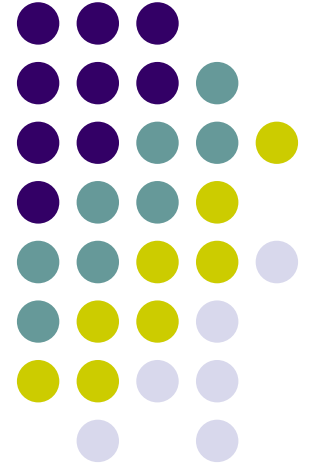
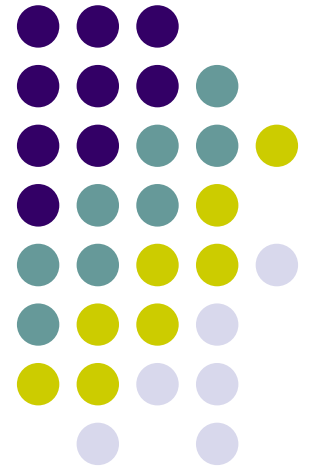
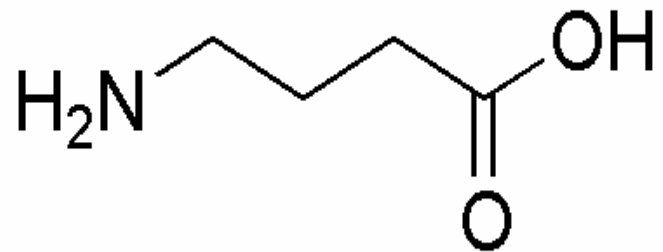


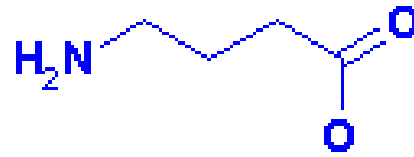
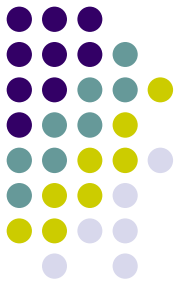
GABA

Dr. Ece Mine DEMİR
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
2006 Aydın



GABA

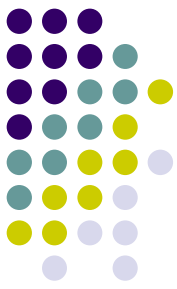




GABA

(gamma-amino butyric acid)

- **GABA** (γ-aminobutirat, 4-aminobutirat) ilk olarak 1883 yılında bulunmuştur.
- Santral sinir sistemindeki (SSS) kavşakların %20'sinde nörotransmitter olarak görev yapmaktadır.



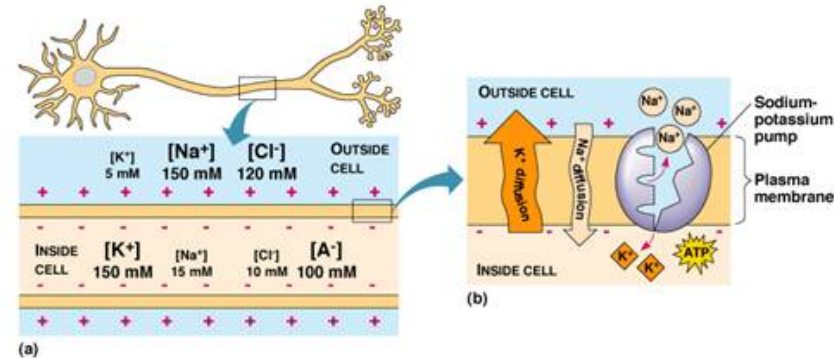
Nörotransmitterler

Eksitator nörotransmitterler

- Hücre içine Na^+ ve Ca^{2+} geçişini arttırarak hücrenin depolarizasyonuna neden olurlar

İnhibitör nörotransmitterler

- Hücre içine Cl^- geçişini arttırarak veya hücre dışına K^+ çıkışını arttırarak veya hücre membranındaki Na^+ ve Ca^{2+} kanallarını kapatıp hücre içine Na^+ ve Ca^{2+} girişini azaltarak hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olurlar



