

# Barsak Florası, Probiyotikler ve Karaciğer Hastalıklarında Probiyotiklerin Yeri

Mehmet BEKTAŞ, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## A. MİKROFLORA

Gastrointestinal sistem vücudun en geniş yüzeyine sahiptir. Jejunumda  $10^5$ , distal ileum ve çekumda  $10^8$ , kolonda ise  $10^{12}$  bakteri vardır. Gram negatif bakteriler (E coli, Klebsiella, diğer enterobakteriler), enterokoklar ve diğer streptokoklar mezenterik lenf noduna (MLN) en fazla geçen bakterilerdir (1, 2). Bunlar fagositoz ile kolayca öldürülür, sadece konağın defans mekanizması bozulduğunda dolaşıma geçerler. Salmonella ve Listeria gibi fakültatif hücre içi patojenler ise belli ölçüde fagositozla öldürülmelerine rağmen kolayca translokasyona uğrarken, sayısı aerob bakterilerden 100-1000 kat fazla olan anaerob bakteriler daha az translokasyona uğrarlar.

**İntestinal mukozal bariyer:** Sekretuar ve fiziksel bariyer olup mikroorganizmaların barsaktan geçişini engeller.

**Musin:** Goblet hücrelerinden günde ortalama 3 litre salgın ve 400-500 ng kalınlığında yüzeyel bir tabaka oluşturur. Bakteri ile mikrovillusların direkt temasını önler (3).

**Mukozal sekresyonlar:** Mukozal sekresyonlar IgA'dan zengindir. IgA bakteriyi bağlar, bakterinin mukozaya yapışmasını ve kolonizasyonunu

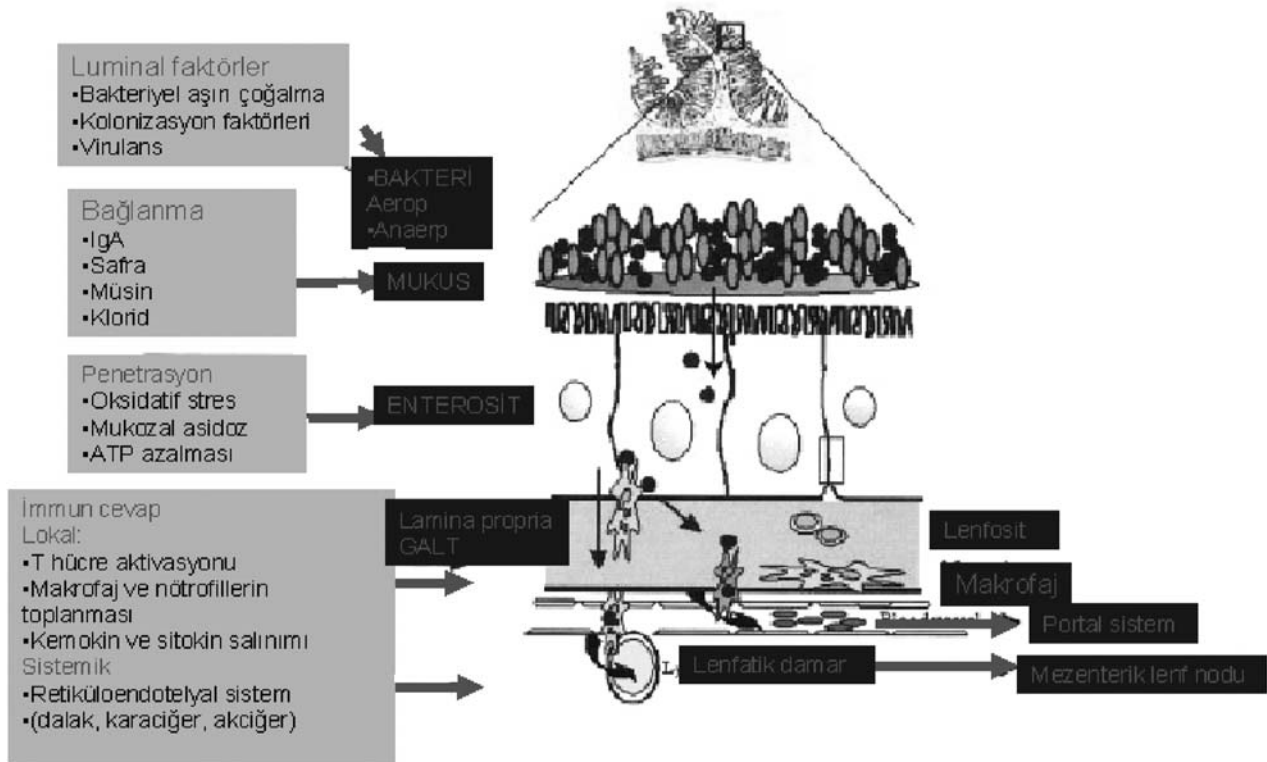
önler (4). Barsaktan sekrete edilen IgA vücuttaki total IgA oranının % 70'inden fazlasını oluşturur ve günde 5 gramdan fazla sekrete edilir. IgA sadece bakterilerin vücuda girişini önlemez aynı zamanda toksinleri ve mikroorganizmaları nötralize eder.

**Safra:** Safra barsak epiteli üzerine trofik etkisi vardır. Safra deterjan etkisiyle enterik bakterilerin epiteliden içeri girişini, epitele yapışmasını önler ve endotoksinleri bağlayarak nötralize eder (5). Eğer lümende safra mevcut değil ise bakteriyel kolonizasyon artar ve endotoksinlerin neden olduğu bakteriyel translokasyon hızlanır. Sirotik hastalarda safra sekresyonunun azalması ve enterik bakteriler tarafından dekonjesyonun artmasına bağlı barsak lümenindeki safra asiti konsantrasyonu azalmıştır.

