi laktosa, yang sering dilakukan¹⁴:

1. Tes Napas Hidrogen (TNH)

Tes napas hidrogen paling sering dilakukan, dan sebagai *gold standard* untuk mendiagnosis intoleransi laktosa.

Pemeriksaan TNH adalah bagian dari proses fisiologis tubuh manusia dalam keadaan berpuasa. Di kolon terdapat sangat banyak bakteri anaerobik yang dapat menghasilkan gas hidrogen dalam jumlah besar. Hidrogen juga dihasilkan pada metabolisme anaerobik. (Gambar1).

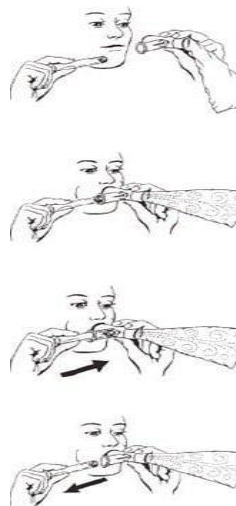


Gambar 1. Proses Terbentuk Gas Hidrogen dan Metan di dalam Usus.²⁰

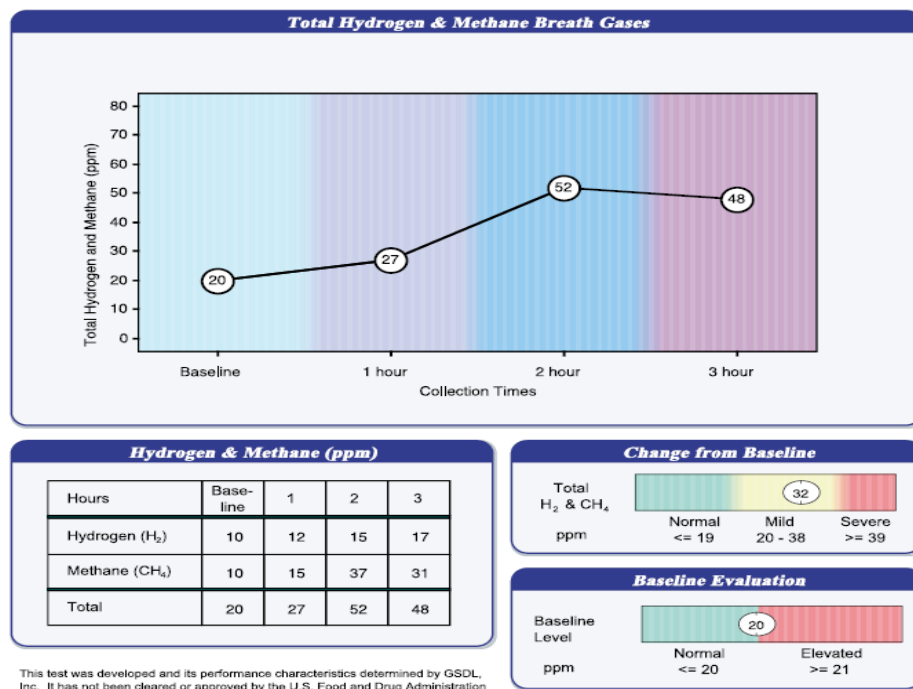
Dasar metode ini adalah mengukur kadar gas hidrogen hasil fermentasi laktosa oleh flora kolon yang dikeluarkan melalui udara napas. Makin banyak hidrogen yang terukur berarti makin banyak laktosa yang difermentasikan, membuktikan makin banyak laktosa yang tidak diabsorpsi di usus halus. Kadar hidrogen di alveolus akan meningkat signifikan dalam 1 atau 2 jam (bergantung waktu transit usus). *Bacterial overgrowth* (retrograd ke dalam usus halus) bisa menghasilkan positif palsu. Negatif palsu pada 5-15% karena beberapa flora metanogenik mengubah hidrogen menjadi gas *methan*; dapat dihindari dengan pemeriksaan gas *methan* yang bercampur dengan gas hidrogen¹⁵.

Setelah dipuasakan selama 4-6 jam, pasien diberi larutan laktosa sebanyak 2g/kgbb. (maksium 50 g) dalam 300 ml air putih dalam konsentrasi 20% atau 10% untuk bayi usia kurang dari 6 bulan. Pemeriksaan

