

LAKTULOZ ÜRETİMİ, GIDA ve FARMAKOLOJİ ENDÜSTRİSİNDE KULLANIMI

THE PRODUCTION and UTILIZATION OF LACTULOSE IN FOOD and PHARMACOLOGY INDUSTRY

A. Sibel AKALIN

Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET: Sentetik bir şeker olan ve "bifidus faktörü" olarak adlandırılan laktuloz, galaktoz ve fruktozdan meydana gelen bir disakkarittir. Sindirim sisteminin üst kısımlarında sindirilmeden kalın bağırsaklara geçerek *Bifidobacterium*'ların çoğalmasını teşvik eder. Böylece birçok yararlı fizyolojik özellik gösteren laktuloz özellikle son yıllarda gıda ve farmakoloji endüstrisinde kullanılmaktadır.

ABSTRACT: Lactulose, a synthetic sugar known as "bifidus factor", is a disaccharide composed of galactose and fructose. It is not digested in the upper gastrointestinal tract but passes to the large intestine and supports the proliferation of *Bifidobacterium*. So lactulose show useful physiological properties. Recently, it is used in the food and pharmaceutical industry.

GİRİŞ

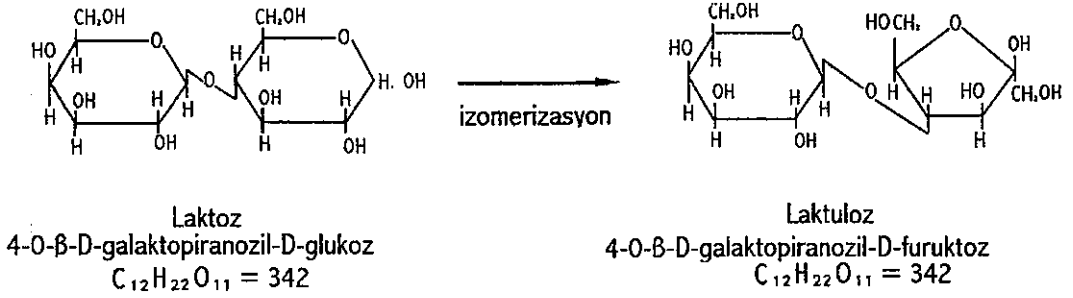
Doğada yalnızca süt ve mamullerinde bulunan bir disakkarit olan laktozun (süt şekeri) insan fizyolojisi için önemi öteden beri bilinmektedir. İnek sütlerinde yaklaşık %4.8 oranında ve büyük bir kısmı serbest formda laktoz (4-O-B-D-galactopyranosyl-D-glucopyranose) bulunur. Son yıllarda laktozun hidrolizi üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmakta ve hidrolizasyon ile monosakkaritlerine (glikoz ve galaktoz) ayrıştırılan laktozun teknolojik ve fizyolojik yararları üzerinde durulmaktadır. Bu konuda hidrolize olmuş laktozun ince bağırsaklarda absorpsiyonu artırarak laktoz intoleransa karşı olumlu etki göstermesi en önemli yararadır. Diğer yandan laktoz absorpsiyonundaki azalmanın mamulün değerini artırması ilginç bulunsada, bugün absorbe edilemeyen bir laktoz türevidir olan laktuloz oldukça pahalı bir ürün olarak piyasadaki yerini almıştır (HARJU, 1993; TAMURA ve ark. 1993).

Laktuloz ilk kez 1930 yılında Montgomery ve Hudson tarafından izole edilmiştir. (MONTGOMERY ve HUDSON, 1930). 1957 yılında Petuely laktulozun Bifidobakter suşlarının gelişmesinde etkili bir faktör olduğunu tespit etmiştir (PETUELY, 1957). Araştırmacı bebek beslenmesinde diyetle ilave edilen laktulozun feçesteki Bifidobakter sayısını artırdığını belirlemiş, MENDEZ ve OLANO (1979) tarafından da benzer sonuçlar alınmıştır. 1959 yılında MEYERHOFER ve PETUELY tarafından yapılan bir çalışmada laktulozun kronik peklığe karşı olumlu etki gösterdiği bulunmuştur. Laktuloza ilişkin araştırma sonuçlarını değerlendiren BIRCHER ve ark., (1966) hepatik encephalopatı tedavisinde laktuloz kullanımının çarpıcı sonuçlar yarattığını belirlemiştir.