Bakteriyel translokasyon (BT) sürecinde barsak mikroflorasındaki değişikliklere karşı çeşitli savunma mekanizmaları gelişir. IgA, safra, müsin ve klorid bakterinin barsak duvarına yapışmasını önler. Ayrıca enterositlerde oksidatif stres, ATP azalması ve mukozal asidoz ile bakteri penetrasyonu önlenir. Vücutta lokal ve sistemik immun cevap gelişir. Lokal immun cevapta "gut asosiyel lenfoid doku-

da" (GALT) T hücre aktivasyonu, nötrofil ve makrofajların toplanması, sitokin ve kemokinlerin salınımı olur ve bakteri öldürülür. Eğer bakteri lenfatik kanalları geçerse MLN'a gelir ve orada tutulur. Sistemik immun cevap olarak da retikuloendotelial sistem (RES) aktive olur portal kan ile karaciğere gelen bakteriler Kupfer hücreleri tarafından tutularak ortadan kaldırılır (Şekil 1).

GİS kanamalı hastalarda bakteriyel enfeksiyon oranı % 45'den fazla iken; GİS kanaması olmayan grupta % 32-34 bulunmuş (10, 11). Başka bir çalışmada serum albumin düzeyindeki düşüklük ve hastaneye kabul sırasında GİS kanaması varlığı bakteriyel enfeksiyon gelişiminde bağımsız prediktif değişken olarak rapor edilmiş (8).



Şekil 1. İntestinal mukozal bariyer ve bakteriyel translokasyonun mekanizması (6)

## B. SİROZDA BARSAK FLORASI ve SPONTAN ENFEKSİYONLAR

**1. Enfeksiyonların insidansı ve risk faktörleri:** Sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyon oranı % 15-47'dir. (7-9). Prospektif bir çalışmada sirotik hastalarda bakteriyel enfeksiyon oranı hastaneye başvuru sırasında % 32, hastanede yatarken % 34; hastaneye kabul edilen genel popülasyonda ise % 5-7 bulunmuş (10). Sirozda bakteriyel enfeksiyonların gelişimine karaciğer hastalığının derecesi ve gastrointestinal sistem kanaması gibi iki temel faktör katkıda bulunur. Bakteriyel enfeksiyon oranı dekompanse hastalarda kompanse hastalara göre daha yüksektir. Prospektif bir çalışmada sirotik

**2. Sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonların Sonucu:** Bakteriyel enfeksiyon gözlenen sirotik hastalarda mortalite çok yüksektir. Yapılan bir çalışmada Child-C evresindeki 405 sirotik hastada bakteriyel enfeksiyon varlığı mortalite için bağımsız en önemli faktör olarak rapor edilmiş. Bakteriyel enfeksiyon gözlenen sirotik hastaların yaklaşık üçte biri sepsis ve/veya renal yetmezlik nedeniyle ölümler (12-16). Bakteriyel enfeksiyon varlığı ayrıca varis kanaması rekürrensini artırır ve varis kanamasının kontrolünde yetersizliğe yol açar (17-19).

**3. Bakteriyel enfeksiyonların kökeni ve tipi:** Sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonların kaynağı üreter sistem, spontan bakteriyel peritonit ve pnömo-

nidir. Etken olguların % 70-80'inde E colidir. Son zamanlarda tedavi amaçlı yapılan invaziv girişimler ve yoğun antibiyotik kullanımı sonucu gram pozitif kok enfeksiyonlarının oranında artış bildirilmektedir (20-22).

**4. Sirozda bakteriyel translokasyon (BT):** BT; canlı mikroorganizmaların barsak lümeninden mezenterik lenf nodlarına (MLN) ve diğer barsak dışı organlara göçüne denir. BT'da gram negatif bakteriler ön plandadır. SBP patogenezindeki ana nedenlerden biri BT'dir. SBP vakalarının yaklaşık yansında bakteriyemi vardır. Sirozlu hastalarda bakteriler kollateral dolaşım nedeniyle periton sıvısına geçmeden sistemik dolaşıma geçer.

CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan siroz modelinde assit gelişen ratlarda BT % 56 iken; assit görülmeyen sirotik ratlarla kontrol grubu arasında fark bulunmamış (23). Asit gelişen ratlarla, assit gelişmemiş ratlar karşılaştırıldığında düşük serum albumin düzeyi ve yüksek bilirubin düzeyinin BT oluşmasında etken olduğu rapor edilmiştir.

İmmunflorasan çalışmalarda çekum ve kolondaki bakteri sayısının mide ve ince barsaktan daha fazla olduğu ve BT'nun çekum ve kolondan olabileceği gösterilmiştir (24). Non-sirotik elektif veya acil laparotomi yapılan hastalarda MLN'da % 4-59 oranında BT görülürken; intestinal obstrüksiyon olgularında oran daha düşük bulunmuş. Cirera ve arkadaşları çalışmalarında BT'nu Child C sirozlu hastalarda % 30, Child B'de % 8 ve Child A'da % 3 bildirmişler (25).

**Sirozda bakteriyel translokasyonu hızlandıran faktörler:**

- İmmun sistemde bozulma
- Bakteriyel aşırı çoğalma (BAÇ)
- İntestinal permeabilite artışı

**a. İmmun sistemde bozulma:** İmmun sistemin zayıflığında meydana gelen BT bakteriyemiye ve spontan bakteriyel peritonite neden olur. İmmun sistemi sağlıklı bireylerde translokasyona uğrayan bakteriler MNL ve/veya portal sisteme geçer. Bunlar daha sonra fagosite edilir ve killer hücreleri tarafından ortadan kaldırılarak sistemik dolaşıma ve diğer organlara geçemezler (26-29). Sirozlu hastalarda ise fagositik hücrelerin bakterisidal etkisi, serum kompleman ve albumin düzeyi azalmıştır (30,31). Bir çalışmada 77 alkolik siroz hastasında C3 düzeyi belirgin düşük bulunmuş. Bu kişilerde C3 düşüklüğü mortalite ve enfeksiyon gelişimi için ba-

ğimsız risk faktörü olarak değerlendirilmiş (31). Sirotik hastalarda; bakteriyemi ve diğer hematojen yolla yayılan enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma sistemi olan RES aktivitesi ve RES'in bir parçası olan karaciğerdeki Kupfer hücrelerinin aktivitesi bozulmuştur (32).

