

Laktuloz - Prebiyotik (Lactulose)

Prof. Dr. Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı, Ankara

Laktuloz semisentetik bir disakkarittir. İnce barsaktaki enterositlerin mikro villuslarında bulunan fırçamsı kenarda Laktuloz'u hidrolize edecek disakkaridaz enzimi yoktur.

Yani üst gastrointestinal sistem ve ince barsaklarda Laktulozu parçalayacak (dijesyon) enzim yoktur. Bu nedenle değişime uğramadan lümeninde kalır ve kolona doğru peristaltik aktivite ile ilerler. Laktuloz'un ince barsaklardan pratik olarak absorbe olmadığı kabul edilirse de ihmal edilebilecek kadar (%0.25-2) absorbe olduğu ortaya konmuştur. Kalın barsağa gelen Laktuloz kalın barsak bakteriyel florası tarafından fermentasyona uğratılır ve ortaya kısa zincirli yağ asitleri ve değişik gazlar (H_2 , CO_2 , CH_4) çıkar. Laktulozun bakteriyel fermentasyonundan açığa çıkan ürünlerin kolon fizyolojisinde meydana getirdiği etkiler nedeniyle Laktuloz bir çok alanda kullanıma girmiş durumdadır.

İlk kez 1930 yılında Montgomery ve Hudson tarafından kimyasal bir reaksiyon sonucu Laktozdan elde edilmiştir. Doğada normal olarak Laktuloz bulunmaz. Süt ürünlerinin ısıtılması sonucu katalizatör olmaksızın laktozun izomerizasyonu sonucu Laktuloz teşekkül ettiği görülmektedir. UHT sütte %0.5 oranında Laktuloz teşekkül eder. Pastörize sütte ise Laktuloz oluşmaz. Semisentetik bir ürün olan Laktuloz galaktoz ve fruktoz [β -(1-4) galactosido-fructose] monosakkaritlerinden oluşan bir bileşiktir. Laktuloz (4-O- β -D-galacto pyranosyl-D-fructose) laktozun bir izomerizasyon ürünü olduğundan her ikisinin de basit formülü aynıdır. ($C_{12}H_{22}O_{11}$) ve moleküler ağırlığı 342.3'dür. İzomerizasyonun katalizasyonu için alkali hidroksitler ve borik asit kullanılır.

Likit Laktuloz (syrup), şamıtırak, kokusuz, berrak, tadı tatlıdır. Tadının tatlı olmasında bu üründe az da olsa bulunan diğer şekerlerin de rolü vardır.

Kuru Laktuloz beyaz, kokusuz, kristal halinde tozdur. Tadı tatlıdır (sukroza göre tadı 0.6-0.8 dir). Toz şekli suda erirken, metanolde az, eterde ise hiç erimez. Kuru Laktulozun erime noktası 168.5 ile 170 °C arasındadır. 1950'li yıllardan beri Laktuloz tıp alanında kullanılmaktadır. Ayrıca "bifidus factor" adı altında prebiyotik olarak da kullanıma girmiştir. Fakat o devirde prebiyotik kavramı olmadığı için Laktuloz hep tıbbi bir ürün olarak kabul edilmiştir. Prebiyotik olarak genel kabul görmemesinde semisentetik bir ürün olmasının da payı vardır. Diğer prebiyotikler ilaç değil gıda elemmanı veya katkısıdır. Laktuloz diğer prebiyotiklere kimyasal ve fizyolojik olarak benzerlik gösterse de başlangıç yıllarındaki yaklaşım devam etmektedir. Fakat İtalya, Japonya, Hollanda gibi ülkelerde Laktuloz gıda maddesi, içecek katkısı olarak, çocuk mamalarına konularak veya saf prebiyotik olarak satılmaktadır.

Laktuloz tatlı tadı nedeniyle bazı hastalar tarafından tolere edilememektedir. Oldukça nadir olarak tadı nedeniyle hastalar Laktulozu bırakmaktadır. Piyasada bulunan likit Laktuloz'un içimini kolaylaştırmak için bazı firmalar "flavour" ilave etmektedir. Bu hoş tat ve koku veren maddelere karşı alerjik veya hipersensitivite reaksiyonlarının oluşabileceği düşünülmektedir.

Laktulozun Likit ve Toz Formunda Bulunan Karbonhidratlar

Madde	Likit g/l	Toz (g/100g)
Lactulose	634-700	> 95.5
Galactose	≤ 150	≤ 2.5
Lactose	≤ 90	≤ 2.0
Epilactose	≤ 70	≤ 1.5
Tagatose	≤ 30	≤ 3.0
Fructose	≤ 10	≤ 1.0

Çoğu prebiyotiklerin aksine olarak Laktuloz doğada bulunmaz. Doğal olarak şekerlerin hidrolizi ya da enzimatik sentezi ile husule gelmez. Bununla birlikte süt ısıtılınca sütteki laktozdan katalize olmaksızın izomerizasyon sonucu çok az miktarda Laktuloz husule gelir. Laktozun aksine Laktulozu β -1-4-glycosidic bağından parçalayan enzim insan ince barsak fırçamsı kenarında yoktur. Beyaz ırk kökenli batı toplumlarında laktozu, galaktozu ve glukozu parçalayan enzim ince barsaklarda yeterli miktarda vardır. Bu nedenle alınan laktoz (süt şekeri) dijesyona uğrar ve absorbe olur. Laktuloz ise kayda değer miktarda absorpsiyona uğramadığından olduğu gibi kolona gelerek sakkarolitik intestinal flora tarafından metabolize edilir. Laktuloz laktik asit bakterileri ve çok sayıda patojenik (proteolitik) türler için uygun besin maddesidir.

Laktulozun Tarihi

- 1930 Kimyasal olarak hazırlandı (Lactoketose)
- 1958 Petuely Bifidojenik aktiviteye sebep olduğunu bildirdi. (Bifidogenic faktor). İntestinal florada bifido bakterilerin çoğalmasını uyarmakta.
- 1959 Mayerhofer ve Petuely Laktulozun çocuklar için ideal bir laksatif olduğunu bildirdiler.
- 1964 Duphalac adı altında Hollanda'da piyasaya çıktı.
- 1965 Ingelfinger Hepatik Ansefalopati'de etkili olduğunu ileri sürdü.
- 1966 Bircher Laktuloz ile Hepatik Ansefalopati'yi başarılı şekilde tedavi ettiğini rapor etti.
- 1970 Sheila Sherlock uluslararası karaciğer kongresinde "I have tried it, and it works" olarak fikrini söyledi.
- 1971 Bircher Laktulozun non-iyonik amonyağın kana diffüzyonunu azalttığını rapor etti.
- 1974 Bown ve arkadaşları Laktulozun kolon pH'ını 5 ve daha aşağıya düşürdüğünü bildirdiler.

- 1975 Hoffman Salmonella taşıyıcılığının tedavisinde laktulozun başarılı olduğunu gösterdi.
- 1977 Conn ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucunda Laktuloz Hepatik Ansefalopati tedavisinde standart tedavi olarak kabul edildi.
- 1979 Josimovic Laktulozun kolon kanserinin önlenmesinde yeri olabileceğini ileri sürdü (prevantif ajan)
- 1980 Kist Salmonella enteriti tedavisinde Laktulozun etkili olduğunu bildirdi.
- 1981 Thomson ve Heaton Laktulozun safranının litojenitesini azalttığını rapor ettiler
- 1991 Laktulozun vaginal mycosis (tekrarlayıcı) de etkili olduğu bildirildi.
- 1993 Üriner sistem enfeksiyonlarından korunmada etkili olduğu gösterildi. Kolon adenomlarında prevantif tedavide yeri olduğu bildirildi.
- 1994 Antidiyabetik etkisi ileri sürüldü.
- 1995-2005 Prebiyotik-Symbiotik konusundaki yayınlar birbirini izlemektedir.

Kalın Barsakta Fermantasyon ve Kısa Zincirli Yağ Asitleri Teşekkülü

fermantasyon kolonik aktivitenin en önemli kısmını teşkil eder. Kolonda bulunan mikroorganizmalar çoğalmalarını ve fonksiyonlarını gerçekleştirmek, yaşamlarını devam ettirebilmek için gerekli olan enerjiyi lümeninde bulunan karbonhidratları parçalayarak sağlarlar. Kolonda karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitleri, H_2 , CO_2 ve bazı insanlarda CH_4 teşekkül eder. İnsanda, kolonda bulunan kısa zincirli yağ asitlerinin başlıcaları; C_2 (acetate), C_3 (propionate) ve C_4 (butyrate) gibi Alifatik monokarboksilik asitlerdir. Formate (C_1), valerate (C_5), hexanoate (C_6) ve dalı yağ asitlerinden isobutyrate (iC_4), isovalerat (iC_5) ise aminoasit fermantasyonu sonucu az miktarda husule gelir.

Laktat ve succinate gibi fermantasyon ara ürünü olarak açığa çıkan organik asitler de daha sonra kısa zincirli yağ asitlerine metabolize olurlar.