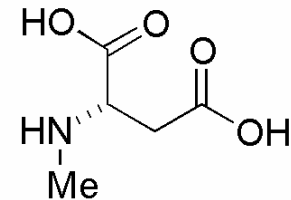
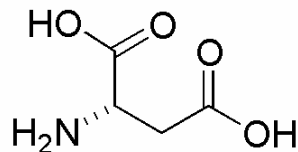
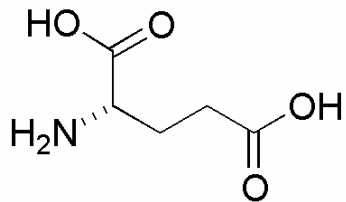
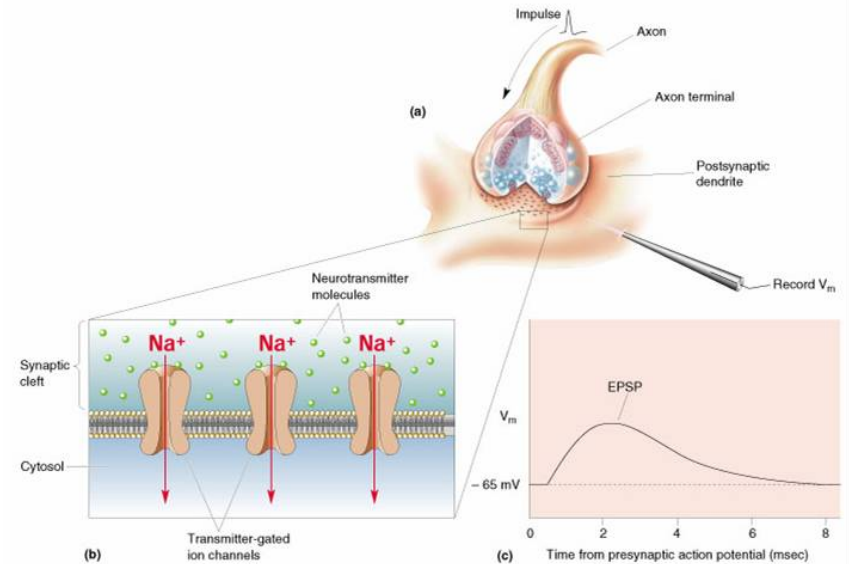
Eksitator nörotransmitterler

- Hücrenin depolarizasyonuna neden olurlar
- Asidik aminoasitlerdir

Glutamat

Aspartat

N-Metil aspartat





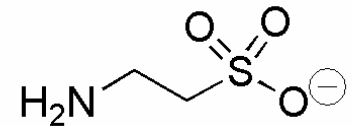
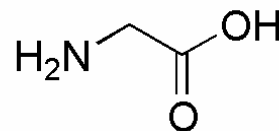
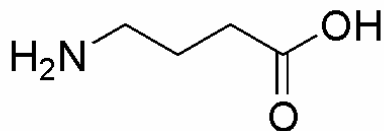
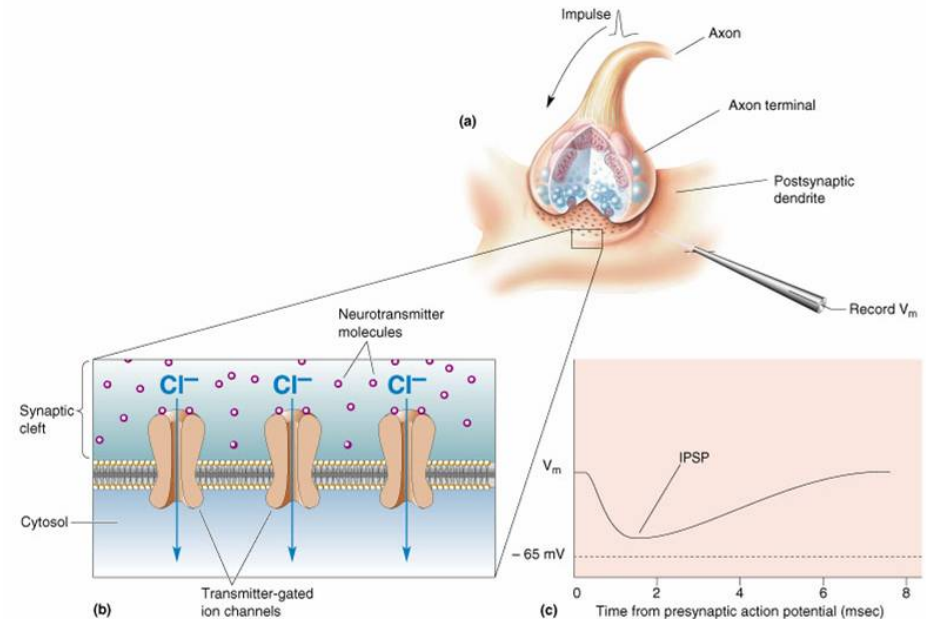
Inhibitör nörotransmitterler