**b. Bakteriyel aşırı çoğalma (BAÇ):** Sirotik hastalarda BAÇ'nın nedeni barsak transit zamanının uzamasıdır. SBP öyküsü olan sirotik hastalarda BAÇ Child evresi kötü olanlarda daha yüksektir. Bu hastalarda nefes testi ve jejunal aspiratlarda BAÇ % 43-% 61 oranında saptanmıştır (33,34). BAÇ, SBP gelişimi için gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Yapılan bir çalışmada SBP gelişimi ile BAÇ arasında ilişki saptanmaz iken; assit sıvısındaki protein düzeyi ve serum bilirubin düzeyi ile paralellik gözlenmiştir (35).

**c. İntestinal permeabilite:** Sirozda barsak mukozasında konjesyon, submukozal inflamasyon ve ödeme bağlı yapısal ve fonksiyonel bazı değişikliklere bağlı bakterilere geçirgenlik artar. Deneysel siroz modellerinde ince barsak mukozasında oksidatif stresin artmasına bağlı ksantin oksidaz aktivitesinde artış, antioksidanlarda azalma, fırçamsı kenar membranında lipid peroksidasyonunda artış ve anormal barsak transitleri görülmüş. Bu değişiklikler endotoksinlerin neden olduğu barsak mukozasına benzerdir (36, 37). Mukozal hasar ile um ve çekum mukozasında daha belirgindir (38, 39).

## C. SİROZDA BARSAK FLORASI ve HİPERDİNAMİK DOLAŞIM

**Sirozda Hiperdinamik dolaşım (HDD):**

- Artan kan akımı ve HDD özofagus varislerin büyümesi ve rüptürüne
- Ciddi periferik vazodilatasyona, renal vasküler vazokonstriksiyona ve hepatorenal sendroma
- Pulmoner arteriyel vazodilatasyonun neden olduğu şantlara bağlı hepatopulmoner sendroma.
- Splanknik hiperemi mezenterik venüllerdeki fagositik hücrelerin göçünün, yapışmasının ve yuvarlanmasının bozulmasına yol açarak lokal immün sistem aktivitesinin bozulmasına neden olur.

**Hiperdinamik dolaşımın patofizyolojisi:** HDD; vasküler direnç ve ortalama arteriyel basınçta düşmeye; kalp hızında, kardiyak outputta ve bölgesel kan akımında ise artışa neden olur. Periferik splanknik vazodilatasyona bağlı rölatif hipovolemi ve ar-

teriyel kan basıncında azalma olur. Buna cevap olarak arterlerde ve kalpte bulunan baroreseptörler uyanır ve nörohumoral sistem aktive olur (RA-AS, SSS, antidiüretik hormon). Sonuçta böbreklerden su ve tuz tutulur, plazma volümü artar. Artan kan volümü yanında prostasiklin, adrenomedülin, kalsitonin gen ilişkili peptid, glukagon ve nitrik oksit (NO) gibi çeşitli vazodilatörler sirozdaki HDD patogenezinin sorumludur. Barsaktan salınan endotoksinler ve bazı inflamatuvar sitokinler damar duvarından İNOS salınımını artırarak NO oluşumuna yol açar.

Sirozda HDD'in en önemli nedeni NO sentezinin artmasıdır. Portal vendeki NO düzeyi diğer venlerden daha fazladır. BT olan asitli sirotik ratlarda vazokonstriktör ajanlara splanknik vasküler cevapta ve ortalama kan basıncında normal ratlara göre azalma rapor edilmiştir (40). Bu hemodinamik değişiklikler TNF alfa ürünleri ve NO'ya bağlıdır. HDD bakteriyel translokasyonu artırır. Sirozlu hastalarda norfloksasin tedavisiyle yapılan bakteriyel dekontaminasyon sonucu HDD'in kontrol altına alındığı gösterilmiştir (41,42). Başka bir çalışmada sirozlu hastalarda başlangıç ön kol kan akımının arttığı, oral norfloksasin uygulamasıyla 4 hafta sonra normale döndüğü gösterilmiştir (41). Norfloksasin tedavisi NO inhibitörlerine cevabı artırmaktadır.

#### **D. SİROZDA BARSAK FLORASI MANUPLASYONUNUN BAKTERİYEL TRANSLOKASYON ve HİPER DİNAMİK DOLAŞIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sirotik hastalarda barsak florasını değiştirmek için günümüzde selektif bakteriyel dekontaminasyon, prokinetikler ve probiyotikler kullanılmaktadır.

**1. Selektif barsak dekontaminasyonu:** Sirozda hastalığın değişik evrelerinde oral yolla absorbe olmayan veya kötü absorbe olan antibiyotikler kullanılmaktadır. İyi absorbe olmayan kinolonlardan biri olan norfloksasinin uzun süre oral kullanımı bu hastalarda fekal floradaki gram pozitif koklara ve anaerob bakterilere etki etmeksizin selektif intestinal dekontaminasyon yapar. Hayvan çalışmalarında norfloksasin ve trimetoprim sulfametoksazol tedavisiyle bakteriyel translokasyonun azaldığı gösterilmiştir (42,43). Yapılan çeşitli çalışmalarda kullanılan antibiyotiklerin varis kanamaları riskini azalttığı gösterilmiştir. Plasebo çift kör randomize kontrollü bir çalışmada uzun süreli antibiyotik kul-

lanımı sonucu plasebo grubunda SBP oranı % 68; norfloksasin grubunda ise % 20 rapor edilmiş ( $p<0.05$ ) (44). Selektif barsak dekontaminasyonu özellikle assit sıvısında düşük proteini olan kişilerde SBP gelişmesini belirgin oranda azaltmaktadır. Bu hastalarda uzun süreli antibiyotik kullanımının tek riski bakteriyel direnç gelişmesidir. Aynı durum trimetoprim sülfometoksazol kullananlar içinde geçerlidir, bu nedenle son zamanlarda BT'ü ortadan kaldırmak ve enfeksiyon gelişimini önlemek için non-antibiyotik metodlar üzerinde durulmaktadır.