Kısa zincirli yağ asitleri zayıf asitlerdir. pKa değerleri 4.76-4.87 arasındadır. Bu nedenle kısa zincirli yağ asitlerinin %95'inden fazlası kolonun fizyolojik pH (pH 6-8)'sında dissosiyasyon şeklindedir. Kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonu ince barsakta oldukça düşüktür. Fakat kolonda veya gaita da ise hakim anyon olup konsantrasyonu 80-130 mmol/L

dir. Kısa zincirli yağ asitlerinin teşekkülü için substratın en çok olduğu çekumda konsantrasyon en yüksektir. Distal kolona doğru konsantrasyon düşmektedir. Kolonik pH ise sağ kolonda en düşük iken distale doğru pH artar.

Kısa zincirli yağ asitleri kolon epiteli tarafından kolaylıkla absorbe olur. Kısa zincirli yağ asitleri lokal olarak kolon mukozasında ya da sistemik olarak (karaciğer, periferik dokular) enerji kaynağı olarak kullanılır. Kolonda uçucu yağ asitlerinin absorpsiyonu, lüminal bikarbonat birikimi ve sodyum, su absorpsiyonunun artışı ile birliktedir. Mikrobiyal fermentasyon absorbe olabilmeye özelliği olmayan maddeyi hızla absorbe olabilir kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürmektedir. Böylece kolonik içeriğin osmotik basıncını düşürmekte su ve elektrolit absorpsiyonunu arttırmaktadır. Ayrıca dışkı olarak atılacak materyali kolon lümeninde kalori kaynağına dönüştüren mikrobiyal aktivitedir.

Laktuloz'un Fermentasyonu

Laktuloz kolona gelince bakteriyel disakkaridaz tarafından dijesyona uğratılır. Sonra organik asitler den başlıca asetat ve laktat'a metabolize olurken H₂ ve CO₂ teşekkül eder. Laktuloz çekuma gelince süratle 15-45 dakikada etkili şekilde fermentasyona uğrar ve portal plazma kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonu peak değerine ulaşır. Kolonda teşekkül eden gazlar absorbe olur ve solunum havası ile atılır, bir kısmı da anal yoldan çevreye atılır.

Vücudumuzda H₂ tamamıyla absorbe olmayan karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu sonucunda oluşur. İnce barsaklarda aşırı bakteri çoğalmasının olmadığı durumlarda nefes H₂ miktar ölçümü karbonhidrat malabsorpsiyonu için marker olarak kullanılabilir.

Test dozu Laktuloz ile yapılan H₂ nefes testi ile daha sonra yapılacak farklı karbonhidratlar ile yapılan test sonuçları karşılaştırılarak kantitatif bir değerlendirme de yapılabilir.

Kolonda fermente olabilir karbonhidratların bulunması kolondaki içeriğin asidifiye olmasına neden olur. pH sensitif radiotelometrik ölçümler hergün 30-40 ml Laktuloz alınmasıyla sağ kolonda pH'ın bazal değer olan 6'dan 4.85'e düştüğünü ortaya koymaktadır. Barsak içeriği sol kolon ve rektuma ulaştığı zaman ortalama pH yükselmektedir. Bu kısa zincirli yağ asitlerinin absorpsiyonundan ve lümene bikarbonat sekresyonundan kaynaklanmaktadır.

Laktuloz diyareye yol açmayacak dozda (2x20g/gün) verildiği zaman gaita β-galactosidaz aktivitesi anlamlı şekilde artmaktadır. Aynı zamanda çekal içerik pH'ı da süratle düşmektedir. Aynı zamanda Laktuloz ve onun ürünü hexoselar (galaktoz, fruktoz) lümeninde kaybolurken kısa zincirli yağ asitleri ve laktat konsantrasyonu artmaktadır. Laktulozun bakteriyel fermentasyonuna flora adapte olabilir ve daha etkin bakteriyel fermentasyon daha yüksek Laktuloz dozlarının diyare yapıcı etkisini önleyebilir.

Kolon florasındaki bakteriler fermente olabilmeye karbonhidratları (Laktuloz vs) büyüme ve çoğalmayı sağlayan enerji kaynağı olarak kullanmaktadır.

Kolon florasındaki bakterilerin çoğalmasında nitrojen kaynağı olarak kolona ulaşan proteinlerin yıkımı ve putrefikasyonundan açığa çıkan "Amonia"nın kullanıldığı düşünülmektedir.

Laktuloz'un Kullanımı

Diğer prebiyotiklerin aksine Laktuloz esas olarak tıbbi bir ilaç olarak kullanılmıştır. 1958'de Petuely yaptığı bir araştırmada "bifidus factor" olduğunu B. Bifidusun çoğalmasını stimüle ettiğini ortaya koymuştur. O zaman prebiyotik özelliği böylece ortaya konmuştu.

Bebekler için hazırlanan süt formüllerine Laktuloz ilave edilirse bebeklerin kolonik mikroflora yapısının, anne sütü ile beslenen bebeklerin florasına benzediğini, bebek şayet Laktuloz içermeyen "formula milk" ile beslenirse bebeklerin florasının yetişkin florasına benzediğini, araştırmacılar 1959'da ortaya koymuştur. Bu bulgulara dayanarak Japonlar bebek ürünlerine Laktuloz koymaya başlayan ilk ülkedir. Avrupa'da hala bebekler için hazırlanan "formula milk"lerde major karbonhidrat kaynağı Laktulozdur. Laktuloz 100'den fazla ülkede medikal bir ürün olarak piyasada bulunmaktadır. Yaygın şekilde Konstipasyon ve Hepatik Ansefalopati tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde Salmonella taşıyıcılığında da kullanım için ruhsatlanmıştır. Kullanımda dozajlarda farklılıklar görülmektedir. Buna muhtemelen bireysel yanıtın da farklı olması neden olarak gösterilebilir. Genellikle doz, konstipasyon için günde 10-40 gram, Hepatik Ansefalopati'de ise tablonun ciddiyetine bağlı olarak 90 g/güne kadar çıkmaktadır.

Farklı Besinlerle Beslenen Çocukların Barsak Florasında ki Major Komponentler (Bakteri sayısı / gram gaita)

Kolonik Floradaki Türler	Anne Sütü	Biberon Formülü	Biberon Formülü+ Laktuloz
Bifidobacterium Spec	10 ⁹	10 ¹⁰	10 ⁹
Tüm Anaeroblar	10 ⁹	10 ¹¹	10 ⁹
Tüm Aeroblar	10 ⁷⁻⁸	10 ⁸	10 ⁷⁻⁸

Konstipasyon Tedavisinde Laktuloz

Laktuloz kabızlık tedavisinde laksatif olarak kullanılmaktadır. Laktuloz'u ince barsaklarda dijesyona uğratabilecek disakkaridaz bulunmadığından disakkarit malabsorbsiyonu olarak ele alınabilir. Karbonhidratın indüklendiği bir diyare gibi ele alınabilirse de hala fizyopatolojisi tam anlaşılmış değildir. Yakın zamana kadar kısa zincirli yağ asitlerinin az absorbe olduğu lümeninde kalarak kolonu irrite ettiği ve luminal osmotik basıncı da artırarak intestinal motiliteyi uyardığı, su, elektrolit absorbsiyonuna da mani olarak etki ettiği düşünülmektedir. Çok eskilerde disakkarit malabsorbsiyonlarında görülen diyarelerde bakteriyel fermantasyon esas mekanizma olarak kabul edildiğinden "fermantative diyare" ismi kullanılmaktaydı.

Daha sonra yapılan araştırmalar kısa zincirli yağ asitlerinin etkin şekilde kolondan absorbe olduğunu ve bu absorbsiyonun belirgin şekilde sodyum ve su absorbsiyonunu arttırdığını buna karşılık lümenine bikarbonat sekresyonunu arttırdığını ortaya koydu. Absorbe olamayan karbonhidratların intra kolonik fermantasyonu sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin absorbsiyonu da luminal osmotik basıncı azaltmaktadır.

Karbonhidrat Malabsorbsiyonun'da Kolonun Kompansatuvar Rolü

Karbonhidratın indüklemediği diyarenin ciddiyetinin azaltılmasında kolonik fermantasyonun koruyucu rolü, non fermentabl osmotik yükleme ile fermente olabilen karbonhidrat yükleme sonucu fekal su miktarında ortaya çıkan değişiklikler mukayese edilerek ortaya konmuştur.

Absorbe olmayan, fermente olmayan elektriki olarak nötral olan polyetilen glycol'un (PEG) ve Laktuloz'un izosmolar yüklemesini artırarak, normal sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar; PEG'in osmotik yükü arttıkça lineer şekilde gaitada su

miktarının da arttığını göstermektedir. Hangi yükleme yapılırsa yapılsın Laktuloz PEG'den daha az diyareye neden olmuştur. Laktuloz 45g/gün veya 95g/gün dozunda verildiği zaman ve PEG'in eçimolar osmotik yükü ile mukayese edildiğinde günlük gaita su miktarının 600g/gün kadar azaldığı saptanmıştır. Verilen Laktuloz miktar 45gram/gün'ü geçince gaitada fekal karbonhidrat atılımı progresif olarak artmaktadır. Böylece doz artımına bağlı olarak osmotik basıncın artımı da diyarenin artmasına katkıda bulunmaktadır. Laktuloz dozu 125g/gün'e çıkarıldığı zaman PEG'in diyare yapıcı etkisi ile Laktuloz'unki arasındaki fark azalmaktadır.