TNH sulit dilakukan pada bayi, sebaiknya dilakukan tes melalui sampel pH *faecal* dan *faecal reducing substances*. Tes pH *faecal* merupakan *marker* pemeriksaan non-spesifik; pH <5.0 dianggap positif intoleransi laktosa. *Faecal reducing substances* merupakan pemeriksaan yang simpel dan non-spesifik untuk mendeteksi laktosa, glukosa, dan fruktosa; jika dilakukan sesudah >3 jam dari pengambilan sampel, dapat negatif palsu.¹⁶ Sampel udara TNH napas diambil setiap 30 menit sejak puasa, selama 2 jam.¹⁷ Konsentrasi gas hidrogen diukur menggunakan gas kromatografi atau laktometer.¹⁸ Diagnosis intoleransi laktosa ditegakkan bila terdapat kenaikan kadar hidrogen sama atau lebih dari 20 ppm (Gambar 2-3).¹⁹ Sampel yang diambil adalah 4 sampel napas saat pasien berpuasa. Dua hari sebelum TNH, pasien harus menghindari makanan atau minuman, obat-obatan atau suplemen yang tinggi serat.¹⁹



Gambar 2. Tahapan Pengambilan Sampel untuk Pemeriksaan Tes Napas Hidrogen.¹⁴



Gambar 3. Grafik pada Saat Pemeriksaan Tes Napas Hidrogen dan Nilai Normal Kadar Hidrogen dan Metan.^{14,19}

Keuntungan TNH

Tes mudah dan non-invasif, dapat dilakukan oleh semua usia. Dapat menunjukkan adanya peningkatan hidrogen dan metan dari fermentasi laktosa yang tidak terabsorpsi oleh bakteri di usus halus maupun di kolon.¹⁹

Pada beberapa penelitian TNH memiliki sensitivitas 62,5% dan spesifisitas

82%¹⁰, nilai prediksi negatif 100% dan nilai prediksi positif 88%; jika dibandingkan dengan tes genetik, sensitivitasnya 100% dan spesifisitasnya 95%. Jika tes napas hidrogen positif sedangkan tes genetik negatif, diduga intoleransi laktosa sekunder.²⁰⁻²¹ Satta menyatakan bahwa TNH memiliki sensitivitas 77,5% dan spesifisitas 97,6%.²²

Persiapan Pemeriksaan TNH

Pasien puasa 4-6 jam, tidak mengunyah permen karet, tidak merokok karena rokok dapat membuat positif palsu, tidak menyikat gigi menjelang pemeriksaan TNH karena sorbitol atau xylitol dalam pasta gigi dapat membuat hasil negatif palsu.²⁰ Hasil TNH tergantung kemampuan bakteri normal seperti di bawah ini yang dapat menfermentasikan bahan karbohidrat (laktosa) menjadi produk hidrogen, pemeriksaan ini dapat menghasilkan negatif palsu jika tidak ada bakteri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococci species*, *Serratia*, atau *Pseudomonas* akibat penggunaan antibiotik yang dapat mengeliminasi bakteri tersebut. Gangguan motilitas usus, *overgrowth* bakteri di usus halus, diet tinggi serat, dan merokok dapat menghasilkan kadar hidrogen basal < 5 ppm sehingga hasilnya dapat negatif palsu.²⁰ Tes toleransi laktosa memiliki positif palsu dan negatif palsu sebesar 20% pada subjek normal yang dipengaruhi oleh gangguan pengosongan lambung dan gangguan metabolisme glukosa.

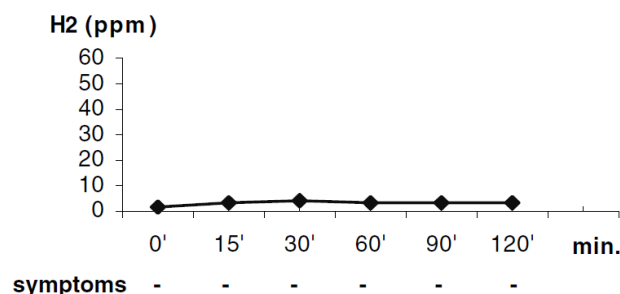
Kontraindikasi TNH

Kontraindikasi absolut: *hereditary fructose intolerance (HFI)*, hipoglikemia postprandial.

Kontraindikasi relatif: menggunakan antibiotik (dalam 4 minggu terakhir), kolonoskopi (dalam 4 minggu terakhir), irigoskopi (dalam 4 minggu terakhir), fluoroskopi usus halus (dalam 4 minggu terakhir), ileostomi.²⁰