**2. Prokinetikler:** Sirotik hastalarda BAÇ'ya bağlı barsak motilitesi azalır. Barsak motilitesindeki değişikliğine cevap olarak adrenerjik aktivitede artış olur. Deneysel çalışmalarda sirotik ratlarda propranolol kullanımının barsak transit zamanını kısalttığı sonuçta bakteriyel translokasyon ve BAÇ azaldığı gösterilmiştir (38). Sisaprid iki ayrı deneysel çalışmada 6 ay süreyle kullanılmış ve oro-çekal transit zamanı kısalması ve bazale göre BAÇ % 80 oranında azaltılmış (33,45).

**3. Probiyotikler:** Laktobasillus ile bakteriyoterapinin BAÇ'yi düzelttiği, mukozal bariyer fonksiyonları stabilize ettiği ve BT'ü azalttığı akut karaciğer yetmezliği oluşturulan rat modellerinde gösterilmiştir. Oluşturulan deneysel siroz modellerinde farklı laktobasillus fermente diyetler kullanılarak portal hipertansiyonu düzeltmek amaçlanmıştır. Laktobasillus acidophilus ve Laktobasillus GG fermente sütler akut prehepatik portal hipertansiyonda kullanılmış.

#### **E. KARACİĞER HASTALIKLARINDA PROBİYOTİKLERİN KULLANIMI**

Probiyotikler; faydalı mikroorganizmalar olarak adlandırılmakta olup ilk kez Metchnikoff tarafından tarif edilmişlerdir. 1899 yılında Fuller konağın mikrobiyal florasını düzenleyen konakçı için faydalı mikroorganizmalar olarak tanımlanmış. Probiyotikler konakçıyı patojenlere karşı koruyarak ve immun sistemi güçlendirerek etki gösterirler (46).

##### **Probiyotiklerin temel etki mekanizması;**

- Hücrel ve humoral immun sistemin uyanması
- Antibakteriyel metabolitlerin üretimi
- Patojenlerle rekabet

## 1. Probiyotiklerin Alkole Bağlı (ASH) ve Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması (NASH) Kullanımı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) hepatosit içinde inflamasyon veya fibrozis olmadan sadece yağ birikimi ile karakterizedir. Karaciğer yağlanması fibrozisin eşlik ettiği veya etmediği nekroinflamatuvar yanıt ile karakterize duruma steatohepatit (NASH) denir (47). NASH hastaların yaklaşık % 20'si siroza ilerleyebilir. NASH'in etiopatogenezi multifaktoriyel olup bugün için obezite ve diyabet NAYKH gelişimi ile birlikte ve mekanizmanın anahtarı insülin direncidir (48). Bununla birlikte diyabetik ve obez hastaların çok az bir kısmında hastalık progresyon göstermekte; obezite veya diyabet olmayan bir çok hastada da NAYKH görülmektedir bunun nedeni olarak diğer faktörler üzerinde durulmaktadır. Bu diğer faktörler arasında barsak BAÇ'sında rol oynadığı öngörülmektedir.

Barsak mikroflorası etanol, amonyak ve asetaldehit üreterek karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir. Üretilen bu maddeler karaciğer tarafından metabolize edilir, endotoksinler aracılığıyla salınan sitokinler Kupfer hücrelerinin hiperplazisine yol açar (49-51). Morbit obez hastalar için yapılan jejunal ileal by-pass operasyonları sonrası NASH için sık görülmesi bu mekanizmayla açıklanabilir. Ayrıca jejunal divertikülozisi ve BAÇ olan bireylerde ve BAÇ'nın gerçekleştirildiği çeşitli rat modellerinde karaciğerde NASH benzeri Tablo gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında BAÇ'nın karaciğerdeki oksidatif strese bağlı hasarın gelişimindeki temel mekanizma olabileceği söylenebilir. Parantral nütrisyona bağlı ve jejunaleal bypass cerrahisini takiben NASH gelişenlerde ve alkole maruz kalan ratlar da polimiksin B, metranidazol gibi antibiyotiklerin uygulanmasıyla NASH tablosunun gerilediğinin gösterilmesi intestinal bakterilerin patogenezi rolünü düşündürmektedir(52). Normal kişilerle kıyaslandığında NASH'li olgularda BAÇ siktir.

Son zamanlarda probiyotik uygulamasıyla karaciğerdeki hasarın ve fonksiyonel testlerin insanlarda ve NASH oluşturulan ob/ob micelerde düzeldiği gösterilmiştir (53,54). Barsakta patojen ve patojen olmayan bakteriler bir yanış içindedirler İleri yaş, antibiyotik tedavisi, immünsüprese durumun varlığı barsak florasını negatif yönde etkiler. BAÇ barsak geçirgenliğini ve endotoksin absorpsiyonunu artırır. Endotoksinler TNF alfa aracılığıyla apoptozisi stimule ederek steatoz gelişimini indükler. Yang ve arkadaşları obez ratlarda sistemik endotoksemi-

nin TNF alfa üretimine neden olarak steatohepatit gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir (53).

Probiyotikler canlı mikroorganizmalar olup barsağın sağlıklı kalmasını sağlar. İntestinal bakteriyel enzimleri, mukozal yapışmayı, epitele invazyonu inhibe eder; buna karşın immün sistemi stimule eder, barsaktaki besinler için yanış sınırlandırır ve antimikrobiyal maddelerin salınımına neden olur. Barsak duvarına tutunan probiyotikler enterik patojen bakterilerin barsak duvarına yapışmasını önlerler. Yapılan bir çalışmada 48 ob/ob mice, dört gruba ayrılmış. Grup 1: yağdan fakir diyet, grup 2 tek başına yüksek yağlı diyet, grup 3: yağlı diyet+ VSL 3 probiyotik, grup 4: yağlı diyet+ anti TNF antikor. Bu tedaviler 4 hafta süreyle verilmiş. VSL 3 ve anti TNF alfa antikor ile tedavi edilenlerde karaciğer histolojisinde düzelmeye, karaciğerin total yağ içeriğinde azalma ve serum ALT düzeyinde azalma saptanmış. Anti TNF alfa antikor alanlardaki karaciğerdeki TNF alfa mRNA ekspresyonundaki azalma olurken; probiyotik alanlarda gözlenmemiş. Bu iki tedavi grubunda insülin direncine neden olan Jun-N terminal kinaz (JNK) ve NF-kappa B aktivitesinde azalma, hepatik insülin rezistansında iyileşme, yağ asidi beta oksidasyonunda ve UPC-2 (bağlı olmayan protein 2) ekspresyonunda azalma saptanmış. Sonuç olarak barsak kaynaklı bakterilerin neden olduğu endojen sinyallerin hepatik insülin direnci ve NAYKH gelişiminde önemli yer tutabileceği yorumu yapılmış (53).