Deneklerde 45, 95, 125g/gün Laktuloz verildiği zaman gaitada 1.12 ve 45 gram karbonhidrat görülmektedir. Bu bulgular kolon mikroflorasının Laktulozu günlük metabolize etme kapasitesinin yaklaşık 80 gram olduğunu göstermektedir.

Kolon florasının normal olarak diyareye neden olmaksızın günde 40-60 gram tek doz karbonhidratı kısa zincirli yağ asitlerine metabolize edebileceği düşünülmektedir.

Kolon Florasının Fermantasyon Kapasitesi Eşiğinde Bireysel Farklılıklar

İnsan kalın barsağı, lümeninde bulunan fermente olabilmeye özelliğine sahip karbonhidratları önemli miktarda işleme yeteneğine sahiptir. Şayet kolon florasının fermente etme kapasitesi aşılsa değişime uğramamış osmotik olarak aktif (şeker) karbonhidrat osmotik diyareye neden olabilir.

Yapılan bir çalışmada bir denek 25 gram Laktulozu tolere ederken diğeri 60 gram tolere etmiştir. Kişisel farklılıklar mannitol (çok az absorbe olan şeker-alkolü) yüklemede de görülmüştür. Biri 22 gram tolere ederken diğeri 64 gramı tolere etmiştir. Bu bireysel farklılıklar kısmen bakteriyel floranın fermantasyon kapasitesinin farklı olması ile izah edilebilir.

Kolonik florada bulunan mikroorganizmaların enzimatik indüksiyonu karbonhidratları fermente etme kapasitesini arttırmaktadır ya da kolonik mikroflora popülasyonu değişmektedir. Laktuloz diyare husule getirmeyen dozda 2x20 gram belli süre aldıktan sonra diyare husule getirecek doz, 60 gramı bile tolere edilebilmektedir. Bu kolon florasının adaptasyon kapasitesini ortaya koymaktadır. Muntazam olarak ince barsaklarda absorbe olmayan karbonhidrat alınınca kolon mikro florasının fermantasyon kapasitesi artmaktadır. Normalde

çekuma absorbe olmadan gelen karbonhidratların fermantasyonu sonucu pH düşer.

Disakkaridaz yetmezliğinde ya da aşırı Laktuloz alımı sonucunda ise pH düşüşü çok belirgindir ve pH 4-5'e kadar düşer. Kolonda pH'nın kritik seviyenin altına düşmesi bakteriyel fermantasyonu da inhibe etmektedir ve böylece kısa zincirli yağ asidi teşekkülü de azalır. Kolonun buffer-tamponlama sisteminin de pH ayarlanmasında rolü vardır.

Laktuloz Laksatif Etkisini Fermante Olmamış Karbonhidratın Osmotik Etkisiyle mi Göstermektedir?

Hekimlerin çoğu karbonhidrat malabsorbsiyonunda görülen diyarenin absorbe olmamış ve fermante olmamış şekerlerin osmotik etkisi ile husule geldiğinde inanırlar. Bunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte burada da bireysel farklılıklar mevcuttur.

Kalın Barsağın Sıvı Absorbsiyon Kapasitesi

Laktulozun laksatif etkisi muhtemelen multifaktoriyeldir. Bu faktörler kolona olduğu kadar ince barsak üzerine de etkilidir. Normal koşullarda hergün yaklaşık 1500ml kadar sıvı kolona gelmektedir.

Disakkarit malabsorbsiyonunda lümeninde kalan disakkarit'in osmotik etkisi nedeniyle artan volüme sıvı lümeninde tutulur. Laktaz yetmezliğinde laktuloz yüklemesi ve normal sağlıklı kişilerde Laktuloz yüklemesinde distal ileum içeriğinin tetkiki, kolona giren osmotik yükün üçte ikisinin endojenöz elektrolitlerden oluştuğunu göstermektedir. Kalın barsak stres durumunda yani normalin üstünde kolona sıvı geldiğinde mevcut duruma adapte olma konusunda yüksek kapasiteye sahiptir. Normal kolona yavaş devamlı infüzyon yapılırsa (izotonik sıvı) su absorpsiyonu kolonda artar. Yavaş-devamlı 1.4-2.8 ml/dakika izotonik infüzyonu ile kolonda su absorpsiyonu günde 5-6 litreye çıkabilmektedir. Hızlı infüzyon 8.3ml/dakika tek doz 250 ml sıvı kolona verilince gaita miktarını etkilemez iken aynı hızda 500ml verilince sıvının absorbtif kapasitesi aşıldığı için likit gaita çıkarılır. Belli volüme içerik proksimal kolona gelince proksimal kolon kontrakte olur ve içeriği distale doğru gönderir. Laktuloz 60 gram alındığı zaman ince barsaklardan ekstra 1.65 litre kadar sıvı kolona gelir bu da kolonik yetersizliğe neden olarak ani dışkılama görülür.

Konstipasyon Tedavisinde Laktulozun Muhtemel Etki Mekanizmaları

• Laktuloz ince barsaklarda dijesyon ve absorpsiyona pratik olarak uğramadığından lümen içinde

kalarak osmotik basıncı artırır ve su tutar (ince barsakta lümen su geçer). Kolona geçen sıvı miktarını artırır.

- Kolonda bakteriyel floranın fermantasyon kapasitesi aşılsa lümeninde kalan karbonhidratın osmotik etkisiyle.
- Laktuloz'un laksatif etkisi doz ilişkili olduğu kadar bireysel farklılıklara bağlıdır.
- Laktuloz dozu artırdıkça feçes miktar artmaktadır.

Mayerhofer ve Petuely 1959'da ilk kez çocuklardaki kabızlıkta kullanılmasını önermiştir. Uzun süre kullanımda görüldü ki; laktuloz hem güvenli hem de etkili olup bu nedenle kronik konstipasyon tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır. Birçok laksatifde görülen yan etkilere sahip olmaması nedeniyle de her geçen gün kullanımını artmaktadır.

HEPATİK ANSEFALOPATİ VE LAKTULOZ

HEPATİK ANSEFALOPATİ

Hepatik Ansefalopati kompleks nöropsikiyatrik bir sendromdur. Artmış nöral inhibisyon ile karakterizedir. Bu sendrom karaciğer hücre yetmezliği, artmış porto-sistemik şantlar, birçok metabolik değişiklikler ile birlikte olup genellikle geriye dönebilir (reversibl).

Hepatik Ansefalopati'nin patogenetik mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır. Metabolik ansefalopatilerden en iyi tanımlananlar arasında yer almaktadır. Patogenez karanlıkta olduğundan bir çok faktör tartışılmaktadır.

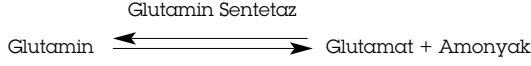
1. AMONYAK (Ammonia)

Sağlıklı kişilerde ammonia teşekkülü ile, ammonia detoksifikasyonu arasında bir denge mevcuttur. Ammonia sentezi başlıca barsaklar, adale ve böbreklerde gerçekleşmekle birlikte çoğu barsaklarda teşekkül eder.

a. İnce barsak mukoza hücrelerinin temel enerji kaynağı glutamin amino asididir. Glutamin glutaminaz enzimi ile glutamat ve amonyaka dönüşür. Glutamat da daha sonra yine amonyak açığa çıkararak α -ketoglutarat'a çevrilir.

b. Adalelerde amonyak teşekkülü adale faaliyeti ile oranlıdır. İstirahatte amonyak teşekkülü ve yıkımı denge halindedir. Adaleler fazla amonyak gelmesi ya da adalede fazla teşekkül etmesi durum-

larında glutamin sentetaz aracılığı ile glutamin sentez ederek amonyağı detoksifiye ederler.



c. Kalın barsağın normal bakteriyel florası proteinlerin ve ürenin yıkımını sahip oldukları enzimlerle gerçekleştirirken amonyak açığa çıkar. Amonyakın en önemli kaynağı kolondur.

d. Normal koşullarda böbreklerde az miktarda amonyak husule gelir. Fakat hipopotasemi ve idrarın kalevi olduğu durumlarda amonyak sentezi artmaktadır.

e. Normal karaciğerde proteinlerin yıkımı süresinde amonyak husule gelirse de bu süratle detoksifiye edilir. Bu nedenle kan amonyak seviyesine hiçbir etkisi olmaz.

Kandaki amonyağın kaynağı, nitrojen içeren (protein, aminoasit, nükleik asit, aminler) maddelerin hücrelerdeki metabolizması sonucu oluşan amonyak ve intestinal flora tarafından sentez edilen amonyağın absorpsiyonu sonucu kana geçen amonyaktır. Nitrojen içeren (protein, aminoasit, nükleik asit, aminler) maddelerin hücrelerdeki metabolizması sonucu oluşan endojen amonyak ve bakteriyel floranın nitrojen içeren (proteinler, üre vs) maddeleri metabolize etmesi sonucu oluşan intestinal amonyak absorbe olarak kan amonyağını oluştururlar. Karaciğerin en önemli görevlerinden biri kandaki amonyağı üre ve glutamine çevirerek detoksifiye etmektir. Böbreklerde teşekkül eden amonyak (NH_4^+) amonyum iyonu şeklinde itrah edilirken az da olsa "re-absorbe" olmaktadır.

Amonyak kanda fiziksel olarak çözünmüş olarak bulunur. Kandaki amonyak, amonyum iyonları ile bir denge içinde ($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$) bulunur. Bu durum pH bağımlıdır. pH artınca (alkalozis) difüzyona uğrayabilen toksik ammonia (NH_3) miktar artmaktadır.