Bu çalışmalardan destek alan Japon firması Morinaga süt sanayi farmakolojik amaçlar için saflığı yüksek laktuloz şurubu üretmiş ve bu ürün 1992 yılında sağlığın idamesi ve enterik enfeksiyonlardan korunma amacıyla özel bir gıda maddesi olarak Japonya'da onaylanmıştır. Halen söz konusu firmada laktuloz ve/veya Bifidobakter içeren çeşitli ürünler hazırlanmaktadır.

LAKTULOZUN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ ve ÜRETİMİ

Laktuloz (4-O β-D-galaktosil)-D-fruktoz doğada bulunmayan sentetik bir disakkarittir. Sütün ısıl işleminde sırasında az miktarda oluşan ve son yıllarda bu işlemin göstergesi olarak kullanılan laktuloz, endüstriyel olarak alkali solüsyonlardan laktozun izomerizasyonu ile meydana gelmektedir (Şekil 1). (CASTRO ve ark. 1987, TAMURA ve ark. 1993).



Şekil 1. Laktuloz oluşumu

İşlem sırasında laktozun yapıtaşı olan glikoz fruktoza izomerize olmakta, ancak verim olarak ifade edilen laktozun laktuloza dönüşüm oranı %30'un altında gerçekleşmektedir. Oluşan laktuloz alüminat, borat veya borat formundaki anyon değiştirici reçine ile muamele edilerek verim artırılabilir. Daha sonra birkaç saflaştırma aşamasından geçirilen laktuloz kristalizasyon ve kurutma yöntemlerinin zorluğu nedeniyle ticari olarak şurup formunda üretilip, pazarlanmaktadır. (HARJU, 1993; TAMURA ve ark. 1993).

Yaklaşık 65 yıllık bir geçmişi olan anhidrat formundaki laktulozun (C₁₂H₂₂O₁₁) son yıllarda yeni bir kristal formu bulunmuştur: Laktuloz trihidrat. (C₁₂H₂₂O₁₁ · 3H₂O) Anhidrat formun laktulozun oranı %100 iken, trihidrat formunda %86.4 laktuloz, %13.6 su bulunur. Anhidrat formun erime noktası 169°C, trihidrat formun ise 68°C'dir. 30°C ve %8' nisbi nem şartlarında trihidrat form stabilite gösterirken, diğeri nem çeker. Ancak normal şartlarda anhidrat formun erirliği daha yüksektir. (ADACHI ve PATTON, 1961; TAMURA ve ark. 1993).

LAKTULOZUN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Ağız yoluyla alınan şekerler sindirilerek ince bağırsaklarda absorbe olan monosakkaritlerine parçalanır. Laktoz ve türevleri de ince bağırsak mukozası tarafından üretilen laktaz veya β-galaktosidaz tarafından hidrolize edilirken, laktuloz herhangi bir değişime uğramamaktadır. Diğer bir deyişle mukoza enzimleri laktoz için spesifiktir. HARJU (1991) tarafından yapılan bir çalışmada insan, buzağı ve domuz mukoza β-galaktosidazlarının laktoz ve laktulozu hidrolize etme düzeyleri tespit edilmiş ve laktulozun hemen hemen hiç hidroliz olmadığı bulunmuştur.