## 2. Kronik Karaciğer Hastalıklarında Probiyotik Kullanımı

NASH ve ASH dışındaki diğer kronik karaciğer hastalıklarında probiyotiklerin kullanımıyla ilgili bilgiler sınırlıdır. İtalya'dan yapılan bir çalışmada 22 NASH, 20 ASH ve 36 HCV hastasında (20 KCH, 16 siroz) probiyotiklerin kronik kullanımının etkilerine bakılmış. Kronik C hepatit olgularının tamamı daha önce interferon +ribavirin tedavisi alan nonresponder hastalardan oluşmuş. Bütün hastalara VSL 3 probiyotik verilmiş. -30, 0,90 ve 120. günlerde serum TNF alfa, interlökin-6, interlökin-10, malondialdehide (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE), S-nitrosotiyol (S-NO) düzeyine bakılmış. AST ve ALT düzeyleri VSL 3 tedavisi sonrası NASH ASH ve kronik C hepatit olgularında belirgin olarak düzelmiş. Plazma TNF alfa, IL-6 ve 10 düzeylerinde düzelmeye veya normale dönme sadece ASH grubunda görülmüş. Plazma MDA ve 4-HNE düzeylerinde iyileşme NASH ve ASH grubunda; plazma S-NO düzeyinde iyileşme ise bütün gruplarda ancak NASH

ve ASH'de daha belirginmiş. Sonuçlar probiyotik kullanımıyla barsak florasında yapılacak manipülasyonların kronik karaciğer hastalıklarında iyileşme olabileceğini göstermiş (55).

Başka bir çalışmada 12 kronik C hepatit, 10 alkolik siroz ve 10 NASH hastası çalışmaya alınmış. 12 kronik C hepatit hastasının 6'sına IFN+RİBA+probiyotik (farklı bakteri türlerini içeren karışım) 6 sına IFN+RİBA verilmiş. Probiyotik toplam 3 ay süreyle verilmiş. NASH ve ASH grubuna probiyotik 2 ay takiben 1 ay ara verilmiş. Tedavi öncesi, tedavi sonun ve 3. ayda plazma AST; ALT, GGT, total protein, albumin, gamma globulin, TNF alfa, IL-6 malondialdehit, ve 4-hidroksinonenal düzeyine bakılmış. C hepatit grubunda antiviral tedaviye global cevapta ve laboratuvar parametrelerinin hiç birinde değişiklik gözlenmemiş. NASH olgularında ALT ve GGT düzeylerinde tedavi sonrası belirgin gerileme olmuş ancak bir aylık probiyotiksiz dönemde yapılan ölçümlerde değerlerde tekrar artış görülmüş (56).

### 3. Hepatik Ensefalopatide Probiyotiklerinin Kullanımı

Hepatik ensefalopati (HE) karaciğer hastalıklarının ciddi ve yaygın bir komplikasyonudur. HE'nin patogenezini halen tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda amonyak, endotoksin ve benzodiazepin benzeri maddeler gibi barsak florasının metabolizma ürünlerinin etkisi üzerinde durulmaktadır. Özellikle barsak kaynaklı nitrojen içeren maddelerin esas rolü oynadığı kabul edilmekte ve amonyakın patogenezdeki kritik faktör olduğu düşünülmektedir. Amonyak bir çok dokuda üretilmekle birlikte en fazla üreaz aktivitesi olan barsak florası tarafından üretilmekte ve barsak epitelinden emildikten sonra portal ven yoluyla karaciğere gelmektedir. Amonyak karaciğerde üreye çevrilir. Üre daha sonra böbreklere gelir ve idrarla atılır. Üreaz üreten bakteriler sıklıkla gram negatif enterobakterilerdir.

Amonyak zayıf bir baz olup pKa:9.25 barsak lümeni pH'sının azaltılmasıyla iyonize halden noniyonize hale geçer. Non-iyonik formun difüzyonu azalır ve portal sistem kanı yoluyla daha az amonyak absorbe edilir geri kalanı ise gaitayla atılır (57). Düşük barsak pH sında protein ve amino asit gibi azot içeren maddelerin yıkılımının azalmasıyla amonyak üretimi azalır (58).

Sirotik hastalarda amonyak üretimi ve vücuttan temizlenmesi arasındaki dengenin bozulması HE'ye yol açar. Bu hastalarda üreaz aktivitesine sa-

hip bakterilerin sayısı sağlıklı bireylere göre daha fazladır (59). Ayrıca sirotik hastaların çoğunda barsak motilite bozukluğu mevcuttur (60). Portal sistemdeki artmış amonyak, karaciğerin amonyak işleme (metabolizması) kapasitesinin azalmış olması ve portal sistemdeki şantlar nedeniyle sistemik dolaşıma ve buradan da kan beyin bariyerini geçerek astrositleri etkiler ve nörokimyasal olayları başlatır (61). Amonyak dışında barsaktan salınan benzodiazepin benzeri maddeler, mercaptanlar amonyakla sinerjik veya aditif etki göstererek HE gelişimine katkıda bulunurlar. Refrakter HE olgularında total kolektomiyle HE tablosunun düzeldiği gösterilmiştir (62).

HE'de optimal bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte en fazla laktuloz ve az absorbe olan antibiyotikler kullanılmaktadır.

