

Hepatik Ensefalopatide Gamma Aminobutirik Asitin (GABA) Nöroinhibitör Etkisi

Dr.Gıyasettin BAYDAŞ*, Dr.Emir DÖNDER**, Dr.AbdulbakiTÜRKOĞLU*, Dr.Mesut AKSAKAL***

Fırat Üniversitesi *Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, **Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, ***Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD, ELAZIĞ

Hepatik ensefalopati (HE) akut veya kronik karaciğer yetmezliğinde görülen kompleks bir nöropsikiyatrik sendromdur. Hepatosellüler yetmezlikte birçok metabolik anormallikler ve portalvenöz dolaşımdan sistemik dolaşıma geçen maddeler ensefalopatinin gelişmesine neden olur (1). Normal durumlarda karaciğer, portal dolaşımdaki nörotoksik maddelerin özellikle de nöroaktif tabiattaki aminoasitlerin metabolize edilerek zararsız hale getirilmesinde en önemli göreve sahiptir. Ancak karaciğer yetmezliğinde bu tür toksik maddeler metabolize edilemediği için sistemik dolaşıma ve oradan da zamanla kan beyin bariyerini geçerek beyine ulaşabilirler. Bu toksik maddeler özellikle mental ve nöromusküler fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Ayrıca, bu sendromda santral sinir sisteminde nöronal inhibisyon da artmaktadır (2).

Bu yazıda hepatic ensefalopatinin patogeneğinde en etkin role sahip oldukları ileri sürülen gamma aminobutirik asitin (GABA) ve NH₃'ün HE'deki metabolizmalarını ve muhtemel etkilerini inceleyeceğiz.

Nörotransmitter Olarak GABA

Nörotransmitter maddeler fonksiyonel olarak iki ana başlık altında toplanırlar: İmpuls iletimini sağlayan maddelere eksitatör nörotransmitterler (asetil kolin, glutamik asit v.d.), impulsun iletimini durduran veya inhibe edenlere ise inhibitör nörotransmitterler denir.

Santral sinir sisteminde inhibitör olarak rol alan en önemli nörotransmitter maddeler GABA ve glisin'dir.

GABA dört karbonlu bir aminoasittir. Etkisini çoğunlukla korteks serebri, bazal gangliyonlar, serebellar purkinje hücrelerinde ve talamusta gösterir. Buna karşılık glisin'in etki alanı çok daha dar olmakla birlikte spinal motor nöronlarda yoğunlaşmaktadır (3-5).

Santral sinir sisteminde yüksek konsantrasyonda bulunan GABA, tüm nöronların %25-40'ında bulunur. GABA inhibitör nöronlarda sentezlenir ve aksun uçlarında yoğunlaşır, impulsun nöronu uyarmasıyla da sinaptik aralığa boşalır. Sinir hücresinden salınan GABA postsinaptik membranda bulunan kendisine özgü reseptörüyle (GABAA) birleşerek etkisini gösterir (3,4).

GABA'nın sinaptik olarak yerleşmiş bulunan en az iki bağlanma yeri vardır. Bunlar GABAA ve GABAB reseptörleridir. GABAA ve GABAB reseptörleri ilaçlara karşı özellikleri, yerleştikleri yerler ve fonksiyonları bakımından farklılıklar gösterirler. GABAB reseptörü, potasyum (K⁺) ve kalsiyum (Ca⁺⁺) kanallarına etkilidir. GABAA reseptörü aslında bir reseptör kompleksidir, farmakolojik ve biyokimyasal olarak üç ana bölgeden oluşmuştur: a) GABA reseptörü, b) benzodiazepin reseptörü ve c) barbiturat reseptörünü de içeren Klor (Cl⁻) kanalı (ionoforu) (6).