Amonyak kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemini etkilemektedir. Bu gaz halinde amonyaktır (serbest amonyak), yağda eridiğinden kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Periferik kan dolaşımında normal pH'da total amonyağın yaklaşık %1'i gaz halinde NH_3 'dir. Oysa %99'u iyonize (NH_4^+) halindedir. Non iyonize amonyak pH 6'da %0.1, pH 7'de %1, pH 8'de %10, pH 9'da %50 orandadır. Siroz olgularında alkalozisin sık görüldüğü bilinmektedir.

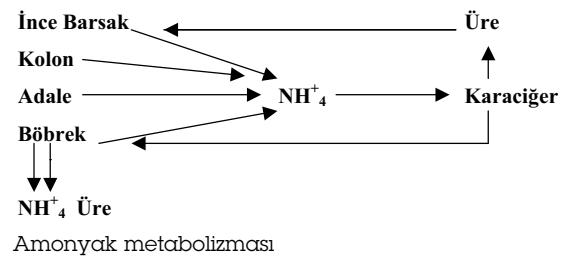
Normal fizyolojik koşullarda amonyak üretimi ile amonyak detoksifikasyonu arasında bir denge

mevcuttur. Normalde periferik kan seviyesi 30 mikro-mol/litre (Non-toksik seviye). Portal sistemde amonyak seviyesi en yüksektir çünkü barsaklardan kaynaklanan amonyağı içermektedir.

Kalın barsak, ince barsak, mide (*Hp* pozitiflerde), adale, böbreklerde açığa çıkan amonyak karaciğer tarafından üreye çevrilerek temizlenir. Üre, böbrekler kısmen de gastrointestinal kanaldan atılır. Bir kısım amonyak adalede detoksifiye edilir ($\text{NH}_3 + \text{glutamam} \rightleftharpoons \text{glutamin}$). Bu reversibl detoksifikasyon beyin ve karaciğerde de görülür. Portal kan sisteminde bulunan amonyağın %70-80'i karaciğerde üre ve glutamine çevrilmektedir.

Karaciğer sirozunda portal ven basıncı arttığından kollateral dolaşım gelişir. Eksternal kollateraller; özofagus, fundus varisleri, caput medusa, spleno-renal şantlar, internal kollateraller ve hepato-portal anastomozlar gibi. Böylece intestinal kaynaklı amonyağın bir kısmı bu yollar ile doğrudan sistemik dolaşıma geçer. Bir kısmı da karaciğere gelir, karaciğer hücre yetmezliği olduğundan (siroz) amonyak, üre ve glutamine çevrilip detoksifiye edilemez (%80 oranında) ve kan amonyak seviyesi artar. Hepatik Ansefalopatinin en sık nedeni karaciğer sirozudur. Hepatik Ansefalopatili olguların %90'ında kan amonyak seviyesi yükselirken %10'unda normaldir. Bu nedenle Ansefalopatiden sorumlu başka faktör ya da mekanizmanın olduğu tartışılmaktadır. Hepatik Ansefalopati karaciğer sirozunun en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Porto-sistemik kollateral gelişen olguların %30-70'inde gösterilebilir ansefalopati gelişme riski vardır. Karaciğer sirozu olup Hepatik Ansefalopati semptom ve bulguları olmayan olgularda da amonyak kan seviyesinin normal sınırın üzerinde saptanabileceği unutulmamalıdır.

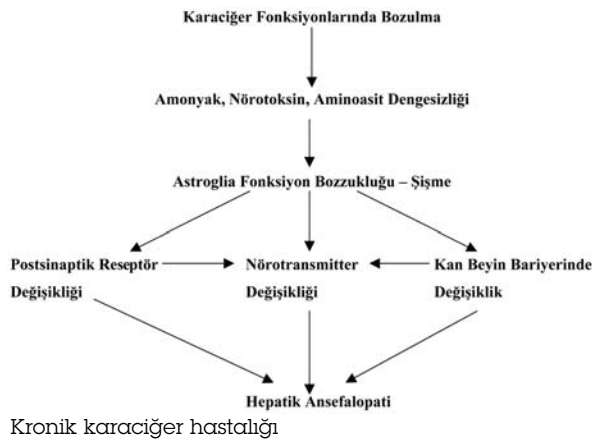
Karaciğer sirozunda klinik seyir kronik ve progresiftir. En sık komplikasyonları; varis kanaması, asit, sarılık, pıhtılaşma bozuklukları, böbrek yetmezliği ve Hepatik Ansefalopatidir. Olguların yaklaşık %40'ında açık ansefalopati gelişme riski vardır. Subklinik ansefalopati ise olguların %30-70'inde saptanabilir.



Hepatik Ansefalopati ve Amonyak İlişkisi

- Hepatik ansefalopatili olguların %90'unda kan amonyak seviyesi yüksektir.
- Amonyak seviyesinin düşmesi ile semptomlarda düzelme görülür.
- Hepatik Ansefalopatili kronik karaciğer hastalığı olanlarda, portosistemik kollateralleri olanlarda amonyak yeterli detoksifiye edilemediğinden beyine ulaşmaktadır.
- Amonyak konsantrasyonu ile Hepatik Ansefalopatinin ciddiyeti arasında korelasyon vardır.
- Amonyak sentezinin arttığı durumlar ansefalopatiyi provoke ederken, amonyak seviyesi düşürülünce, klinik semptom ve bulgular düzelmektedir.
- Amonyak serebral enerji metabolizmasını, nörotransmisyonu, nöral aktivite kontrolünü, astrogliya fonksiyonlarını bozarak nöronal hücre fonksiyonlarını etkilemektedir.
- Beyinde amonyak glutamine çevrilerek detoksifiye edilir. Beyinde sadece astrogliya glutamin sentetaz içermektedir. Glutamin Astroglia'da birikince glial hücreler şişmektedir. Astrosit şişmesinde sitokinlerin, benzodiazepinlerin, hiponatreminin de sinerjik etkisi olabilir.
- Akut karaciğer yetmezliğinde görülen açık beyin ödemi glial şişme ile karakterizedir. Yeni çalışmalarda Hepatik Ansefalopatide (Kronik Karaciğer hastalığında) de glial hücrelerde şişme olduğu bildirilmiştir.

Hiperamonyakemi nörotoksik etki göstermektedir. Mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır. Beyinde amonyak glutamat ve glutamine çevrilerek detoksifiye edilir. Bu ATP bağımlı bir işlem olduğundan önemli enerji kullanımı-tüketimi ile olur.



Astroglial hücrelerde şişme görülür bu muhtemelen hücrelerin fonksiyonlarının bozulması ile sonlanır.

2. Merkaptanlar: Sülfür içeren aminoasitlerin (Methionin vs) bakteriyel yıkımı sonucu açığa çıkarlar ve "Foeter hepaticus" a neden olurlar. Merkaptan'lar Na^+/K^+ ATPaz'ı inhibe ederek nörotoksik etkiye neden olurlar. Amonyakın nörotoksik etkisini de potansiyalize etmektedirler.

3. Phenol'ler: Aromatik aminoasitlerin (phenylalanine, tyrosin) barsakta metabolizması sonucu açığa çıkan ürünlerdir. Nörotoksik etki gösterdikleri öngörülmektedir.

4. Kısa ve Orta Zincirli Yağ Asitleri: Normalde fizyolojik olarak intestinal flora kısa ve orta zincirli yağ asitlerini üretmektedir. Muhtemelen karaciğerde de teşekkül etmektedir. Bunlar Na^+/K^+ ATPaz'ı ve karaciğerde üre sentezini inhibe etmektedir. Beyin tryptophan alımını muhtemelen arttırmaktadırlar. Fakat amonyak hariç diğer nörotoksik maddelerin kan seviyesi ile Hepatik Ansefalopati arasında korelasyon yoktur.

5. Kan-beyin Bariyerinde Permeabilite Artışı; kan beyin bariyeri, beyni vücudun diğer kısımlarında olan metabolik değişikliklerden koruyan kompleks fizyolojik sistemdir. Akut karaciğer yetmezliğinde kan beyin bariyeri permeabilitesi non-spesifik şekilde artmıştır. Bu durum serebral ödem ve intra kranial basınç artışı ile sonlanır. Kronik karaciğer hastalığında da kan-beyin bariyerinde permeabilite değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir. Nötral amino asitlerin geçişi artarken, glukoz, keton cisimlerinin, bazı amino asitlerin geçişi azalmaktadır. Serebral glutamin sentezi arttığı için beyinden atılışı da artmaktadır. Bu durum nötral aminoasitlerin beyine geçişinin artışıyla birliktedir.