Arti Pemeriksaan TNH

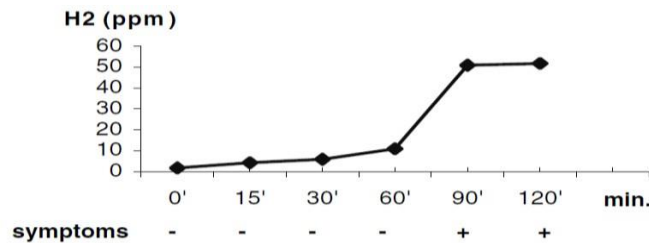
Umumnya setelah menilai *basal fasting value* (0 menit), jumlah H₂ yang dikeluarkan dari udara pernapasan diukur dalam interval 30 menit mulai saat pengambilan sampel selama minimal 2 jam, berarti pembacaan H₂ pada menit ke-0 (sebelum beban), menit ke-30, 60, 90 dan 120. Jika dibutuhkan informasi tambahan, jika dicurigai sindrom pertumbuhan bakteri berlebih pada usus halus, disarankan menambah pembacaan 45 menit setelah pengambilan sampel menit ke-120.²⁰ Interpretasi TNH didasarkan pada 3 faktor penting, yaitu: tingkat hidrogen yang dikeluarkan, gejala klinis dan waktu pergantian yang dibutuhkan pada saat pengambilan sampel selama pengujian berlangsung. Perbedaan konsentrasi hidrogen sebesar 2-3 ppm pada setiap sampel yang diambil pada waktu yang berbeda yaitu menit ke-30, 60, 90 dan 120 tidak dapat menjadi acuan diagnosis, konsekuensinya adalah hasil yang didapatkan akan bervariasi saat pengambilan sampel di menit ke-30, 60, 90 dan 120. Jika nilai hidrogen berbeda lebih dari 5 ppm pada setiap sampel pada waktu yang berbeda yaitu menit ke-30, 60, 90 dan 120, hasilnya dibandingkan setelah usai pemeriksaan pada menit ke-120, alat yang digunakan harus dikontrol dan dikalibrasi.²⁰ Bila kadar hidrogen < 20 ppm pada waktu pengambilan sampel yang berbeda tanpa manifestasi klinis, maka hasil pemeriksaan TNH dapat dinyatakan negatif (Gambar 4).



Gambar 4. Grafik dari Hasil Pemeriksaan TNH Negatif dengan Interpretasi Normal.²⁰

Diagnosis positif intoleransi laktosa jika terjadi peningkatan di atas 20 ppm pada lebih dari 60 menit atau dengan gejala klinis rasa mual, sakit perut, kembung dan sering flatul.⁸ Eisenmann A et al menyatakan bahwa puncak nilai puncak kadar hidrogen tertinggi (50 ppm) terjadi pada menit ke-90 dan 120 setelah

dimulainya TNH. Pada penelitian Eisenmann A et al, mendapatkan bahwa kadar hidrogen mulai meningkat dari kadar normal (kadar normal hidrogen < 20 ppm) di atas 60 menit, sedangkan tingkat hidrogen yang normal (< 20 ppm) berada pada dibawah menit ke-60 (Gambar 5).



Gambar 5. Hasil Postif dari Tes Napas Hidrogen dengan Manifestasi Klinis.

Hasil tes: Peningkatan Kadar Hidrogen dan gejala klinis, keduanya setelah 60 menit. Interpretasi: Intoleransi intestinal dari senyawa yang diujikan.²⁰

2. Tes Toleransi Laktosa (TTL)

Pada keadaan fisiologis, enzim laktase mengubah laktosa dalam sistem pencernaan menjadi glukosa dan galaktosa yang dapat diabsorpsi ke pembuluh darah; hati akan mengubah galaktosa menjadi glukosa, selanjutnya akan masuk ke dalam sistem pembuluh darah, hal ini dapat meningkatkan kadar glukosa darah.²³ Pemeriksaan TTL metode darah kapiler lebih disukai karena rasa nyeri yang lebih minimal dan pelaksanaannya lebih sederhana, tetapi Duncan A menyatakan bahwa, 83% laboratorium di United Kingdom menggunakan sampel darah vena.²⁴ Diagnosis intoleransi laktosa dapat ditegakkan jika kadar glukosa darah <1.1 mmol/L setelah intervensi dengan laktosa, karena pada keadaan normal kadar glukosa darah akan tinggi (>1.1 mmol/L). TTL memiliki nilai spesifisitas 96% dan sensitivitas 94%.²⁵

Pada pemeriksaan TTL pasien minum 50 gram laktosa yang dilarutkan dalam air. Sampel darah kapiler diambil pada menit ke-5, 0, 15, 30, 45, dan 60 untuk menilai konsentrasi glukosa plasma. Rata-rata nilai menit ke-5 dan 0 menit merupakan nilai sebelum uji konsentrasi glukosa. Glukosa diukur menggunakan *Hemocure 201* yang telah dikalibrasi. Peningkatan glukosa plasma >1.4 mmol/L menandakan intoleransi laktosa. Pencernaan laktosa secara fisiologis akan meningkatkan kadar glukosa darah; jika

setelah konsumsi laktosa tidak terjadi peningkatan kadar glukosa darah, artinya ada intoleransi laktosa yang terjadi karena kegagalan enzim laktase mengubah laktosa menjadi glukosa dan galaktosa yang dapat diabsorpsi ke pembuluh darah. Proses fisiologis enzim laktase mengubah laktosa menjadi glukosa dan galaktosa akan terhambat jika pasien mengalami gangguan pencernaan berat seperti infeksi kolon, dan dapat menghasilkan positif palsu.²⁶