GABAA reseptörü Cl⁻ kanallarının açılıp kapanmasını düzenler. Bu reseptörün aktivasyonu nöronal membranın Cl⁻ iyonlarına karşı olan permeabilitesi artırır, bu artış Cl⁻ iyonoforlarının açılmasıyla olur. Bu GABAergik inhibitör nörotransmisyonun esas mekanizmasıdır (7,8). GABAB reseptörü aracılığıyla oluşan etki, K⁺ iyonlarının hücreden çıkışının artırılması ve Ca⁺⁺ iyonlarının girişinin azaltılması şeklinde gerçekleşir (8). Bu etki muhtemelen presinaptik inhibisyon şeklinde olmaktadır.

GABA, santral sinir sisteminde L-glutamik asitin dekarboksilasyonu sonucu sentezlenir (1-3). Bu reaksiyonda rol alan enzim glutamik asit dekarboksilaz (GAD)'dır. L-glutamik asit ise diğer bazı aminoasitlerden (alfa ketoglutarik asit, glutamin ve aspartat) geriye dönüşümlü olarak meydana gelir. GABA sentezini sağlayan GAD enziminin aktivitesinde pirodoksalfosfat (B6 vitamini) etkilidir.

Nöronal inhibisyon için sinaptik aralığa salınan GABA tekrar geri alınarak (reuptake) hücre sel inaktivasyona uğrar. GABA'nın geri alımı ortamdaki sodyum (Na⁺) iyonlarına bağımlıdır (9) ve bir taşıyıcıya bağlanarak aktif bir şekilde hücre içine alınır. Böylece inhibitör olan transmitter etkisi sona erer.

Geliş Tarihi: 31.1.1992

Kabul Tarihi: 2.2.1993

Yazışma Adresi: Dr.Gıyasettin BAYDAŞ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD, ELAZIĞ

GABA'nın Epilepsi ile Olan İlişkisi

GABA, santral sinir sisteminde bilinen en güçlü inhibitör ve antikonvülzan maddedir. Beyinde substansia nigranın pars retikülatasında epilepsi nöbetlerinin ilerlemesini engelleyen başlıca inhibitör nörotransmitter GABA'dır (10). Epileptik hastalarda GABA'nın hem serebrospinal sıvıda hem de beyin dokusunda azaldığı gözlenmiştir (10,11). Bazı antiepileptik ilaçlar beyin GABA miktarını artırarak antikonvülsif etki gösterirler.

Hiperamonyemi

Gastrointestinal kanal bakterileri, özellikle kolon bakterileri, protein ve intestinal lümenle diffüze olan üre gibi azotlu maddelerden sağlamak üzere en büyük amonyak kaynağını oluştururlar. Bununla beraber bakterilerden tamamen arındırılmış deney hayvanlarındaki çalışmalar (12,13) bakteriyel olmayan amonyak üretiminin de (intestinal lümen hücrelerinden proteolitik enzimlerce üretilen **NH₃**) önemli oranda olduğunu göstermiştir. Diğer amonyak kaynakları ise sindirim kanalında proteinlerin sindirimi ve dolaşımdaki glutamın'dır. Ayrıca karaciğer, kas, beyin, böbrekler ve eritrositler de amonyak üretim mekanizmasına sahiptirler.

Amonyak, üre ve glutamine dönüşerek detoksifiye olur. Üre oluşumu başlıca karaciğerde olur, fakat glutamin oluşumu özellikle beyin ve böbrekler başta olmak üzere birçok organda meydana gelir. Amonyak serbestçe hücrelere girer. Arteriyel kan amonyağının %47'si çoğunlukla diffüzyon şeklinde olmak üzere beyine geçer (14). Beyin dokusu birçok maddelere karşı olduğu gibi amonyağın artan konsantrasyonuna karşı da oldukça duyarlıdır. Bu nedenle beyinde amonyağa karşı oluşmuş bir tampon sistemi vardır. Beyin amonyağı etkili bir şekilde astrositlerde glutamat-glutamin siklusu tarafından regüle edilir (15). **NH₃** glutamat ile birleşerek glutamine dönüşür. Bu reaksiyon glutamin sentetaz tarafından katalize edilir. Glutamin daha sonra kan-beyin bariyeri boyunca dışarı atılmak suretiyle beyinden temizlenebilir.