6. Nörotransmitter ve Reseptörlerdeki değişiklikler:

a. "False Neurotransmitter" Hipotezi:

Karaciğer sirozunda amino asitlerin metabolizması bozulmuştur. Plazmada aromatik aminoasitlerin dalı aminoasitlere göre oranı artmıştır. Beyinde de aromatik aminoasitler ve tryptophan artarken dalı amino asitler (valin, leucin, isoleucin) azalmıştır. Ayrıca intraserebral amonyaktan dolayı artan glutamin sentezi ve eliminasyonu da aromatik aminoasitlerin beyine geçişini uyarmaktadır. Aromatik aminoasitler (Thyrosin, phenylalanine, tryptophan) nöral transmitter sentezi için öncü maddelerdir. Bu öncü maddelerin aşın geçişi ve

bunların metabolizması sonucu tyramin, octopamine, phenylethanolamin gibi maddeler açığa çıkar bunlar da yalancı nörotransmitter gibi rol oynayabilirler. Bunlar nöral reseptör için gerçek nörotransmitter ile yarışır. Octopamine intestinal bakteriyel metabolizma sonucu da açığa çıkmaktadır.

b. Gama-Amino Butyrik Asit:

γ amino butirik asit (GABA) → nöronlar, astroglia üzerindeki reseptörler üzerine etki eden majör inhibitör nörotransmitterdir. Benzodiazepin'ler ve barbitüratlarda GABA Reseptör kompleksine bağlanırlar. Hepatik Ansefalopati'li hastalarda beyinde GABA reseptör agonistlerinin seviyesi artmıştır. Bu da GABA erjik etkinin artışı ile sonuçlanır. Bu durum benzodiazepinlerin nörodepressif etki yaptığını açıklar. Hepatik Ansefalopatide benzodiazepin antagonistlerinin klinik tabloyu iyileştirmesini de bu teori ile açıklayabiliriz.

GABA reseptörler beyinde nöronlarda ve astrositlerde bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu nörodepressant etki oluşturur. Hepatik Ansefalopatide beyin ve kanda endojen benzodiazepinler ve ilişkili maddeler (endozepinler) ortaya çıkmaktadır. Bunlar GABA reseptörler üzerinde agonistik etki göstermektedirler.

c. Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin; 5-HT):

Hepatik Ansefalopati'de Tryptophan "uptake"inin artmış olduğu bunun da serotonin (5-HT) artışına neden olduğu bilinmektedir. Bunun sonucu olarak da serotonin metaboliti olan 5-Hidroksi indol asetik itrahi artmıştır. Beyinde serotonin reseptör dansitesi azalmakla birlikte reseptörlerin affinitesi artmıştır.

7. Hepatik Ansefalopatide Diğer Teoriler: Hepatik Ansefalopati'de bazı katekolamin nörotransmitterlerinde de değişiklikler olabileceği öngörülmektedir. Özellikle noradrenalin seviyesinde bazı değişikliklerin olabileceği ileri sürülmektedir. Çinko eksikliğinde üre siklusundaki enzimlerin aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Hepatik Ansefalopati'de çinko eksikliğinin de katkısı olabileceği ileri sürülmektedir.

Hepatik Ansefalopati uygulandı bazal ganglionlarda nükleer magnetik rezonansda (NMR) manganez birikimi olduğu gösterilmiştir. Hiperintense bazal ganglionlar T₁ ağırlıklı NMR'de ortaya konmaktadır. Manganezin (Mn) % 98'i karaciğerden safraya atılır. Kronik karaciğer hastalıklarında bu işlem bozulur. Amonyak gibi Mn kanda artmaya başlar ve beyinde globus pallidusta birikir. Bu da Alzheimer Tip II astrositozis yol açar.

Hepatik Ansefalopati reversibl serebral fonksiyon bozukluğudur. Astrositler kan beyin bariyerindeki kompleks yapıda önemli bir işlem üstlenmişlerdir. Onlardaki morfolojik değişiklikler bu sistemi etkilemektedir. Astrositler nöronal hücreler ile sıkı temas halinde olduğu gibi nörotransmitterlerin metabolik süreçlerinde de rol oynarlar. Ayrıca nörotransmitterlerin beyindeki konsantrasyonlarının regülasyonunda da işlevleri vardır.

Hepatik Ansefalopatiyi provake eden ya da provake eden birçok faktör mevcuttur. Bu nedenle zaman zaman eksazerbasyonlar olur. Genellikle risk faktörleri ortadan kaldınlınca klinik tablo düzelir.

Kan amonyak seviyesini arttıran koşullar (amonyak teşekkülünün artışı, amonyak detoksifikasyonunun bozulması), nörodepressant ajanlar (Benzodiazepin, alkol) hepatik Ansefalopatiyi provake etmektedir. Hepatik Ansefalopatiyi provake eden faktörler arasında sinerjik etki de bahis konusudur.

Hepatik Ansefalopati'yi Provake eden Faktörler

Beyinde Amonyak Artışı	Volüm Açığı
• Artmış amonyak üretimi	Diüretik
Proteinden zengin diyet	Massif asit parasetezi
Gastrointestinal kanama	Kusma, Diyare
Kabızlık	Kanama
Hiponatremi	Hipopotasemi
Enfeksiyon, H ₂ pozitif gastritis	
• Beyine artmış amonyak geçişi	İlaçlar
Metabolik Alkaloziz (Diüretik)	Opiumlar
Kusma	Tranklizan
• Transjugular İntra Hepatik	Hipnotik
Porto-sistemik şant (TİPS)	Barbitürat
• Hipoksi	Benzodiazepinler
	Antipsikotikler
	Alkol

HEPATİK ANSEFALOPATİ TEDAVİSİNDE LAKTULOZ

Bircher'in öncü çalışmalarıyla Laktuloz 1966'dan beri başan ile kullanılmaktadır. Laktuloz'un Hepatik Ansefalopatideki etki mekanizması tam olarak da anlaşılmış değildir.

Hepatik Ansefalopati tedavisinde Laktuloz bugüne dek kullanılan standart tedavilerden daha başanlıdır. Bu nedenle günümüzde tüm dünyada

Hepatik Ansefalopatinin profilaksisinde ve tedavisinde standart seçenek haline gelmiştir.

Subklinik durumdan hepatik komaya kadar değişen durumlarda Laktuloz kullanılmaktadır. Komada olan olgularda Laktuloz nazogastrik tüp ile verildiği gibi, lavman yoluyla da verilmektedir. Hepatik Ansefalopatide Laktuloz'un etki yeri kolon olmakla birlikte hayvan deneyleri Laktuloz'un glutaminerjik ammonianın ince barsakta da teşekkülünü azalttığını ortaya koymuştur.

Konstipasyon tedavisinde 46 yıldır kullanılan Laktuloz, Porto-sistemik Ansefalopatide ise 39 yıldır kullanılmaktadır. Porto-sistemik Ansefalopatide (Hepatik Ansefalopati) kullanılan doz konstipasyonda kullanılanın 2-4 katı kadardır. Genellikle Porto-sistemik Ansefalopatili olgular kronik Laktuloz kullanımında kalan ve hekim kontrolünde olan hastalardır. Bugüne dek insanlarda Laktuloz'un mutajenik, genotoksik, teratojenik etkisini ortaya koyan kesin bir bulgu saptanmamıştır. Hayvan deneyleri de güvenilirliğini teyit etmiştir. Bugünkü bilgilerimize göre dijesyona uğrayan bu disakkaritin kolondaki biyodegradasyonu sonucunda toksik bir ara ürün oluşmamaktadır.

Laktuloz en güvenilir laksatiflerden biridir. En sık görülen yan etki geçici gaz ve şişkinliktir. Laktuloz'a devam edilirse ya da doz azaltılırsa bu yakınmalar kaybolur. Laktuloz yüksek dozda alınırca hafif diyare görülebilir. Bu durum sadece Laktuloz'un alımını izleyen ilk beş saatte görülür.

Normalde kolona gelen materyalin bakteriyel metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünler absorbe olurlar ve karaciğer tarafından işleme tabi tutulurlar. Karaciğer hastalığı nedeniyle fonksiyonları yetersiz hale gelir ve portal sistemden gelen maddeleri işleyemez bu nedenle de bu maddeler sistemik dolaşıma geçer. Karaciğerin hastalığı sonucu gelişen portal hipertansiyon nedeniyle gelişen porto-sistemik şantlar aracılığı ile intestinal kanaldan özellikle kolondan absorbe olan ürünler doğrudan sistemik dolaşıma geçerler. Kolon orjinli metabolitlerden biri ya da bir çoğu kan-beyin bariyerini geçerek nöral inhibisyona neden olarak Hepatik Ansefalopatiye yol açmaktadır. Kolon içeriğinin bakteriyel metabolizması sonucu ortaya çıkan bu toksik metabolitlerden hangisinin patojenik faktör olduğu kesin olarak ortaya konmuş değildir. Patogenezde rolü olduğu düşünülen 3 faktörün de karaciğer yetmezliğinde ve Hepatik Ansefalopatide kanada yükseldiği görülmekte ve bu ürünlerin hepsiyle hayvanlarda deneysel çalışmalarda karaciğer

koması yaratılabilmektedir. Bunlar: 1) Ammonia 2) Kısa ve orta zincirli yağ asitleri 3) Mercaptanlar. Bunlardan Amonyakın merkezi rolü oynadığı düşünülmektedir.

Laktuloz'un Amonyak ve Nitrojen Metabolizması Üzerine Etkisi

Kolonda amonyak nitrojen metabolizmasında merkezi yeri işgal eder. Çünkü proteinlerin, peptidlerin, aminoasitlerin bakteriyel metabolizması sonucu ortaya çıkan nihai ürün AMONYAK aynı zamanda bakterilerin kendi gereksinimleri olan nitrojenlerin üretiminde kullandıkları başlangıç maddesidir. Aktif kolonik fermantasyonun olmadığı durumlarda kolonda teşekkül eden amonyakın çoğu absorbe olur ve karaciğerde üreye çevrilir.