**Prebiyotikler (Laktuloz):** absorbe olmayan sentetik bir disakkaridaz olup barsak florasını etkiler. Laktulozun etkileri;

1. Laksatif etki sağlar
2. Üreaz aktivitesini azaltarak bakteriler tarafından nitrojen içeren ürünlerinin kullanımını artırır ve amonyak üretimini azaltır.
3. Kolonun asidifikasyonunu artırarak barsak içindeki amonyakın absorpsiyonunu önler.
4. Toksik olmayan asetat üretimini artırır.
5. Toksik olan 4 ve 6 karbonlu kısa zincirli yağ asitlerini üretimini azaltır (63).

Laktuloz HE tedavisinde kullanılan bir prebiyotik fonksiyonu görmektedir. Prebiyotikler sindirilmeyen yiyecek maddesi olup, kolondaki yararlı bakterilerin büyümesini ve aktivitesini stimüle eder. Laktuloz, esas olarak terapötik etkisini bifidobacter ve laktobaccilli konsantrasyonunu artırarak gösterir (64, 65).

**Antibiyotikler:** Barsaktan absorbe olmayan neomisin ve metranidazol gibi antibiyotikler etkisini üreaz üreten gram negatif ve anaerobik bakterileri öldürerek gösterirler.

Kullanılan bu tedavi yöntemlerinin bazı yan etkileri de vardır. Örneğin laktuloz ağızda hoş olmayan tat hissi, gaz ve diyareye yol açmaktadır. Özellikle diyare ciddi olduğu zaman hipertonic dehidratasyona ve hipematremiye yol açarak hiperozmolar durum yaratmakta bu da mental durumu değiştirmektedir (66). Neomisin iştah kaybı, böbrek toksisitesi, ishal ve stafilkok süper enfeksiyonlarına;

metranidazol ise ciddi nöropatiye yol açmaktadır (67). Ayrıca antibiyotikler bakteriyel florayı değiştirmekte ve sonuçta bakteriyel rezistans gelişmektedir.

**Probiyotikler:** Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin minimal HE tedavisinde yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu etkilerini portal kandaki total amonyak düzeyini, bakteriyel üreaz aktivitesini, intestinal permabiliteyi ve intraluminal pH'yı düşürerek gösterirler. Ayrıca probiyotikler amonyak ve diğer toksinlerin hepatik klirensini artırarak hepatositlerin oksidatif stres ve inflamasyonunu azaltırlar. Probiyotikler minimal HE tedavisinde aditif veya sinerjik etkiyle barsak flora kompozisyonu değiştirilir. Patojen olmayan bakterilerin sayısı artar, amonyak üretimi ve absorpsiyonu azalır. Buradaki temel olay barsak metabolizması, barsak pH'sı, barsak permabilitesi ve barsak epitelinin nütrisyonel durumunun değişmesidir. Barsak bakterilerinin kritik enzimi üreaz olup bu enzim amonyak üretimini, barsak pH'sını ve amonyak absorpsiyonunu artırır. Probiyotikler ise bu süreçte kompetitif inhibisyon ile üreaz üreten bakterilerin sayısını azaltır, yararlı bakterilerin konsantrasyonu artırır (68, 69). Ayrıca bazı probiyotikler orta zincirli yağ asitler gibi bakteriler için temel besin maddelerini artırarak enterositlerin apoptozisini inhibe ederler (70).

Probiyotiklerin HE tedavisinde kullanımı 1965 li yıllara uzanmaktadır. İlk kez Macbeth ve arkadaşları *Lactobacillus acidophilus* ile HE olgularında intestinal floranın değiştiğini göstermişlerdir (71). Benzer bir çalışma 1966 yılında Read ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (72). 1987'de Loguercio ve arkadaşları *Enterococcus Lactic acid* bakteri strain SF68 ile laktulozun etkisini 40 HE'si olan sirozlu hastada karşılaştırmışlar. Günde iki kapsul *Enterococcus lactic acid* bakteri strain SF68 ve 30 cc laktuloz 4x1 /gün olmak üzere toplam 10 gün vermişler ve tedavi sonrası 10 gün hastaları izlemişler. Sonuçta *Enterococcus lactic acid* bakteri strain SF68'in laktuloz kadar kan amonyak düzeyinde düşme, mental durumda düzelme ve psikometrik testlerde iyileşme sağladığı rapor edilmiş. Ayrıca laktuloz tedavisi sırasında görülen ishal ve abdominal ağrı *Enterococcus lactic acid* bakteri strain SF68 tedavisi alanlarda görülmemiş (73). Aynı yazarlar bir başka makalede aynı tedavi şemasının Grade 1-2 HE olgularında uzun dönem etkisine bakmışlar. Grade 1-2 HE olan ve 1 gr/gün proteinli diyet alan 40 sirotik hastada *Enterococcus lactic acid* bakteri strain SF68 ve laktuloz 4 hafta boyunca verilmiş ve tedaviye 15 gün ara verilmiş. Bu te-

davi şekli 3 periyot tekrarlanmış. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kan amonyak düzeyi, mental durum, number connect test ve evoked visual potansiyale bakılmış. Çalışma sonunda *Enterococcus lactic acid* bakteri strain SF68 tedavisi alan grupta kan amonyak düzeyindeki azalma ve number connect testteki düzelme laktuloz grubuna göre daha belirginmiş. Laktuloz tedavisi alanlarda bu parametreler tedavi aralığında tedavi öncesi değerlere gelirken; *Enterococcus lactic acid* bakteri strain SF68 grubunda intervaller sırasında da parametrelerdeki düzelme devam etmiş (74).

Çin'den yapılan bir başka çalışmada bir probiyotik kombinasyonu olan Golden bifid ve laktuloz tedavisi tiyoactamide ile oluşturulan deneysel minimal HE rat modelinde kullanılmış. Her iki grupta da tedavi sonrası tedavi öncesine göre kan amonyak düzeyi, endotoksin düzeyi ve karaciğerdeki sentrolobuler nekroz bölgelerinde belirgin azalma olmuş. Beyin evoked potansiyellerde düzelme ve minimal HE insidansında azalma görülmüş. Her iki grup arasında bu düzelmeler, istatistiksel olarak farklı bulunmamış. Tartışmada bir probiyotik kombinasyonu olan Golden bifid en az laktuloz tedavisi kadar etkilidir ve probiyotik tedavisi güvenli, doğal iyi tolere edilebilen bir seçenektir yorumu yapılmıştır (75).