Klasik anlamda hepatik ensefalopatinin nörotoksik maddelerin santral sinir sistemi üzerindeki zararlı etkilerinden ileri geldiği bilinmektedir. Ancak bugüne kadar herhangi bir toksik maddenin hepatik ensefalopatinin patogeneğinde yalnız başına rol oynadığını söyleyebilmek mümkün olmamıştır. Fakat bazı araştırmacılar (16-20) NF₃'ün beyin üzerindeki toksik etkisinden dolayı ensefalopatiye neden olabileceğini ileri sürmektedirler. Karaciğer yetmezliğinde amonyak yeterince üreye dönüştürülemediği ve porto-sistemik santiardan kan **1NH₃** konsantrasyonu artar. Amonyak kan beyin bariyerini kolayca geçerek beyin **NH₃** miktarını artırır. Bu astrositlerde metabolize edilerek glutamine çevrilir. Normalde amonyağın glutamine dönüşüm oranı son derece hızlıdır ($t_{1/2} < 3$ s), fakat akut veya kronik hiperamonyemide bu dönüşüm hızı çok yavaşlamaktadır ($t_{1/2} < 10$ s) (21). Amonyak konsantrasyonunun aşırı yükselmesi

glutamin tampon sistemini yetersiz bırakır. Bu duruma ya astrositlerdeki amonyak konsantrasyonunun artması ya da glutamin sentetaz aktivitesinin azalması veya her ikisi beraber neden olmaktadır (22). Ayrıca, ATP'nin ve glutamik asitin azalması da glutamin sentetaz aktivitesini düşürebilir.

Artan amonyak konsantrasyonunun hepatik ensefalopatinin semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu uzun zamandan beri ileri sürülmektedir (23). Amonyak ve metabolitlerinin hepatik ensefalopatiye beyin omurilik sıvısında ve plazmada koma derecesiyle orantılı bulunmaları bu kanıya neden olmuştur (24,25).

Beyinde, normal nöronal aktivite için gerekli olan transmembran iyon gradiyentinin sürdürülmesine yardımcı olan bol miktarda enzim sistemi vardır. Bu enzim sistemini etkileyen herhangi bir etken membran repolarizasyonunu değiştirerek kan beyin bariyerinin fonksiyonel bütünlüğünü bozacağı gibi komaya da neden olur. Amonyak K⁺ iyonlarıyla kompetisyona girerek nöronal Na⁺, K⁺-ATPaz aktivitesini inhibe eder (14). Yüksek konsantrasyondaki amonyum iyonları kısmen Intraseküler Na⁺ yerine geçerek dışı doğru klor pompasını bloke eder. Halbuki bu pompa, repolarizasyon için gerekli olan transmembran klorid gradiyentinin sağlanmasında son derece önemlidir (26).

İlginç olan bir nokta da, beyin dokusunda aşırı amonyak konsantrasyonu eksitabl membranlarda inhibitör posteksitatuvar potansiyeli, muhtemelen azaltarak konvülziyonlara neden olmasıdır (19). Tavşanlarda **NH₄Cl** infüzyonunun yapılmasından sonra (17) akut karaciğer yetmezliğinde görülen elektrofizyolojik bozukluklar gözlenmiştir. Aşırı amonyak kan beyin bariyerinin normal özelliklerini, astrositlerin morfolojisini, beyin elektrofizyolojik özelliklerini ve aminoasit kompozisyonunu da bozmaktadır. Hayvanlarda akut hepatik ensefalopatiye bazı anormal EEG bulgularının hiperamonyemiden ileri geldiği sanılmaktadır (17).

Amonyakın HE'nin patogeneğinde primer etken olduğu ileri sürülmesine karşılık, deney hayvanlarına amonyak infüzyonu yaparak oluşturulan hepatik komada ne merkezi sinir sistemindeki değişiklikler ne de nöromusküler fonksiyondaki dejenerasyonlar komayla ilgili bulunamamıştır (27-29). Bu nedenle hiperamonyeminin, nöronal metabolizma üzerinde direkt etkiden ziyade nörotransmitter metabolizmasını değiştiren beyin nötral aminoasit konsantrasyonunu artırarak HE'ye neden olması daha olasıdır (29).