Bu durumda enzimatik aktivitenin eksikliğinden dolayı sindirilmeyen laktuloz kalın bağırsaklara geçerek, öncelikle *Bifidobacterium* ve diğer bazı bağırsak bakterileri tarafından kullanılır. Özellikle *Bifidobacterium*'ların tüm suşları tarafından kullanılması nedeniyle laktuloza bifidus faktörü adı verilmiştir. (TAMURA ve ark. 1993). *İn vitro* koşullarda yapılan bir çalışmada laktulozun *E. coli* ve bazı *Clostridium* suşları tarafından da hidrolize edildiği belirlenmiştir (KİYOSOWA ve ark. 1981). Ancak bu mikroorganizmaların gelişimi *Bifidobacterium*'lar tarafından üretilen asitlerle inhibe olmaktadır. Ayrıca birçok klinikin vivo çalışmada laktuloz uygulamasıyla *Bifidobacterium*'ların dominant hale geçtiği bağırsak florasının sağlandığı bulunmuştur.

Örneğin TERADA ve ark., (1992) tarafından yapılan bir çalışmada 8 yetişkin bireyin fekal florası üzerinde laktulozun etkisi incelenmiş, deneme başlamadan önce bifidobakterium oranı %8.3 iken, laktuloz uygulamasından bir hafta sonra %47.4'e yükselmiştir.

Bifidobakteriumlar tarafından üretilen organik asitler bağırsak florasındaki pütrefaktif bakterilerin gelişmesini inhibe etmektedir. Bu durumda pütrefaktif bakteriler tarafından üretilen metabolitlerin düzeyi de düşmektedir. TERADA ve ark., (1992) laktuloz uygulamasının feçesdeki amonyak, skatol, indol, fenol gibi pütrefaktif bakteri ürünlerinin azalmasına neden olduğunu belirlemişlerdir. Bu durum karaciğere bağlı beyin hastalığının tedavisi için önem taşımaktadır.

Diğer yandan *Bifidobacterium* tarafından kullanılan laktuloz organik asitlere (laktik ve asetik asitler) metabolize olarak bağırsak pH'sını düşürmekte ve uçucu yağ asitleri oluşumunu artırmaktadır. Sonuçta ozmotik basınç yükselerek laksatif etki oluşmaktadır. BOWN ve ark., (1974) yaptıkları çalışmada bunu kanıtlamış ve kronik pekkik tedavisinde laktulozun olumlu sonuçlar vereceğini belirlemişlerdir.

Yeni doğan bir bebeğin bağırsak florasında dominant konumda olan *Bifidobacterium*'ların zaman içinde azaldığı, özellikle yaşlılıkta zararlı bakterilerin artarak *Bifidobacterium* oranının düştüğü bilinmektedir.

Laktuloz ile gelişmesi teşvik edilen Bifidobakteriler istenmeyen bakterilerin çoğalmasını engellemenin yanı sıra bazı vitaminleri üretmekte, sindirimi hızlandırmakta, bağışıklık sistemini aktive etmekte ve antikolesteremik ve antikanserojenik etki gibi terapötik faydalar görülmektedir (RASIC ve KURMANN, 1978).

LAKTULOZUN GIDA ve FARMAKOLOJİ ENDÜSTRİSİNDE KULLANIMI

Gıda endüstrisinde laktuloz kullanımının en önemli uygulaması bebek mamalarındadır. Mama formüllerinin anne sütüne benzetilmesi bu yöndeki araştırmaların esas temasını oluşturmaktadır. BRAUN (1965) bebek beslenmesinde laktulozun rolünü araştırmış ve süte ilave edilen %2 oranındaki laktulozun fekal Bifidobakterium düzeyini önemli ölçüde artırdığını belirlemiştir. Bifidobakteriler bağırsak enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki göstermekte ve bu etki bağırsak pH'sının düşmesi, lizozim aktivitesinin yükselmesi ve laktulozun varlığıyla güçlenmektedir. Ayrıca çeşitli gıda maddelerine bifidus faktörü veya bağırsak flora dengesini koruyucu bir ingrediyan olarak laktuloz eklenmektedir (TAMURA ve ark. 1993).