Ghoshal menyatakan bahwa diagnosis pasien intoleransi laktosa memerlukan berbagai pemeriksaan yang terkait; pasien yang terdiagnosis intoleransi laktosa (hasil positif intoleransi laktosa) berdasarkan pemeriksaan TNH, sebagian besar hasil pemeriksaan TTLnya pun positif (mengalami intoleransi laktosa). Namun terkadang, pada pasien yang hasilnya negatif pada metode TTL (tidak mengalami intoleransi laktosa atau hasil TTL dalam batas normal) tanpa manifestasi klinis, sering kali ditemukan hasil yang positif pada metode TNH (mengalami intoleransi laktosa), jadi hasil pemeriksaan TTL yang positif atau negatif intoleransi laktosa dengan manifestasi klinis yang belum jelas, diperlukan untuk dilakukan pemeriksaan selanjutnya dengan metode TNH yang menjadi *gold standard* dalam pemeriksaan intoleransi laktosa, namun di satu sisi pemeriksaan TTL dapat memperkuat diagnosis intoleransi laktosa. Selain sangat mudah metodenya,

ternyata hasil pemeriksaan TTL yang positif dengan adanya manifestasi klinis seperti; rasa mual, sakit perut, kembung dan flatulensi juga dapat dikatakan positif mengalami intoleransi laktosa.²⁷

TNH dan TTL paling banyak digunakan untuk diagnosis intoleransi laktosa. TNH selain dapat mendiagnosis intoleransi laktosa juga dapat mendiagnosis *overgrowth bacteria* di usus halus. Dibutuhkan selang waktu selama 30 menit untuk pasien yang sudah menjalani pemeriksaan TNH guna melakukan pemeriksaan selanjutnya yaitu pemeriksaan TTL.²⁷ Indikasi TTL: dicurigai intoleransi laktosa primer maupun sekunder, *irritable bowel syndrome*, intoleransi terhadap susu, produk olahan susu, kue dan cokelat; rasa kembung, meteorismus, flatulensi, diare, steatore (tinja berlemak), *monitoring celiac disease* dan indikasi lain terkait atrofi vilus, *chronic inflammatory bowel disease* (sering diikuti malabsorpsi karbohidrat).²⁰

Perpaduan pemeriksaan TTL bersama TNH dapat meningkatkan keakuratan deteksi intoleransi laktosa.²⁷⁻²⁹ Positif palsu dan negatif palsu sebesar 20% dipengaruhi oleh gangguan proses pengosongan lambung dan metabolisme glukosa.³⁰

3. Tes Gen LCT C>T-13910

Lactase-phlorizin hydrolase (LCT), merupakan nama lain dari enzim laktase yang berfungsi memecah laktosa menjadi monosakarida glukosa dan galaktosa yang mudah diserap. Defisiensi LCT disebabkan penurunan aktivitas LCT di vili usus halus, menyebabkan kaskade simptom intoleransi laktosa. Cara pemeriksaan tingkat gen LCT harus melalui biopsi usus halus untuk mengukur secara langsung aktivitas LCT.⁶

Gen LCT berukuran 20 kb berlokasi pada kromosom 2. Teridentifikasi variasi alel polimorfisme LCT C>T-13910 pada gen lokus laktase dihubungkan dengan hipolaktase. Pada penderita intoleransi laktosa terjadi polimorfisme pada posisi LCT C>T-13910. Usus halus normal memiliki petanda gen T/T-13910, sedangkan pada pasien intoleransi laktosa memiliki petanda gen abnormal C/C-13910 disebut abnormal karena memiliki daya ikat yang lemah terhadap Oct-1 *transcription factor* yang dapat mempengaruhi sekresi enzim laktosa.^{6,27}

Studi *in vitro* menjelaskan bahwa keadaan normal “tidak intoleransi laktosa” berhubungan dengan alel T/T-13910 yang berikatan dengan Oct-1 *transcription factor*. Alel T/T-13910 memiliki daya ikat pada Oct-1 *transcription factor* lebih kuat daripada alel C/C-13910. Daya ikat yang kuat antara T/T-13910 dengan Oct-1 *transcription factor* merupakan keadaan fisiologis dalam meregulasi enzim laktase tingkat gen di *brush border* usus.^{6,27}