GABA-NH₃ İlişkisi

Amonyak bir taraftan alfa ketoglutarik asitle birleşerek glutamat oluştururken diğer taraftan glutamatla birleşerek glutamin meydana getirir (16). Karaciğer yetmezliğinde aminoasit dengesi bozulur (12,16,30,31) ve özellikle glutamin ensefalopatinin derinliği ile párele bir şekilde artar. Yüksek konsantrasyondaki amonyağın da Na⁺, K⁺-ATPaz aktivitesini

bozduğu bilinmektedir (18,32). Şu halde amonyağın GA-BA reuptake'ini bozması muhtemel olup GABA konsantrasyonunu arttırması olasıdır.

Glutamin sentetaz enzim inhibitörü olan methionin sulfoximin ya da lityum verilmesinden sonra (9,33) veya hiperamonyemide astrositlerde glutamine dönüşmesi gereken NH₃'ün bir kısmı glutamin sentetazın yetersizliğinden dolayı kana geri döner, ya da nöronlara geçerek glutamata dönüşür. Nöronal glutamat ise GA-BA sentezinde kullanılır.

Normal durumlarda glutamin sentetaz enzimi, endojen olarak oluşan amonyağın glutamine dönüşümü üzerine tam etkilidir (33). Fakat sistemik olarak amonyak konsantrasyonunun artmasında (akut veya kronik olarak) serebral glutamin sentetaz enzimi amonyak metabolizması üzerine tamamen etkili olamamakta (34), hatta glutamin sentetaz aşırı amonyaktan dolayı inhibe olmakta ve böylece amonyak konsantrasyonu daha da artarak kısmen yukarıda bahsedilen metabolik yolu izlemektedir. Serebral amonyak metabolizmasının iki metabolik (veya anatomik) bölgede gerçekleştiği uzun zamandan beri bilinmektedir (33). Bu bölgelerden biri "small pool" olarak nitelendirilen sinir hücresi çevresindeki astrositler ve diğer hücreyel yapılarla bunların uzantılarıdır. Amonyak bu bölümlere serbest gaz halinde diffüzyonla girer. Bu kompartmanda yoğunlaşan glutamin sentetaz serebral amonyağın büyük bir kısmını burada glutamatla birleştirerek glutamine dönüştürür. Yapılan araştırmalarda (33-36) amonyağın detoksifikasyonu sırasında astrosit ve diğer nöronal olmayan hücrelere giren kısmının yaklaşık %96'sı bu yolu izler. "Large pool" olarak adlandırılan diğer kompartman ise nöron ve uzantılarından oluşmaktadır. Astrositik yapılar serebral kan dolaşımıyla nöronlar arasında metabolik bir bariyer oluştururlar. Bu nedenle beyine geçen amonyağın büyük bir kısmı bu metabolik bariyerde tutulur. Çok az bir kısmı ise nöronlara geçerek alfa ketoglutarik asit-glutamat ya da glutamat-GABA metabolik yolunu izler. Ancak hiperamonyemik şartlarda amonyağın büyük bir kısmı nöronlara geçeceği için burada alfa ketoglutarik asitle birleşerek glutamata dönüşür. Çünkü nöronlardaki glutamin sentetaz enzim aktivitesi çok düşüktür.

Hiperamonyemide beyin enerji dengesi bozulur ve ATP sentezi azalır (35-38). Diğer taraftan glutamin sentezinin artması da serebral ATP miktarını azaltır. GABA reuptake'i ATP enerjisi kullanarak aktif transportla gerçekleştiğine göre, hiperamonyemide ATP'nin azalması hem glutamat ve GABA'nın reuptake'ini azaltır hem de glutamin sentetazın aktivasyonunun azalmasına neden olur.