#### 4. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Probiyotik Kullanımı

Karaciğer transplantasyonu sonrası infeksiyon görülme oranı % 30-86 arasında değişmektedir. Postoperatif dönemde orataya çıkan bakteriyel veya viral infeksiyonlar graft kaybını artırmaktadır. Postoperatif bakteriyel infeksiyonların en önemli nedeni bakteriyel translokasyondur. Bir çalışmada prebiyotik+probiyotik kombinasyon tedavisinin karaciğer transplantasyonu hastalarında bakteriyel infeksiyonlar üzerine etkisi araştırılmış. Çift kör randomize olan bu çalışmaya karaciğer transplantasyonu yapılan 66 hasta çalışmaya alınmış. Enteral nütrisyon için fiberden fakir formula (1250 kal, 75 gr protein, 145 gr KH, 42 gr lipid) 25 cc/saat operasyondan sonraki ilk saat başlanmış hasta tolere etmiş ise 1 cc /kg/saat şeklinde 8 gün boyunca devam edilmiş. Hastalar iki gruba ayrılmış grup A simbiyotik: dört farklı laktik asit bakteri (*LAB*) (*pediacoccus penpostosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei*, *L. Plantarum*) ve dört biyoaktif fiber: (2.5 gr betaglucan, inulin, pektin ve resistant nişasta) 2x 10 gr. operasyon günü ve operasyondan sonra 14 gün boyunca devam

edilmiş. Grup B: sadece prebiyotik (4 çeşit fiber) almış. Atibiyotik rejimi olarak bütün hastalara cefuroxime 1.5 gr +metranidazol 500 mg günde 2 kez operasyondan 30 dakika önce ve 36 saat boyunca verilmiş. Çalışma süresince infeksiyon insidansı, infeksiyon tipi, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, enteral nütrisyonun yan etkileri ve antibiyotik tedavisinin süresine bakılmış. Çalışma sonunda infeksiyon görülme oranı simbiyotik alan grupta % 3 (1/33), sadece prebiyotik alan grupta ise % 48 (16/33) bulunmuş. Hastanede kalış süresi yönünden her iki grup arasında fark bulunmamış. Simbiyotik alan grupta yoğun bakım ünitesinde kalım süresi, profilaktik dönem hariç antibiyotik kullanım süresi (profilaktik dönem hariç) daha kısa bulunmuş. Akut rejeksiyon görülme simbiyotik alan grupta % 18; prebiyotik alan grupta ise % 21 bulunmuş. Surveillance kültürlerinde simbiyotik grubunda 8 hastada, prebiyotik grubunda ise 16 hastada üreme saptanmış. Enterecoc en yaygın üreyen bakteriyiymiş. Canlı probiyotik alan grup A'nın kültürlerinde LAB izole edilmemiş (76).

Prospektif randomize plasebo kontrollü başka bir çalışmada da karaciğer transplantasyonu yapılan 95 hasta üç farklı gruba ayrılmış. Postoperatif infeksiyon ve karaciğer transplantasyonun diğer komplikasyonları karşılaştırılmış. Grup A: standart formula ve Selektif barsak dekontaminasyonu, grup B: Fiber içeren formula +canlı *Lactobacillus plantarum* 299, grup C ise fiber içeren formula +ölü *L. plantarum* 299. Postoperatif bakteriyel infeksiyon gelişme oranı Grup B'de % 13, Grup C'de % 34 ve grup A'da % 48 saptanmış. Ayrıca grup B'de ortalama antibiyotik kullanım süresi, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresi daha kısa bulunmuş (77).

Sonuç olarak; Probiyotikler barsak florasını düzelterek bakteriyel translokasyonu azaltır, bakteriyel infeksiyonları önler, immun fonksiyonu güçlendirir ve nötrofillerden inflamatuvar sitokin salınımına neden olmadan sekretuar IgA salınımına ve makrofaj aktivasyonuna neden olurlar. Bakteriyel aşırı çoğalmanın karaciğerdeki oksidatif strese bağlı hasarın gelişimindeki temel mekanizma olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak probiyotikler NASH, ASH gibi karaciğer hastalıkları yanında hepatik ensefalopati ve karaciğer transplantasyonu sonrası infeksiyon gelişimini azaltmak amacıyla kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 174-193
2. Bengmark S. Ecological control of gastrointestinal tract: the role of the probiotic flora. *Gut* 1998; 42: 2-7
3. Holdeman LV, Cato EP, Moore WE. Taxonomy of anaerobes: present state of the art. *Rev Infect Dis.* 1984 Mar-Apr; 6 Suppl 1:S3-10
4. Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. *Am J Clin Nutr.* 1987 May; 45(5 Suppl): 1243-55
5. Turan İ, Özütemiz Ö. İntestinal mikroflora Güncel Gastroenteroloji 2005 Haziran 126-143
6. Guadalupe Garcia-Tsao. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18 353-372
7. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S et al. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88: 2067-2071
8. Deschenes M & Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 2193-2197.
9. Caly WR & Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1993; 18: 353-358.
10. Borzio M, Salerno F, Piantoni L et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Digestive and Liver Disease* 2001; 33: 41-48.
11. Fernandez J, Navasa M, Gomez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148.
12. Follo A, Llovet JM, Navasa M et al. Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501.
13. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993; 17: 251-257.
14. Navasa M, Follo A, Llovet JM et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-1017.
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 403-409.0
16. Terg R, Cobas S, Fassio E et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 564-569.