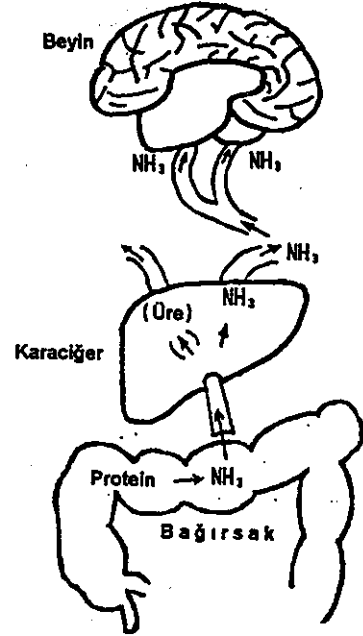
Farmakolojik alanda ise laktulozun, karaciğerden kaynaklanan ve kan dolaşımıyla meydana gelen beyin hastalığının tedavisinde olumlu rol oynadığı tespit edilmiştir (BIRCHER ve ark. 1966; ELKINGTON ve ark. 1969). Bu hastalık, merkezi sinir sisteminin metabolik rahatsızlığı olup, hafif akli dengesizlikten bilinci tamamen kaybolmasına kadar değişebilen psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla kendini göstermektedir (Şekil 2) (TAMURA ve ark. 1993).

Söz konusu hastalık; bağırsaklardaki pütrefaktif bakteriler tarafından meydana getirilen amonyakın karaciğerde detoksifiye olmayıp beyne ulaşması ve burada nötrotoksin olarak etki göstermesiyle meydana gelir.

Laktuloz, kandaki amonyak düzeyini indirekt olarak düşürmektedir. Bir başka deyişle laktuloz bağırsaklardaki aktiviteyi düzenlemekte, Bifidobakterium gelişmesini teşvik etmekte, amonyak üretimini engellemekte ve bağırsaklardaki amonyak absorpsiyonunu düşürmektedir.

Ayrıca kronik pekkik tedavisinde laktulozun meydana getirdiği laksatif etkinin iyileştirici etki gösterdiği bulunmuştur (MEYERHOFER ve PETUELY, 1959; CASPAIRS ve ark. 1968).

Halen dünyada toplam laktuloz şurubu tüketimi yılda yaklaşık 20.000 tondur. Farmakolojik amaçlara hizmet eden laktuloz ürünleri esas olarak kanda yüksek amonyak düzeyine karşı tedavi edici olarak tüketilmektedir (TAMURA ve ark. 1993).



Şekil 2. Dolaşım ile ilgili beyin hastalığının oluşum mekanizması

KAYNAKLAR

- ADACHI, S., PATTON, S. 1961. Presence and significance of lactulose in milk products; a review. *J. Dairy Sci.* 44: 1375-1393.
- BIRCHER, J., MÜLLER, J., GUGGENHEIM, P., HAENMERLI, V.P. 1966. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1: 890-893.
- BOWN, R.L., GIBSON, J.A., SLADEN, G.E., HICKS, B., DAWSON, A.M. 1974. Effects of lactulose and other laxatives on ileal and colonic pH as measured by a radiotelemetry device. *Gut* 15: 999-1004
- BRAUN, O.H. 1965. Faecal excretion of lysozymes in relation to the intestinal flora composition in infants. *Ernährungsforschung* 10: 130-142.
- CASPAIRS, A.W., BRAADBAART, S., BERGH-BOHLKEN, G.E., MIMICA, M. 1968. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 9: 84-86.
- CASTRO, M., CALVO, M.M., OLANO, A. 1987. Chromatographic determination of lactulose. *Chromatographia* 23(2) 132-136.
- ELKINGTON, S.G., FLOCH, M.H., CONN, H.O. 1969. Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind clinical trial. *New Engl. J. Med* 281(8) 408-412.