GABA'nın Hepatik Ensefalopatinin Patogenezindeki Rolü

Hepatik ensefalopati ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda bulunan ve anormal mental du-

rumlarla karakterize olan klinik bir sendromdur. Bu sendromda santral sinir sisteminde karakteristik fakat spesifik olmayan histolojik lezyonlar bulunur. Klinik görünümüler açık bir mental değişimden koma durumuna kadar değişir (2,8,16,17).

Hepatik yetmezlikte ensefalopatinin gelişmesi karaciğer tarafından metabolize edilemeyen ve ekstraselüler sıvıda biriken toksik maddelerin etkisinden ileri gelir. Karaciğer yetmezliğinde ensefalopatinin patogenezinde rol oynayan nörotoksik maddeler çeşitli olmakla birlikte, esas etkili maddenin amonyak olduğunu bildirenlerin yanında son zamanlarda dikkatleri GABA üzerinde yoğunlaştıranlar da artmıştır (6,7,39-40). Esas etken ne olursa olsun, hepatik ensefalopatide üç esas patojenetik mekanizma bildirilmiştir (18):

- a. Beyin enerji metabolizmasının bozulması
- b. Toksik maddelerin nöronal membran üzerindeki direkt etkisi
- c. Nörotransmitter dengenin bozulması

Beyin dışında GABA'nın en büyük kaynağı barsak bakterileridir. Vena porta kanındaki GABA konsantrasyonu arterlerdekinin yaklaşık iki katıdır (40).

Sindirim kanalındaki bakterilerin ürettiği GABA, portal dolaşım ile karaciğere gelir ve burada metabolize edilir. Hepatosellüler yetmezlikte GABA karaciğer tarafından temizlenemediği için plazma GABA konsantrasyonu artır (2,8).

Normal durumlarda kan beyin bariyerinin GABA'ya olan geçirgenliği minimum düzeydedir. Fakat hepatik yetmezlikte sistemik dolaşıma geçen toksik maddeler kan beyin bariyerinin permeabilitesini arttırarak GABA ve diğer maddelere karşı daha geçirgen hale getirirler (16,41-43). Kan beyin bariyerinin bu şekilde geçirgen olması muhtemelen kılcal damarları çevreleyen astrositlerin dejenerasyonundan (42) ve kılcal damar endotel yumundaki porların sayısının artmasından veya sıkı bağlantı yerlerinin bozulmasından ileri gelir (2,8).

GABA'nın hepatik ensefalopatinin patogenezinde en büyük rolü oynadığı kanısının oluşması aşağıda bildirilen muhtemel etkilerden dolayıdır (2,8,39,40):

1. Karaciğer yetmezliğinde barsak bakterilerinin ürettiği GABA, permeabl olmuş kan beyin bariyerini geçerek postsinaptik membranda bulunan kendi reseptörlerine bağlanır ve muhtemelen beyin GABAergik nöronal inhibisyona karşı hassasiyetini arttırır.
2. Barsaklarda oluşan GABA hepatik ensefalopatinin sinirsel inhibisyonunu sağlar.
3. Hepatik ensefalopatide, postsinaptik nöronal membranda GABA bağlayan yerlerin sayısında artışlar görülür.
4. Beyin GABA miktarında muhtemel artışlar olabilir.

Nöronlardaki veziküllerde bulunanın dışında beyin omurilik sıvısı ve kanda da bir miktar GABA bulunmak-