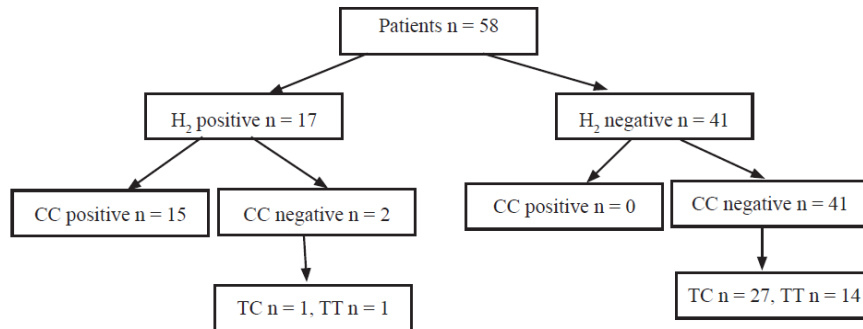
Patofisiologi *genetical lactase deficiency* tingkat gen masih belum jelas, namun lemahnya daya ikat petanda gen abnormal alel C/C-13910 dengan Oct-1 *transcription factor* menyebabkan adanya kelainan intoleransi laktosa tipe *Genetical lactase deficiency*. Variasi daya ikat genotip C>T-13910 terhadap Oct-1 *transcription factor* menunjukkan kelainan elemen yang menentukan faktor transkripsi pada regulasi sekresi enzim laktase di sel intestinal. Begitu pentingnya ekspresi Oct-1 *transcription factor* yang berperan sebagai pengendalian enzim tingkat gen oleh alel T/T-13910 (gen normal).^{6,27,29}

Metode pemeriksaan dengan menggunakan sampel darah vena perifer sebagai sampel tes DNA pada seluruh subyek. Kemudian DNA diisolasi untuk pemeriksaan darah Dneasy dan sebagai kit jaringan. Prosedur dengan metode PCR amplifikasi dan deteksi SNP (*Single nucleotide polymorphism*) varian gen C>T-13910 oleh *Snapshot minisequencing*. Jika pemeriksaan gen hasilnya negatif (memiliki petanda gen normal T/T-13910 yang lebih kuat terikat dengan Oct-1 *transcription factor* atau tidak mengalami intoleransi laktosa) dan pemeriksaan kedua dengan metode TNH hasilnya positif intoleransi laktosa, dapat disimpulkan pasien tersebut mengidap penyakit intoleransi laktosa tipe sekunder atau ada gangguan intestinal lain yang dapat mengganggu sekresi enzim laktase.²¹

Sebuah studi oleh Krawczyk M et al dengan metode Uji klinik tes napas hidrogen dan tes tingkat gen pada 58 responden didapatkan hasil TNH positif sebanyak 17 responden, dan setelah pemeriksaan tingkat gen, C/C-13910 positif pada 15 responden dan C/C-13910 negatif pada 2 responden. Dua responden yang C/C-13910 negatif membuktikan bahwa adanya alel T/T-13910 positif sehingga disimpulkan bahwa kedua

responden tersebut memiliki gen LCT C>T-13910 yang dalam keadaan fisiologis.²⁹ Sedangkan pada 41 responden yang hasil TNH negatif, semuanya memiliki alel C/C-13910 negatif dan 27 subyek TC positif dan TT positif 14 subyek yang membuktikan bahwa 41 responden dalam keadaan normal. (lihat

gambar 6). Hasil pemeriksaan tingkat gen negatif dan hasil TNH positif menjadi diagnosis gangguan intestinal sekunder yang mengganggu proses pencernaan oleh enzim laktase misalnya pada keadaan pertumbuhan bakteri usus berlebihan.^{21,29}



Gambar 6. Hasil Perbandingan Pemeriksaan TNH Positif dan Negatif (>20 ppm dan <20 ppm setelah 80 Menit) dengan Pemeriksaan Tingkat Gen.²⁹

Tes genetik setelah dibandingkan dengan tes napas hidrogen memiliki sensitivitas 91-95% dan spesifisitas 48-55% pada anak-anak dan orang dewasa.³¹

Tabel 3. Korelasi Genotip-Fenotip *Lactase* pada Anak-anak Italia (usia 5 tahun).³¹

BHT 1 g/kg lactose (duplicate test)	Clinical symptoms ^a	LCT-13910C/T genotype
30 positive	7 yes	7 C/C
	23 no	20 C/C
		3 C/T
13 negative	2 yes	2 C/C
	11 no	5 C/C
		6 C/T

^aDuring the test and in the following 24 h. In total, 29/34 (85%) CC allele carriers were non-digesters as expected, while 5/34 (15%) were digesters. Also, 6/9 (67%) T allele carriers were digesters as expected, while 3/9 (33%) were non-digesters. Therefore, in 35/43 children (81%) the genetic test gave the expected results.