- HARJU, M. 1991. Lactose, its derivatives and their hydrolysis. Finnish Journal of Dairy Sci. 49 (1) 1-47
- HARJU, M., 1993. Production and properties of lactulose, lactitol and lactobionic acid. Bulletin of the IDF. No: 289, 27-30.
- KIYOSOWA, I., TAKASE, M., YAMAUCHI, K., ONO, J., YAESHIMA, T., OKONOGI, S. 1986. Lactulose and intestinal microflora in infant nutrition. Bifidobacteria Microflora 5 (1): 27-35
- MENDEZ, A., OLANO, A. 1979. Lactulose. A review of some chemical properties and application in infant nutrition and medicine. Dairy Sci. Abstr. 41: 531-535
- MEYERHOFER, F., PETUELY, F. 1959. Wien. Klin Wochenschr. 71: 865.
- MONTGOMERY, E.M., HUDSON, C.S. 1930. Relations between rotatory power and structure in the sugar group. XXVII. Synthesis of a new disaccharide ketose (lactulose) from lactose. J. Am. Chem. Soc. 52: 2101
- PETUELY, F. 1957. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfaktor) 2. Kinderheilkd. 79: 174-179
- RASIC, J. Lj.; KURMANN, J.A. 1978. Yogurt. Scientific Grounds, Technology, Manufacturing and Preparations, Technical Dairy Publishing House, Denmark.
- TAMURA, V., MIZOTA, T., SHIHAMURA, S., TOMITA, M. 1993. Lactulose and its application to the food and pharmaceutical industries. Bulletin of the IDF. No: 289, 43-53.
- TERADA, A., HARA, H., KATAOKA, M., MITSUOKA, T. 1992. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora. Microb. Ecol. Health Dis. 5: 43-50

TÜREKS

MÜHENDİSLİK VE DANIŞMANLIK

Kurumumuz 25 Yıllık Tecrübesi ile aşağıdaki konularda hizmet vermektedir. Firmamız, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda, Makine, Ekonomi ve Süt Teknolojisi Bölümünden Mezun Yönetim Kadrosundan ve tüm mühendislik dalında hizmet verebilecek teknik kadrodan oluşmaktadır.

Müşteri istekleri ya da etkili bir yönetim için uygulayabileceğiniz sistemler için, EĞİTİM, DANIŞMANLIK ve BELGELENDİRME hizmeti vermekteyiz.

- ▼ ISO-9000 Kalite Yönetim Sistemi
- ▼ HACCP (Kritik Kontrol Noktalarında Tehlike Analizi) Gıda Emniyeti Sistemi
- ▼ ISO-14000 Çevre Yönetim Sistemi
- ▼ AQAP 110-120 Nato Kalite Güvence Sistemi (Milli Savunma Bakanlığından)
- ▼ CE Markası Avrupa Normlarına Uygunluk Belgesi
- ▼ TSE Belgesi, İş Yeri Yeterlilik Ya da Ürün Yeterlilik Belgesi, (Türk Standartları Enstitüsü)
- ▼ Yatırım Teşvik Belgesi Alınması
- ▼ Fizibilite Hazırlama ve Teknoloji Seçimi

İşletmelerin yaşamaları için zorunlu hale getirilen resmi belgeler ve izinlerin dosyalarının hazırlanması ve takibinin yapılması hizmeti vermekteyiz.

- ▼ Gıda Üretim İzni ve Gıda Sicili Hizmetleri (Tarım Bakanlığından Gıda, Ambalaj İşletmeleri İçin Zorunlu İzinlerdir.)
- ▼ Gayri Sıhhi Müesseseler İçin Çalışma İzni (Sağlık Bakanlığından Gıda, Ambalaj İşletmeleri İçin Zorunlu İzinlerdir.)
- ▼ ÇED (Çevresel Etki Değerlendirmesi) Raporu (Çevre Bakanlığınca Haziran 1997'den sonra Kurulan Gıda İşletmeleri İçin Zorunlu İzinlerdir)
- ▼ Marka Tescili ve Patent (Türk Patent Enstitüsünün Tüm Firmalar İçin Oluşturduğu Belge)
- ▼ Kapasite Raporu (Ticaret ve Sanayi Odası Üretici Firmalar İçin Oluşturduğu Belge)

ADRES: Gimat 3. Blok No: 29 Macunköy / ANKARA

Tel: (0312) 397 07 87 - (0312) 397 60 09 Fax: (0312) 397 00 58 E-mail: tureks@tr.net