tadır. Normal durumlarda kan dolaşımındaki GABA, kan-beyin bariyerini aşamadığı için, santral sinir sistemindeki kendi reseptörlerini etkileyemez. Ancak BOS'taki GABA'nın postsinaptik membranda bulunan kendi reseptörünü etkileyerek hiperpolarizasyon ve dolayısıyla inhibisyon yapması olasıdır. Santral sinir sisteminin GABAergik aktivitesi tamamen sinaptik veziküllerde bulunan GABA'ya aittir. Ancak sistemik dolaşımdaki GABA'nın herhangi bir nedenden dolayı kan beyin bariyerini aşması, veya BOS'taki GABA miktarının artması GABAergik tonusta artışa neden olur. GABA'nın nöroinhibitör potansiyelinin iyontoforetik çalışmaları (44), karaciğer yetmezliğinde küçük bir miktar plazma GABA'sının postsinaptik nöral membrana geçerek nöronal inhibisyonu anlamlı bir şekilde etkilediğini göstermiştir. Hatta bu miktarda GABA'nın beyin dokusunda tesbit edilemeyecek kadar az olduğu bildirilmiştir. Hepatik yetmezliğin son aşamalarında ensefalopatiye neden olan primer etkenin saptanmasına yönelik birçok çalışmada (39,40,45,46) serum ve serebrospinal GABA miktarlarının artmış olduğu bildirilmiştir. Bu artışın nedeni çoğunlukla barsak florası tarafından sentezlenen GABA'nın dolaşım sistemine ve oradan permeabl olan kan beyin bariyerini geçerek BOS'a ulaşması olarak yorumlanmıştır.

Karaciğer yetmezliğinde beyin GABA konsantrasyonunun GABAergik tonusuyla beraber artabilmesine karşılık (31,47,48) GABA katabolizmasının hızlanması gibi bazı kompensatuvar mekanizmaların GABA'nın beyin dokusunda daha fazla birikmesini engelleyebilir (8).

Barsak bakterilerince üretilen GABA'nın HE'de inhibisyon yapabileceği düşüncesine (40) ilaveten beyin GABA miktarındaki az bir artışın bu etkiyi daha güçlü bir şekilde gerçekleştirmesi beklenebilir. Unutulmamalıdır ki, beyin GABA konsantrasyonu BOS'takinin yaklaşık 10 bin katı kadardır (49).

Hepatik ensefalopatinin geliştiği sirozlu hastaların plazma GABA miktarı, ensefalopatik olmayanlarından çok daha yüksek bulunmuştur (45). Ayrıca hem GABA reseptörlerinin dansitesi artmakta (50) hem de GABA ya karşı affiniteleri artmaktadır (40,41), böylece GABAergik inhibitör tonusu artmaktadır.

Bu sendromda, santral sinir sisteminin bicucullin (51) ve merkaptopropionik asit (52) gibi bazı ilaçlara karşı direncinin arttığı bulunmuş. Bu maddeler GABAergik tonusu azaltarak konvülsiyonlara neden olurlar. Bu ilaçların GABAergik tonusu azaltma mekanizmaları farklıdır. Bicucullin, GABA reseptörü antagonistisi olmasına karşılık (53) merkaptopropionik asit glutamat dekarboksilazı inhibe ederek GABA sentezini azaltır (54). Ayrıca model hepatik ensefalopatik beyinden alınan nöronların muscimol gibi GABA reseptör agonistlerine aşırı duyarlı olduğu, buna karşın alfa adrenerejik reseptör agonistlerine duyarlı olmadığı gösterilmiştir (55).

Karaciğer yetmezliği oluşturulan tavşanlarda, artan GABAergik tonusunun HE'nin davranışsal ve elektrofizyolojik bulgularının oluşmasına neden olduğunu gösteren bir çok delil bulunmuştur (51,52,56). Deney hayvanlarında HE oluşturulduktan sonra intravenöz olarak flumazenil verilmesi HE'nin elektrofizyolojik ve davranışsal bozukluklarını tekrar düzeltebilir (57). Flumazenil, GABA ile aynı reseptör kompleksine etki eden benzo-diazepine antagonistidir.