Data tabel 3 menyatakan bahwa dari 30 pasien yang positif tes napas hidrogen tanpa gejala klinis sebanyak 23 pasien, tetapi setelah dilakukan pemeriksaan gen didapatkan 20 pasien yang memiliki alel C/C (hasil positif intoleransi laktosa), namun 3 pasien memiliki gen yang normal T/T. Sedangkan 13 pasien yang memiliki hasil tes napas hidrogen negatif, dengan 2 pasien yang memiliki gejala klinis intoleransi laktosa

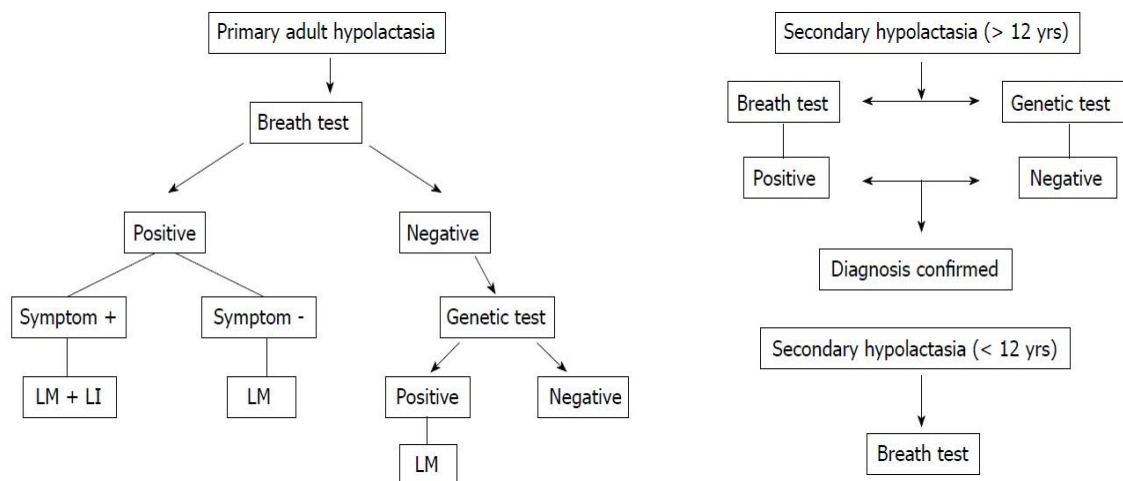
mempunyai hasil positif memiliki alel C/C-13910, 11 pasien yang tidak merasakan simptom ternyata 5 pasien diantaranya memiliki hasil positif alel C/C-13910 terhadap pemeriksaan tingkat gen, hal ini membuktikan bahwa pemeriksaan tingkat gen LCT merupakan pemeriksaan yang tidak bergantung pada gejala klinis. Terdapat korelasi yang signifikan antara hasil pemeriksaan tingkat gen yang positif alel C/C

13910 dengan tes napas hidrogen yang negatif ($p < 0,002$) dengan adanya diagnosis intoleransi laktosa meskipun hasil TNH negatif.³¹

Hasil penelitian Kuchay RA dkk, sejumlah 176 anak-anak dengan usia 1-16 tahun melakukan pemeriksaan tingkat gen *LCT*, menghasilkan 56,8% (100/176) memiliki gen C/C-13910 yang membuktikan bahwa 100 anak tersebut positif hipolaktasia, sedangkan 40,9% (72/176) memiliki gen C/T-13910 dan 2,3% (4/176) T/T-13910 yang menandakan bahwa 76 responden dalam keadaan normal. Terdapat korelasi yang signifikan antara aktivitas enzim laktase dengan variasi gen *LCT* ($P < 0,001$), yang membuktikan bahwa adanya hubungan yang erat antara keadaan

hipolaktase dengan adanya hasil pemeriksaan tingkat gen alel C/C-13910.³²⁻³³

Panduan untuk menentukan diagnosis intoleransi laktosa primer pemeriksaan pertama yang dilakukan adalah pemeriksaan yang non-invasif terlebih dahulu, yaitu tes napas hidrogen. Tes napas hidrogen memiliki indikasi yang sama seperti pemeriksaan TTL, setelah itu dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan TTL atau dengan pemeriksaan gen. Pemeriksaan gen sebaiknya dilakukan jika hasil TNH negatif. Sedangkan pemeriksaan untuk anak usia di bawah 12 tahun sebaiknya dilakukan pemeriksaan TNH karena non-invasif (Gambar 7).