Laktulozun Hepatik Ansefalopatide kullanımındaki ilk yıllarda Laktuloz'un bakteriyel metabolizması sonucu kolon pH'sının düştüğü ve bunun asiti tolere edebilen lactobacilli ve diğer asidofilik bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırırken Ammonia oluşumundan sorumlu asidofobik, proteolitik bakterilerin çoğalmasını önlediği düşünüldü. Fakat daha sonra yapılan araştırmalar bunu teyit etmedi. Laktuloz tedavisinde kan amonyak seviyesindeki düşüşü izah etmek için sayısız araştırma yapılmıştır. Bunlardan birinde kolon asidifiye edilince İyonize Amonianın, iyonize olmayan Ammonia'ya oranı artmaktadır. Non-iyonize amonyak azaldığı için absorpsiyonu da azalır. Böylece gaita ile atılan Amonia miktan artarken kan amonyak seviyesi düşmektedir.

Bazı araştırmacılar Laktuloz kullanımı ile kolonda bakteri proliferasyonunun arttığını, artan bakteri popülasyonunun da amonyakı nitrojen kaynağı olarak kullandıklarını ya da kolonda pH'nın düşmesi sonucu genel olarak bakterilerde metabolik bir inhibisyon olduğu bu nedenle amonyak üreten bakterilerin de amonyak üretmediğini ileri sürmektedir. Diğer bazı araştırmacılar ise Laktuloz kullanımında fekal nitrojen atılımının arttığını bunun 1) Kolondaki nitrojen içeren maddelerin bakteriyel katabolizmasının azalmasından 2) Bakterilerin karbonhidrat orijinli enerji üretimini tercih etmelerinden 3) pH'nın düşmesiyle birlikte genel bakteriyel metabolizmanın inhibe olmasından 4) Laktuloz'un kolon transit zamanını kısaltmasından kaynaklandığını ileri sürmektedirler.

Kısa ve Orta Zincirli Yağ Asitlerinin Hepatik Ansefalopati Patogenezindeki Yeri

Deneyysel çalışmalar kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin Hepatik Ansefalopatide rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Deney hayvanlarında kısa zincirli yağ asitlerinin (asetate, propionate, butyrate, valerate ve hexonate) ve orta zincirli yağ asitlerinin (heptanoate, octanoate) narkotik etkisi gösterilmiştir. Bu yağ asitlerinin sodyum tuzlarının intravenöz veya intraperitoneal uygulanması ile reversibl koma husule getirilebilmektedir. Karbon zinciri uzadıkça ansefalopatik etkisi artmaktadır. Bu nedenle acetatin toksik etkisi hemen hemen hiç yoktur. Karbon zinciri arttıkça kan-beyin bariyerini geçme etkisi de artmaktadır. İnsanlarda Octanoate'in hem normal kişilerde hem de sirotiklerde kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Kısa zincirli ve orta zincirli yağ asitlerinin hangi mekanizma ile beyin fonksiyonlarını etkilediği tam açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan çalışmalar bu yağ asitlerinin serebral Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Narkotik etki ve inhibitör etki karbon zinciri arttıkça artmaktadır. Bu enzimin inhibisyonu ile intrasellüler sodyum artmakta muhtemelende nöral ileti bozulmaktadır.

Fulminant hepatik yetmezlikli ve Porto-sistemik Ansefalopatili olgularda kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonu perifer kanında yükselmektedir. Hepatik Ansefalopatide amonyak merkezi rolü oynamakla birlikte kısa zincirli yağ asitlerinin ve Mercaptanların da rolü vardır. Birbirlerinin etkilerini potansiyelize edici oldukları düşünülmektedir.

Hepatik Ansefalopatide Laktuloz'un Kısa Zincirli Yağ Asitleri Üretimi Üzerine Etkileri

Kısa zincirli yağ asitleri Hepatik Ansefalopatide major rol oynamamakla birlikte diğer toksik ajanlarla sinerjistik etki göstermektedir. Amonyak ve Mercaptan'lar gibi ana nörotoksik ajanların etkisini arttırmaktadırlar.

Laktuloz muhtemelen bakteriyel metabolizmayı non-toksik kısa zincirli (Asetat vs) yağ asitleri üretimine kaydırmaktadır.

Hepatik Ansefalopati Tedavisinde Laktuloz'un Muhtemel Etki Mekanizması

1. Bakteriyel çoğalmayı (kolonda) arttırır. Bakteriler de kendi gereksinimleri için enerji temini ve protein sentezi için Amonyacı kullanırlar.

2. Laktuloz kolonda pH'ı düşürerek Ammonia üreten bakteriler de dahil olmak üzere bakteriyel metabolizmayı azaltır.

3. Laktuloz kolon transit zamanını kısaltır. Böylece kolon lümenindeki toksik madde üretimi için kullanılacak içerik ve absorbe edilebilecek hale gelmiş toksik ajanlar süratle dışarı atılır.

4. Laktuloz non-toksik kısa zincirli yağ asiti üretimini arttırır.

Laktuloz etkisiyle gaita ile nitrojen atılımı artarken kanda amonyak konsantrasyonu düşer. Hepatik Ansefalopati tedavisinde oral Laktuloz'un yanı sıra lavman yoluyla da Laktuloz verilmesi tedavide başarıyı arttırmaktadır.

LAKTULOZ'UN DİĞER KULLANIM ALANLARI

Salmonella Taşıyıcılığında Laktuloz

Laktuloz Salmonella (non-typhoid) taşıyıcılarında etkili bir prebiyotik olarak kullanılmaktadır. Salmonella taşıyıcılarında kullanılan doz 60 gram/gün kadardır. Bu dozda kolonik pH süratle düşer. Asidik kolon Salmonella'nın varlığını devam ettirmesine uygun bir ortam değildir. Bu alanda kullanım için bir kaç ülkede verilen ruhsatlı izin vardır.

LAKTULOZ

- Hepatik Ansefalopati tedavisinde en uygun tedavidir.
- Gastrointestinal florayı değiştirerek Amonyak oluşumunu ve absorpsiyonunu azaltır.
- Prebiyotik olarak etkisini gösterir, endojen bakterilerin çoğalmasına yol açar (Gut Flora Therapy). Probiyotik bakterilerin çoğalmasını sağlamaktadır.
- Laktuloz'un kolondaki bakteriyel fermantasyonu sonucu oluşan organik asitler nedeniyle kolon pH'ı asit tarafa kayar.
- Laktuloz ile kolonik pH'ın düşmesi nedeniyle üreaz üreten barsak florası baskı altında kalır (Klebsiella spp, Proteus spp). Buna karşılık üreaz üretmeyen aside dayanıklı Lactobacilli ve Bifidobacteria türlerinin çoğalmasını uyarır. Böylece kolon lümeninde amonyak üretimi azalır.
- Kolon asidifikasyonu NH_3 'in absorpsiyonunu (non-iyonik) azaltır.
- Hepatik Ansefalopatide amonyak anahtar rolü oynar. Hepatik Ansefalopatide amonyaca karşı kan-beyin bariyerinde permeabilite artmıştır. Amonyak serebral kan akımını ve glukoz metabolizmasını da etkilemektedir.

Laktuloz için Potansiyel Endikasyonlar

Laktuloz'un kaydedilmiş endikasyonları dışında kullanımı için yeterli veriler oluşmuştur. Önümüzdeki yıllarda Laktuloz bir çok hastalıkta kullanımında yer alacaktır. Bu potansiyel kullanım alanlarının çoğunda preventif amaçlı olarak kullanılacaktır.

1. Laktuloz'un Hipolipidemik Etkisi:

4 Haftalık Laktuloz alımını takiben Kolesterol %17 oranında düşmüştür. Laktuloz + Lignin, safranin litojenik indeksini ve Kolesterol serum seviyesini yalnız Lignin'den belirgin şekilde daha fazla düşürmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda Laktuloz'un safranin litojenik aktivitesini anlamlı şekilde düşürdüğü bu nedenle kolesterol taşlarının oluşumunu önlemek için kullanılabilirliği bildirilmiştir.

2. Laktuloz ve Kolon Kanseri:

Laktuloz'un kolorektal kanser karsinogenezinde koruyucu rolü gündeme getirilmiştir.

Laktuloz kolon bakteriyel florasında yaptığı değişikliklerle 7- α dehidroksilaz aktivitesinin düşmesine neden olmaktadır. 7- α dehidroksilaz sekonder safra asitlerinin oluşmasına yol açan enzimdir. Sekonder safra asitleri co-karsinogen olarak kabul edilir. Ayrıca sekonder safra asitleri enterohepatik sirkülasyona girerek devamlı bir döngü oluşturarak safra asitleri ve kolesterol sentezini etkilerler. Bakteriyel orijinli 7- α dehidroksilaz ve diğer potansiyel olarak toksik enzimlerin teşekkülü laktuloz uygulamasından sonra azalır. Potansiyel karsinojen olan "Ammonia" gibi toksik maddelerin Laktuloz uygulanmasından sonra azalması Laktuloz'un protektif etkisini ortaya koymaktadır. Laktuloz kullanımında kolonda oluşan "butyrate"ın DNA-protektif etkisi olduğu hipotezi gündemdedir. Kısa zincirli yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında kullanımı araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır. Laktuloz polipeptomiden sonra adenomaların nüksünü önlemede placebodan daha etkili olduğu gibi Antioksidatif vitaminler (A, C, E) kadar da etkilidir. Laktuloz'un bu etkilerinde; kolon transit zamanının kısalması, sterollerin atılımının gaita ile artması, sonuç olarak da kolesterol absorpsiyonunun, sekonder safra asitlerinin ve diğer toksinlerin azalması rol oynar. Butyrat'ın protektif etkisinin de önemli olduğu bir gerçektir.