17. Bernard B, Cadranet JF, Valla D et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-1834.
18. Goulis J, Armonis A, Patch D et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-1212.
19. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Digestive Diseases Sciences* 2001; 46: 2752-2757.
20. Campillo B, Richardet JP, Kheo T & Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 1-10.
21. Llovet JM, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *Journal of Hepatology* 1997; 26: 88-95.
22. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP et al. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26: 1066-1070.
23. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE et al. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-1841.
24. Wells CL & Erlandsen SL. Localization of translocating *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, and *Enterococcus faecalis* within cecal and colonic tissues of monoassociated mice. *Infection and Immunity* 1991; 59: 4693-4697.
25. Cirera I, Bauer TM, Navasa M et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2001; 34: 32-37.
26. Fierer J & Finley F. Deficient serum bactericidal activity against *Escherichia coli* in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Clinical Investigation* 1979; 63: 912-921.
27. Hassner A, Kletter Y, Shlag D et al. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *British Medical Journal* 1981; 282: 1262-1263.
28. Akalin HE, Laleli Y & Telatar H. Serum bactericidal and opsonic activities in patients with non-alcoholic cirrhosis. *Quarterly Journal of Medicine* 1985; 56: 431-437.
29. Garcia-Gonzalez M, Boixeda D, Herrero D & Burgaleta C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 527-531.
30. Finlayson ND, Krohn K, Fauconnet MH & Anderson KE. Significance of serum complement levels in chronic liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 653-659.
31. Homann C, Varming K, Hogasen K et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997; 40: 544-549.
32. Llovet JM, Bartoli R, Planas R et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology* 1996; 23: 781-787.
33. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858-863.
34. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 2962-2967.
35. Madrid AM, Cumsille F & Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; 42: 738-742.
36. Ramchandran A, Prabhu R, Thomas S et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002; 35: 622-629.
37. Deitch EA, Taylor M, Grisham M et al. Endotoxin induces bacterial translocation and increases xanthine oxidase activity. *Journal of Trauma* 1989; 29: 1679-1683.
38. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31: 43-48.
39. Budillon G, Parilli G, Pacella M et al. Investigation of intestine and liver function in cirrhosis using combined sugar oral loads. *Journal of Hepatology* 1985; 1: 513-524.
40. Wiest R, Das S, Cadelina G et al. Bacterial translocation to lymph nodes of cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 104: 1223-1233.
41. Chin-Dusting JP, Rasaratnam B, Jennings JL & Dudley FJ. Effect of fluoroquinolone on the enhanced nitric oxide-induced peripheral vasodilation seen in cirrhosis. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127: 985-988.
42. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166: 514-517.

43. Guarner C, Runyon BA, Heck M et al. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Digestive Diseases and Sciences* 1999; 44: 1957-1962.
44. Gines P, Rimola A, Planas R et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-724.
45. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M et al. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 1251-1255.
46. Ali Özden Laktuloz (lactulose)-prebiyotik Güncel Gastroenteroloji 2005; 9(4): 209-222
47. Matteoni CA, Younossi Z, Gramlich T, Boparai N, Liu Y, McCullough A: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999
48. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M: Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 35: 367-372, 2002
49. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997; 26: 1530-1537.
50. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995; 108: 218-224.
51. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 243-247.
52. de la M Hall P, Lieber CS, DeCarli LM, French SW, Lindros KO, Jarvelainen H, Bode C, Parlesak A, Bode JC. Models of alcoholic liver disease in rodents: a critical evaluation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 May; 25 (5 Suppl ISBRA): 254S-261S
53. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins P, Moser A, Desimone C, Song X, Diehl A: Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 37: 343-350, 2003
54. Loguercio C, Simone TD, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Chicco MD, Carteni M: Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 97: 2144-2146, 2002
55. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, Del Vecchio Blanco C. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Jul; 39(6): 540-3
56. Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, Carteni M. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug; 97(8): 2144-6.
57. Clausen M. R. Production and oxidation of short-chain fatty acids in the human colon. *Danish Med Bull* 1998; 45(1): 51-75.
58. Mortensen P. B., Holtug K., Bonnen H., Clausen M. R. The degradation of amino acids, proteins, and blood to shortchain fatty acids in the colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990; 98: 353-360.
59. Dheeraj L., Gorbach S., Levitan R. Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea-splitting bacteria and neomycin resistance. *Gastroenterology* 1972; (62): 275-279.
60. Yang C. Y., Chang C. S., Chen G. H. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(8): 867-871.
61. Haussinger D., Kircheis G., Fischer R., Schliess F., vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000; 32: 1035-1038.
62. Dagenais M. H., Bernard D., Marleau D. et al. Surgical treatment of severe postshunt hepatic encephalopathy. *World Surg* 1991; 15: 109-114.
63. Clausen M. R., Mortensen P. B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. *Drugs* 1997; 53(6): 930-942.
64. Rycroft C. E., Jones M. R., Gibson G. R., Rastall R. A. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 2001; (91): 878-887.
65. Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand Gastroenterol* 1997; 222: 45-48.
66. Warren S. E., Mitas J. A., Swerdlin A. H. Hyponatremia in hepatic failure. *JAMA* 1980; 243: 1257-1260.
67. Lost S., Sonne J., Dossing M., Andreasen P. B. Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 117-123.
68. Gibson G. R., Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *Appl Bacteriol* 1994; 77(4): 412-420.
69. Madsen K. L., Cornish A., Soper P. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580-591.
70. Kanauchi O., Fujiyama Y., Mitsuyama K. et al. Increased growth of bifidobacterium and eubacterium by germinated barely foodstuff, accompanied by enhanced butyrate production in healthy volunteers. *Int J Mol Med* 1999; 3(2): 175-179.
71. Macbeth W., Kass E., McDermott W. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus acidophilus*. *Lancet* 1965; 1: 399-403.

- 
72. Read A. E., McCarthy C. F., Heaton K. W., Laidlaw J. Lactobacillus acidophilus (Enpac) in treatment of hepatic encephalopathy. *BMJ* 1966; 1: 1267-1269.
  73. Loguerico C., Abbiati R., Rinaldi M., Romano A., Del Vecchio Blanco C., Coltorti M. Long-term effects of Enterococcus faecium SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1-2 hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1995; 23: 39-46.
  74. Loguerico C., Del Vecchio Blanco C., Coltorti M. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF68 and lactulose in hepatic encephalopathy: a controlled study. *J Int Med Res* 1987; 15(6): 335-343.
  75. Jia L, Zhang MH Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb 14; 11(6):908-11.
  76. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005 Jan; 5(1): 125-30.
  77. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Jul 15; 74 (1): 123-7.