Gambar 7. Algoritma Diagnostik Intoleransi Laktosa. LM: *lactose malabsorption*; LI: *Lactose intolerance*.²²

TNH sebagai Diagnosis *Bacterial Overgrowth*

TNH juga dapat menjadi alat diagnostik pada pasien yang *bacterial overgrowth*, yang sampelnya diteliti pada setiap 15 menit selama 90 menit.³⁴ Pada keadaan *bacterial overgrowth* dapat dilakukan tes laboratorium yang ditemukan adanya anemia, rendah serum vit B12, lymphopenia, rendah serum prealbumin dan transferrin. Standar emas pemeriksaan *bacterial overgrowth* adalah dengan cara investigasi mikrobial pada aspirasi jejunum. TNH dan Tes napas *methan* (TNM) merupakan alat diagnostik yang terbaru digunakan, prinsipnya

bahwa bakteri di usus halus membuat hidrogen dan *methan* yang signifikan. Sekitar 80% hidrogen dan *methan* dikeluarkan melalui flatus, 20% dikeluarkan melalui sistem pernapasan yang bisa menjadi cara untuk diagnosis *bacterial overgrowth*. Gas chromatography adalah alat untuk analisis pemeriksaan ini. Pasien dianjurkan untuk mengonsumsi glukosa, dan jika terdapat peningkatan >12 ppm, dalam waktu 120 menit maka pasien positif *bacterial overgrowth*. TNH memiliki Sensitivitas 62,5% dan spesifitas 82% (akurasi diagnosis 72%). Negatif palsu disebabkan jika terjadi percepatan proses absorpsi glukosa di proksimal jejunum, dan juga rendahnya

densitas anaerob usus dapat menyebabkan negatif palsu. Selain itu juga jika transit substrat glukosa menuju kolon yang sangat cepat menyebabkan adanya positif palsu. Hasil pemeriksaan TNH atau TNM sangat sulit jika pasien menderita penyakit sistem pernapasan.

Hidrogen dihasilkan oleh bakteri yang memiliki aktivitas fermentasi sakarida di lumen usus. Hidrogen digunakan bakteri *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*, dan *Methanobacteriales* lainnya untuk mensintesis *methan*, ada juga beberapa bakteri anaerob (*Bacteroides*, *Clostridium*) mampu memproduksi hidrogen namun sulit untuk memproduksi *methan*, hidrogen juga diproduksi oleh Enterobacteriaceae. Empedu dalam lumen usus, memiliki aktivitas suppresor metanogenesis (yaitu proses sintesis *methan* oleh bakteri *Methanobrevibacter* dengan produk hidrogen). Pada anak-anak yang mempunyai kadar *methan* yang tinggi, memiliki resiko adenoma kolon dan kanker.³⁵

Penutup

Intoleransi laktosa adalah keadaan ketidakmampuan laktase menghidrolisis laktosa dalam usus halus, dapat asimtomatis atau menimbulkan berbagai gejala klinis berupa rasa mual, sakit perut, kembung dan sering *flatus*. Pemeriksaan penunjang berupa tes napas hidrogen, tes toleransi laktosa, dan tes genetik merupakan pemeriksaan yang saling berhubungan. Pemeriksaan yang memiliki spesifitas dan sensitivitas tertinggi dan merupakan standar emas untuk mendiagnosis intoleransi laktosa adalah tes napas hidrogen akan tetapi dapat juga dilakukan pemeriksaan genetik. Untuk menentukan diagnosis pemeriksaan pertama yang dilakukan adalah pemeriksaan yang non-invasif terlebih dahulu, yaitu tes napas hidrogen. Tes napas hidrogen memiliki indikasi yang sama seperti pemeriksaan TTL, setelah itu dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan TTL atau dengan pemeriksaan gen, sesuai seperti yang ada di algoritme atas. Indikasi pemeriksaan TTL antara lain adanya kemungkinan kecurigaan intoleransi laktosa primer maupun sekunder, memeriksa adanya *irritable bowel syndrome*, adanya intoleransi terhadap susu, produk olahan susu, kue dan coklat, memeriksa adanya rasa kembung, meteorismus, flatulensi, diare, steatore (tinja berlemak), monitoring celiac disease dan

indikasi lainnya terkait atrofi pada vilus (jika intoleransi laktosa primer bukan merupakan diagnosis ketika sudah dilakukan pemeriksaan genetika molekuler), adanya *chronic inflammatory bowel disease* (sering diikuti malabsorpsi karbohidrat).