3. Prebiyotik Olarak Laktuloz'un Tümör Gelişimini Önlemesi ve İmmünolojik Etkisi

Bifidobacteria ile tümör gelişiminin önlenmesi konusunda yapılan çalışmalar umut vericidir. Hatta 2-amino-3-methylimidazo(4,5-f)-quinolone ile indüklenerek oluşturulan karaciğer ve meme kanserinde de önleyici rolünü gösteren çalışmalar yapılmıştır. Deney hayvanlarında Laktuloz'un dimethylhydrazine ile oluşturulan kanseri de önlediğini gösteren veriler vardır. Japon bilim adamlarının bifidobacterium'un kanser gelişimini önlemedeki etkisini gösteren bir çok çalışması vardır. Bu çalışmalarda bifidobacteria'nın çok sayıda spesifik-non spesifik ANTİTUMOR ve immünolojik faktörün oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir. Bifidobacterilerin çoğu Laktuloz'u çok iyi metabolize edebilmektedir, bu nedenle bu yararlı faktörlerin bifidobacteria tarafından üretilmesi için Laktuloz prebiyotik olarak kullanılmaktadır.

Yaşamın erken devresinde bebeklerde görülen atopik dermatitlerde son zamanda prebiyotikler kullanılmaktadır. Bu bebeklerde prebiyotiği özellikle de Laktuloz'u tercih etmek daha etik olabilir. Çünkü Laktuloz bebekler için de güvenli bir prebiyotiktir ve probiyotik özelliklere sahip kolonik bakterilerin çoğalmasını indüklemektedir.

Kolonik Bakteri Enzimleri ile Ortaya Çıkan Ürünler ve Potansiyel Etkileri

Enzim	Ürün	Potansiyel Etki
Azoredüktaz	Aromatik Enzimler	Kanserojenik, Mutajenik
7- α -dehidrogenaz	Desoxycholic Asit	Hücre Proliferasyonu
Beta-glukoridaz	Aglycon (Laksatif)	Kanserojen, Mutajen
Nitro-redüktaz	I-Aminopyren	Mutajenik
Ureaz	Ammonia	Co-carcinogen

4. Laktuloz'un Direkt İmmünolojik Etkisi

Laktuloz oral alındıktan sonra kendisini hidrolize edecek enzim ne üst gastrointestinal sistemde ne de ince barsaklarda vardır. Bu nedenle absorbe olmadan kolona geçer. Fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki çok az da olsa Laktuloz absorbe olarak (%0.25-2) karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma geçmektedir. Sistemik dolaşıma geçen az miktardaki Laktuloz immünolojik reaksiyon için ($\approx 30\mu\text{g/ml}$) yeterlidir. Laktuloz intravenöz olarak ya da invitro kullanıldığı zamanda spesifik immu-

nolojik etki göstermektedir. Hayvanlarda galaktozamin ile husule getirilen karaciğer nekrozu ve inflamatuvar reaksiyonlar intravenöz Laktuloz verilmesi ile önlenmektedir. Laktuloz endotoksinlerin indüklediği monosit orijinli tümör nekrosis faktör üretimini anlamlı şekilde azaltmaktadır. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

5. Laktuloz'un Anti-endotoksin Etkisi

Gastrointestinal kanalda travma, yanık, cerrahi, stress ve inflamatuvar barsak hastalıklarında (Crohn, Ülseratif Kolitis) permeabilite artmaktadır. Ayrıca kolonda oluşan toksinler de sistemik dolaşıma geçerek inflamatuvar reaksiyonları tetiklemektedirler. Cerrahi öncesi Laktuloz verilmesi postoperatif endotoksine bağlı komplikasyonları azaltmaktadır.

6. Laktuloz'un enfeksiyonlardan korunmada yeri var mıdır sorusu tartışılmaktadır. Laktuloz'un üriner enfeksiyon, pnömoni, vajinal mantar enfeksiyonlarından korunmada anlamlı şekilde etkili olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmektedir.

7. Laktuloz'un Kan Şekeri ve İnsülin Salınımı Üzerine Etkisi; Laktuloz'un kan şekeri düşürücü etkisi gösterilmekle birlikte mekanizması tam ortaya konmamıştır. Bazı çalışmalarda ince barsaklardan glukozun absorpsiyonuna mani olduğu (%40) gösterilmişse de bazı araştırmacılar endotoksinlerin pankreastan insülin salınımını azalttığını, Laktuloz'un endotoksinleri azaltarak etki gösterdiğini bildirmektedirler.

8. Laktuloz'un gıda katkı maddesi olarak kullanımı gündemdedir. Laktuloz doğal olarak hiç bir gıdada bulunmamaktadır. Laktuloz'u gıda sanayiinde kullanım alanı bulacağını söyleyebiliriz. Yoğurt, bisküvi, kek, çikolata vs katkı maddesi olarak kullanmak için tat, koku, renk vs. üzerine çalışmalar devam etmektedir.

9. Laktuloz'un Veterinerlikte Kullanımı;

Son zamanlara bu konu gündeme getirilmiş ve önemli araştırmalar yapılmaktadır. Artık günümüzde gittikçe artan sayıda ülke hayvan beslenmesinde ve yetiştirilmesinde antibiyotik kullanımını yasaklamıştır. Laktuloz'un bu yeri dolduracağı düşünülmektedir. Böylece hayvanlarda enfeksiyonları önlenebilecek ve enfeksiyon taşıyıcılıkları tedavi edilebilecektir. Ayrıca hayvanların gelişimi de artacaktır. Laktuloz'un en büyük avantajı, kimyasal olarak bırakmaması, bakteriyel direnç gelişimine yol açmamasıdır.

Laktuloz'un Potansiyel Kullanım Alanları

- Hipolipidemik olarak
- Kolesterol taşı oluşumunun önlenmesinde
- Kolo-rektal kanserlerin önlenmesinde
- Anti-inflamatuvar olarak (İnflamatuvar Barsak Hastalıkları)
- Adenomların polipektomiden sonra nüksünü önlemek için
- Anti endotoksin etkisi nedeniyle preoperatuvar ve hepato-renal sendromda
- Enfeksiyonlardan korunmada (üro-genital)
- Kan şekerini düşürmek için
- Gıdalara katkı maddesi olarak koyma
- Veterinerlikte hayvan yetiştirme ve beslenmesinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin yerini alması olası görülmektedir.

Laktuloz'un Teşhis Amaçlı Kullanımı

Laktuloz, H₂ Nefes testiyle oro-çekal transit zamanı belirlemek için kullanılır. Elde edilen veri 1) laktaz yetmezliği ve 2) İnce barsak bakteriyel aşırı çoğalmasında yapılan H₂ nefes testlerinin değerlendirilmesinde kullanılır.

H₂ Nefes testinin temel prensibi dijesyona uğramamış (ya da dijesyona uğramayan) disakkaritlerin bakteriyel fermantasyonu sonucu hidrojen teşekkül etmesine dayanır. Teşekkül eden H₂ hızla absorbe olur ve solunum havası ile atılır. Laktuloz bu tanısal işlemde standart olarak kullanılır.

Nefes örneklerinde H₂, 10-25 gram Laktuloz içildikten sonra 2-3 saatlik sürede 10-30 dakikalık aralıklarla ölçülür. Açlık durumunda, testten sonra H₂ piki genellikle 80-110 dakika sonra görülür. Test edilecek şeker, başlıca LAKTOZ testi- ertesi gün uygulanır ve pik H₂ konsantrasyonu belirlenir. Laktoz intolerant kişilerde "peak" değeri iki şeker solusyonunun alımından sonra aynı zamanda ortaya çıkar.

İnce barsak aşırı bakteri çoğalmasında Laktuloz testi uygulanabilir. Pozitif olgularda erken H₂ piki görülür. Onu Laktuloz'un çekuma ulaşmasıyla birlikte oluşan daha büyük pik izler.

Oro-çekal transit zamanının tayini için Laktuloz ve diğer dijesyona uğramayan karbonhidratlar kullanılabilir. Böylece mide-ince barsak fizyolojik aktivitesi konusunda bilgi edinilir. Fakat aç karnına verilen "un-digestible" karbonhidrat solusyonu normal kanışık yiyecekten daha hızlı olarak hareket

eder. Bu nedenle normal gıdalarn transiti hakkında göreceli bilgi verebilir.

Laktuloz, intestinal permeabilite ölçümünde diğer şekerler ile birlikte kullanılmaktadır. Permeabilite nin arttığı durumlarda Laktuloz absorpsiyonu artacağından kanda ve idrarda saptanabilirliği de artacaktır.

Laktuloz'un Fizyolojik Özellikleri

Laktuloz'un 1957'den beri prebiyotik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Onun prebiyotik özellikleri konusunda sayısız araştırma yapılmıştır.