Portokaval anastomozla oluşturulan HE'de epilepsi eşiğinin ensefalopatinin derecesiyle orantılı olması (58) bu sendromun eksitasyona karşı dirençli olduğunu göstermektedir. Bu sonuç amonyum solüsyonunun intravenöz infüzyonuyla oluşturulan akut hiperamonyemik deney hayvanlarından elde edilen bulgularla desteklenmiştir (59). Sonuç olarak, akut veya kronik hiperamonyemide GABA metabolizması ve GABAergik inhibisyon mekanizması aşağıdaki şekillerde etkilenebilir:

1. Yüksek konsantrasyondaki **NH₃** glutamin'e dönüşerek sistemik dolaşıma geçer. Buna karşılık bazı aminoasitler kan beyin bariyerini geçerek (kotransport) santral sinir sisteminin nörotransmitter dengesini bozarlar.
2. Beyin dokusunda **NH₃** miktarının aşırı artması glutamine dönüşüm kapasitesini aşacağından amonyumun bir kısmı nöronlara geçerek glutamik asit oluşturur, bu ise GABA sentezi için temel kaynaktır.
3. Artan amonyak, beyinde iyon (Na⁺, K⁺, Cl⁻) dengesini bozarak GABA reuptake'ini azaltır.
4. Beyin amonyak konsantrasyonunun artması sonucu serebral enerji dengesi bozulur ve GABA'nın geri alımı yavaşlar.
5. Karaciğerin metabolize edemediği bakteriyel GABA permeabl olmuş kan beyin bariyerini geçerek kendi reseptörlerini uyarabilir.
6. GABA reseptör dansitesi artabilir ve GABA'ya karşı hassasiyetleri de artabilir.

Yukarıda sıralanan sonuçlara göre, akut (amonyak veya üreaz injeksiyonu) veya kronik (portakaval anastomoz ile) olarak oluşan hiperamonyemide, GABA'nın nöroinhibitör potansiyeli artmakta ve bu da ensefalopatinin muhtemelen primer etkeni olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. Sherlock S, ed. Boston: Blackwell Scientific, 1985: 91-107.
2. Jones EA, Gammal SH, Martin P. Quarterly J Med 1988; 69(259):851-67.
3. Berne RM, Levy MN. Physiology, 1988, second edition. The CV Mosby Company, Washington.
4. Ganong WF. Review of medical physiology, 1989, fourth edition. Prentice-Hall International Inc. U.S.A.
5. Noyan A. Fizyoloji Ders Kitabı, 6. baskı, 1988: 233-7.