Daftar Pustaka

1. Bhatia JJS, Zemel MB. Lactose intolerance among different ethnic groups. Section of Neonatology Department of Pediatrics Medical College of Georgia Augusta, GA 2011 Des:4
2. Wyeth J, Steele R, Chin S. Lactose intolerance. *BPJ Issue* 9:33.
3. Solaeman EJ. Mengatasi diare di rumah: waspadai tanda bahaya. *Farmacia* Mar 2014;13(8):58.
4. Hendrawati L. Malabsorpsi makronutrien pada diare akut prevalensi dan faktor yang mempengaruhinya. Tesis S2. Perpustakaan Universitas Indonesia Jakarta;2008.
5. Intanwati S. Intoleransi laktosa. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang 2012:1-9.
6. Madry E, Fidler E, Walkowiak J. Lactose intolerance-current state of knowledge. *ACTA Sci.Pol., Technol. Aliment* 2010;9(3):343-50
7. Ghishan FK. Chronic diarrhea in: Nelson textbook of pediatrics. Ed.18th. Philadelphia: Elsevier; 2007.
8. Great Western Hospitals. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy and lactose intolerance. *NHS Foundation trust*. 2012 Nov:1-2.
9. Yohmi E, Boediarso AD, Hegar B, dkk. Intoleransi laktosa pada anak dengan nyeri perut berulang. *PPDS IKA FKUI-RSCM, Bagian Ilmu Kesehatan Anak. Seri Pediatri*. Jakarta 2001 Mar;2(4):198-204.
10. Mattar R, Campos DF, Mazo, et al. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Dovepress. Department of Gastroenterology, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo Brazil Jul 2012 (4):113-21.
11. Kumar S, Pandey S, Uday C, et al. Lactose (milk) intolerance. Department

- of Gastroenterology. *SPREAD* 2008 Mar 1.
12. Sinuhaji AB. Intoleransi laktosa. Departemen Ilmu Kesehatan Anak. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. Rumah Sakit H.Adam Malik Medan. *Maj Kedok Nusan* 2006 Des;39(4):424-26.
 13. McManus L. Dairy intolerance: the trend towards self-diagnosis. *Allergy UK*. Feb 2013;4.
 14. Lactose Intolerance. *Life Labs* Jan 2013;(2):2.
 15. Quintron Instrument Company. Basics of hydrogen/methane breath tests. USA 2009:6.
 16. Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea 2nd edition. *Gut* 2003;52(5):1-15.
 17. Cray SM. Lactose intolerance: considerations for the clinician. Nutrition support in Gastroenterology. *Charlottesville Virginia* Feb 2003:21-31.
 18. White V, Waddell L. Guidance on the management of lactose intolerance and cow's milk protein allergy and the prescription of specialised infant formula. *NHS* Feb 2011:1-22
 19. Gastro/Immune assessment. Lactose intolerance breath test. Genova Diagnostics. *Zillicoa St*.2012.
 20. Eisenmann A, Amann A, Said M, et al. Implementation and interpretation of hydrogen breath test. *J. Breath Res Austria* 24 Jul 2008:1-9.
 21. Krawczyk M, Wolska M, Schwartz S, et al. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008 Jun;17(2):135-39
 22. Satta PU, Scarpa M, Oppia F, et al. Lactose malabsorption and intolerance: what should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012 Jun 6;3(3):29-33
 23. Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. *EFSA US* 2010;8(9):1777:2-11.
 24. Duncan A, Hill PG. A review of the quality of gastrointestinal investigations performed in UK laboratories. *The Ann Clin Biochem*. 2007;44:145-58.
 25. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279-86.
 26. Rienzo TD, D'Angelo G, D'Aversa F, et al. Lactose intolerance: From diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(2):18-25
 27. Ghoshal UC, Kumar S, Chourasia D, et al. Lactose hydrogen breath test versus lactose tolerance test in the tropics: Does positive lactose tolerance test reflect more severe lactose malabsorption?. *Trop Gastroenterol* 2009;30(2):86-90.
 28. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, et al. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005;81, 167-73.
 29. Nagy D, Bogacsi-Szabo E, Varkonyi A, et al. Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians. *Eur J Clin Nutr* 2009;63;909-12.
 30. Swagerty DL, Walling AD. Lactose intolerance. *Am Fam Physician*. 2002;65:1845-50.
 31. Mottes M, Belpinati F, Milani M, et al. Genetic testing for adult-type hypolactasia in Italian families. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7):980-84.
 32. Kuchay RA, Thapa BR, Mahmood A, et al. Effect of C/T-13910 cis-acting regulatory variant on expression and activity of lactase in Indian children and its implication for early genetic screening of adult-type hypolactasia. *Clin Chim Acta* 2011 Oct 9;412(21-22):1924-30
 33. Mattar R, Filho AB, Kemp R, et al. Comparison of quick lactose intolerance test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910 C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. *Acta Cir Bras* 2013;28(1):77-82
 34. Hydrogen breath test. Chelsea and Westminster hospital. *NHS* 2014 Mar:1-2.
 35. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 June 28;16(24):2978-90