Açlık durumunda Laktuloz yaklaşık 1.5 saat içinde çekuma ulaşır. Laktuloz çekuma ulaşınca hızla bakteriyel metabolizmaya uğrar ve orta derecede osmotik basınç artar, doz bağımlı olarak çekumda pH düşer. Osmotik basıncın yükselmesi, pH'ın düşmesi kolonik peristaltik aktiviteyi artırır. Kolonik transit zamanını düşürmeyen küçük laktuloz dozlarında gaita pH'ı etkilenmez. Laktuloz'un bakteriyel metabolizmasında majör nihai ürün laktik asit ve kısa zincirli yağ asitleridir. Oluşan luminal fiziko-şimik değişiklikler hem bakteriyel metabolizmayı hem de bakteriyel kompozisyonu değiştirir. 24 saatte kısa bir sürede Hepatik Ansefalopatide kan amonyak seviyesi düşer.

Laktuloz'un prebiyotik etkisi yeni çalışmalar ile teyit edilmiştir. Laktuloz uygulamasından sonra kalın barsakta Bifidobacteria, Lactobacilli ve bazı Streptococcus türleri artarken, Bacteroides, Clostridia, Coliform ve Eubacteria anlamlı şekilde azalmaktadır. Mikrofloradaki bu farklı çoğalma kendini enzimatik aktivitedeki (gaita) %50-70'lik düşüşle de ortaya koymaktadır.

Laktuloz (Toz Şeklinin) un Kimyasal, Fiziksel ve Bazı Fizyolojik Özellikleri

- Tadı uygun hale getirir.
- Kalite, farklılık verme
- Stabilize edici
- Suda iyi erir
- Sükroz'unkine benzer viskozite
- Göreceli tatlılık (Sükroz'unkinin 0,6-0,8 i kadar)
- Düşük enerji değeri (2,0kcal/gram)
- Dişte "plaque" oluşumuna neden olmaz

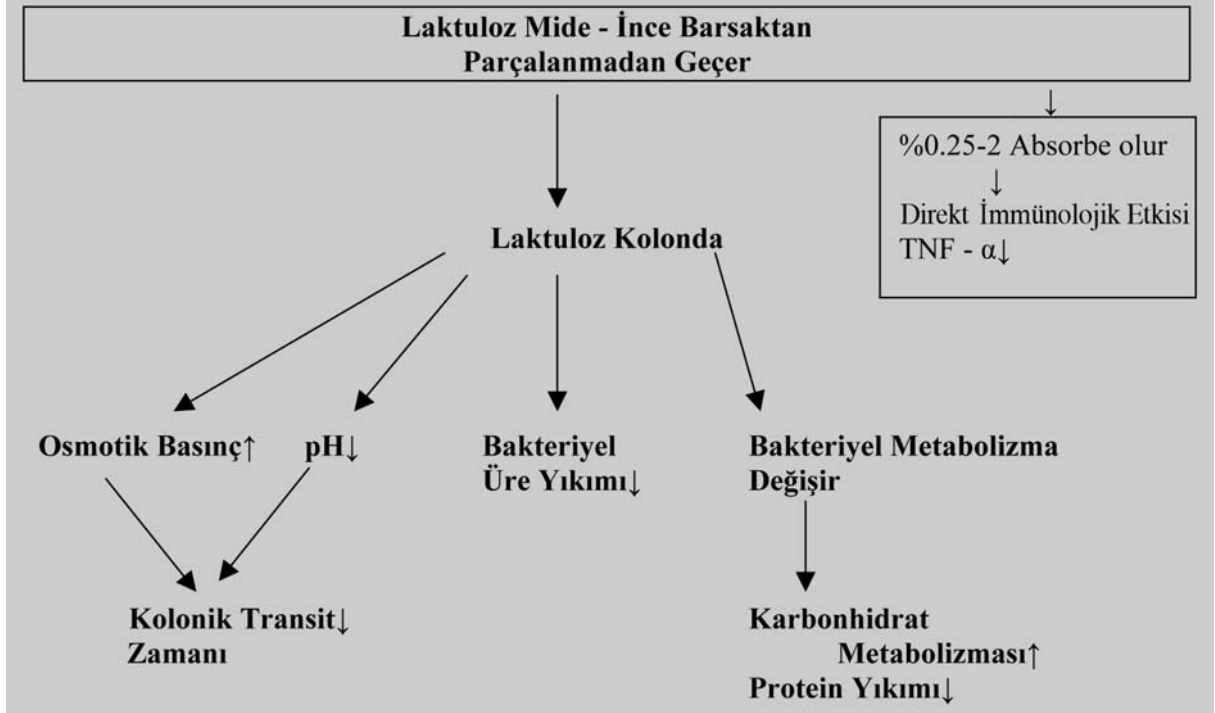
Sağlıklı Bireylerde 4 Hafta Laktuloz 2x10g ve Placebo (mmol/l) Verildikten Sonra Gaita'da Uçucu Yağ Asitleri Konsantrasyonu

Asit	Placebo	Laktuloz
Laktik Asit	14,7	19,6
Asetik Asit	54,8	71,3
Propionik Asit	13,0	11,1
Bütirik Asit	5,4	4,4

Post menapozal kadınlarda yapılan bir çalışma, Laktuloz kullanımının kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığını ortaya koymuştur. Fakat kalsiyumun üriner atılımı değişmemiştir. Bu bulgu Laktuloz ile beslenen hayvanlardaki kemiklerin güçlenmesi, daha dayanıklı hale gelmesi bulgusu ile örtüşmektedir. Laktuloz kalsiyum absorpsiyonu yanı sıra magnezyum, demir, çinko absorpsiyonunu da arttırmaktadır.

Laktuloz'un Prebiyotik Etkileri:

- Barsak içeriğinin asitleştirilmesi,
- Ammonia tüketimi, atılması,
- Barsak peristaltizmini arttırmak,
- Barsak lümeninde osmotik basıncın artması,
- Gaitanın su içeriğinin artması, yumuşaması,
- Barsak "eco system"inin stabilizasyonu,
- Toksin üretiminde aracı olan enzimlerin inhibisyonu,
- Safra taşı oluşumunun önlenmesi,
- Serum lipit seviyesinin düşürülmesi,
- Barsakta toksinlerin daha kısa kalmasını sağlar,
- Kanser gelişimin önlenmesi (kolorektal kanser, belki de diğer kanserler),
- Gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi (Rotavirus, candida vs.),
- Urogenital enfeksiyonların önlenmesi,
- Radyasyon Enteritis'inin önlenmesi,
- Anti-endotoksik etki (çok sayıda kullanım alanı),
- Kan şekeri-İnsülin kontrolü,
- Mineral absorpsiyonunun iyileştirilmesi,
- İnflamatuvar hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde (İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve divertikülitis vs.).



Laktulozun kolondaki etkileri

KAYNAKLAR

- Clausen MR, Mortensen PB, Lactulose, Disaccharides and Colonic Flora. *Drugs* 1997; 53 (6): 930-942.
- Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J. Appl. Bacteriol* 1991; 70: 443-59.
- Carolli N, Salviolo GF, Manenti F. Absorption of lactulose in man. *Digestion* 1972; 6: 139-145.
- Schuman C, Medical, Nutritional and Tecnological Properties of Lactulose. *Eur. J. Nutr. (Suppl I)*, 2002; Vol: 41, 17-25.
- Petuely F. Der Bifidusfaktor. *Dt. Med. Wschr.* 1958; 82; 1957-60.
- Mac Gullivary PC, Finlay HVI, Binns TB. Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the istestine of bottle fed infants. *Scottish Med. J.* 1959; 4: 182-89.
- Bircher J, Müller J, Guggenheim P, Haemmerdi UP. Treatment of chronic porto systemic encephalopathy with Lactulose *Lancet*, 1966; 1: 890-92.
- Gerber T, Schomerus H. Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Drugs* 2000; 60 (6): 1353-1370.
- Liu Q, Duan ZP, HaKD, Bengmarks, Kurtovic J, Riordan MS. Synbiotic Modulation of Gut Flora. Effect on Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39; 1441-1449.
- Rao KVR, Norenberg MD. Cerebral Energy Metabolism in Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia. *Metabolic Brain Disease* 2001; 16: 67-78.
- Layrargues GP. Movement Dysfunction and Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2001; 16: 27-36.
- Tamura Y. Lactulose as a Growth Promoting factor for Bifidobacterium. *The Colon as Metabolic Organ*: C. Schuman; Scientific Product Monograph Lactulose: 17-20.
- Jalan R, Turjanski N, Rabinson SDT, Koepp MS, Richardson MP, Wilson JA, Bell JD, Brooks DJ. Increased availability of central benzodiazepine receptors in patients with Chronic Hepatic Encephalopathy and alcohol related cirrhosis. *Gut*, 2000, 46; 546-552.
- Yurdaydın C. Blood Ammonia determination in Cirrhosis still confusing after all these years? *Hepatology* 2003; 38:5:1307-1310.
- Özden A, Uzunalimoğlu Ö, Balcı M.K., Aydoğdu S, Başpınar E, Sipahi N. Prevalence of lactase deficiency in Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1992; 3: 3; 445-449.
- Özden A, Gastro-intestinal sistem ve Probiyotik, Prebiyotik- Synbiyotik. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9-3: 124-133.