6. Skolnick P, Paul SM. *Int Rev Neurobiol* 1982; 23:103-40.
7. Jones EA, Skolnick P, Gammal SH, et al. *Annals of Internal Med* 1989; 110:532-46.
8. Basile AS, Gammal SH. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11(5):401-22.
9. Marcus SA, Nadigar HA, Chandrakala MU, et al. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(3):365-9.
10. Pitkanen A, Matilainen R, Halonen T, et al. *J Neural Transmission* 1989; 76:221-30.
11. Van Gelder NM, Sherwin AL, Rasmussen T. *Brain Res* 1972; 40:385-93.
12. Schalm SW, Van Der Mey T. *Gastroenterol* 1979; 77:231-4.
13. Weber FL, Veach GL. *The Gastroenterol* 1979; 77:235-40.
14. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE. *J Clin Invest* 1979; 63:449-60.
15. Yamamoto H, Konno H, et al. *J Neurochem* 1987; 49:603-9.
16. Fraser CL, Arief AL. *N Engl J Med* 1985; 313(14):865-73.
17. Fick TE, Schalm SW, Vlieger M. *J Surgical Res* 1989; 46(3):221-5.
18. Crossley IR, Wardle EN, Williams A. *Clin Sci* 1983; 64:247-52.
19. Manninen ATA, Savolainen H. *Pharmacol Toxicol* 64(3):244-6.
20. Zievo L, Doizaki WM, Lyftog C. *J Lab Clin Med* 1984; 104:655-64.
21. Cooper AJL, Lai JCK. *Neurochem Pathol* 1987; 6:67-95.
22. Cooper AJL, Mora SN, Cruz NF, Gelberd AS. *J Neurochem* 1985; 44(6):1716-23.
23. Schenker S, Breen KJ, Hoyumpa AM Jr. *Gastroenterology* 1974; 66:121-51.
24. Caesar J. *Clinical Science* 1962; 22:33-41.
25. Hourani BT, Hamlin EM, Reynolds TB. *Archives of Internal Medicine* 1971; 127:1033-36.
26. Schenker AJ, McCandles DW, Brophy E. *J Clin Invest* 1967; 46:838-48.
27. Pappas SC, Ferenci P, Schafer DF, Jones EA. *Gastroenterol* 1984; 86:546-51.
28. Jones DB, Mullen KD, Rossle M, et al. *J Hepatol* 1987; 4:118-26.
29. James JH, Jeppson B, Ziparo Z, et al. *Lancet* 1979; 772-5.
30. Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A, et al. *American J Surgery* 1974; 127:40-7.
31. Bugge M, Bengstoon F, Nobin A, et al. *Res Exp Med* 1989; 189(2): 101-11.
32. Lux HD, Loracher C, Neher E. *Exp Brain Res* 1970; 11:431-9.
33. Cooper AJL, McDonald JM, Gelberd AS, et al. *J Biol Chem* 1979; 254(12):4982-92.
34. Cooper AJL, Gelberd AS. *Advances in ammonia metabolism and hepatic encephalopathy*, edited by, Soeters PB, et al. Elsevier Science Publishers B.V. 1988; 420-32.
35. Hindfelt B, Plum F, Duffy TE. *J Clin Invest* 1977; 59:386-94.
36. Cooper AJL, Lai JCK, Gelberd AS. *The Biochem Pathol of Astrocytes*, Alan, R. Liss, Inc 1988; 419-34.
37. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, et al. *Neurochem Pathol* 1987; 6(1-2):1-12.
38. Cooper AJL, Plum F. *Physiol Rev* 1987; 67:440-529.
39. Ferenci P, Schafer DF, Kleinberger G, et al. *Lancet* 1983; 11:811-4.
40. Schafer DF, Jones EA. *Lancet* 1982; 1:18-20.
41. Basset ML, Mullen KD, Scholz B, et al. *Gastroenterol* 1990; 98:747-57.
42. Traber PG, Canto MD, Ganger DR, et al. *Hepatology* 1987; 7(6):1272-77.
43. Hoowitz ME, Schafer DF, Molnar P, et al. *Gastroenterol* 1983; 84:1003-11.
44. Krnjevic K. *Physiol Rev* 1974; 54:418-540.
45. Minuk GY, Winder A, Burges ED, et al. *Hepato-Gastroenterol* 1985; 32:171-4.
46. Maddison JE, Dodd PA, Marrison M, et al. *Hepatology* 1987; 7:621-8.
47. Baydaş G. *Hyperamonyemi oluşturulan sıçanlarda beyin dokusundaki gamma aminobütirik asit (GABA) miktarı. Doktora Tezi*, 1991.
48. Baydaş G, Türkoğlu A, Karakılçak Z, et al. *Baskıda (DOĞA Türk Sağlık Bil. Der.)*.
49. Moroni F, Riggio O, Carla V, et al. *Hepatology* 1987; 7(4):816-20.
50. Schafer DF, Fowler JM, Munson PJ, et al. *J Lab Clin Med* 1983; 102(6):870-8.
51. Basset ML, Mullen KD, Skolnick P, Jones EA. *Gastroenterology* 1987; 93:1069-77.
52. Ferriera MR, Gammal SH, Jones EA. *Gastroenterology* 1988; 94, A516(abstr).
53. Olsen RW. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22:245-77.
54. Karison A, Fonnum F, Malthe-Sorensen D, et al. *Biochem Pharmacol* 1974; 23:3053-61.
55. Basile AS, Gammal SH, Mullen KD, et al. *J Neuroscience* 1988; 8:2414-21.
56. Gammal SH, Basile SA, Geller D, et al. *Hepatology* 1990; 11(3):371-8.
57. Jones EA, Basile AS, Mullen KD, et al. *PharmacTher* 1990; 45:331-43.
58. Türkoğlu A, Ankan M, Bulut S, Baydaş G, Songar A. *Integrative Psychiatry* 1991; 7(2):128-31.
59. Ankan M, Türkoğlu A, Bulut S, Baydaş G, Arştan N. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 1990; 8:1:47-51.