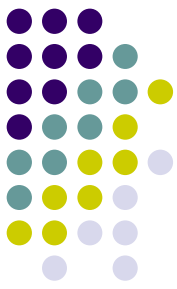
- Hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olurlar

Gaba

Glisin

Taurin



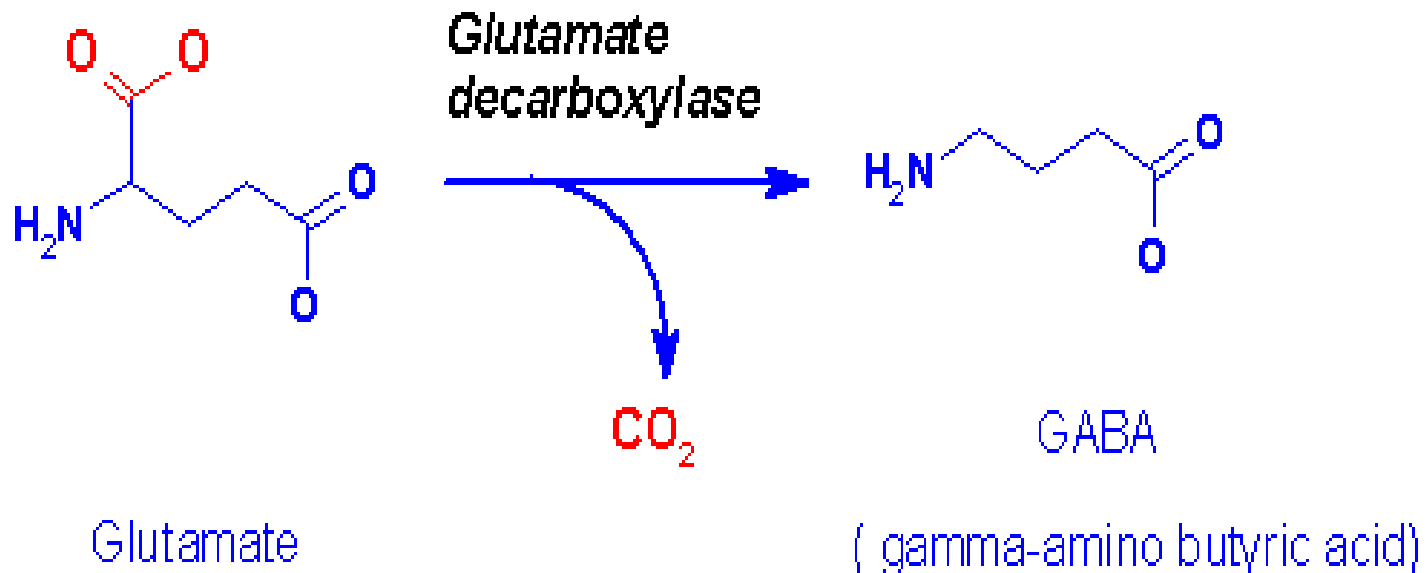


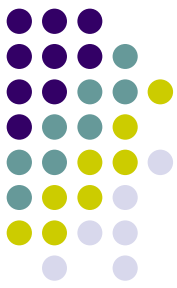
- **GABA** santral sinir sisteminde ve retinada en iyi bilinen presinaptik inhibitördür.
- Beyin metabolizması ve işleyişi için önemli bir nörotransmitterdir.





- GABA, glutamatin dekarboksilasyonu ile oluşur; beynin birçok bölümündeki sinir uçlarında immünohistokimyasal yöntemlerle varlığı gösterilen **glutamat dekarboksilaz** (GAD) enzimi tepkimeyi katalizler.
- Vücut sıvılarında γ -aminobütirat olarak bulunur.





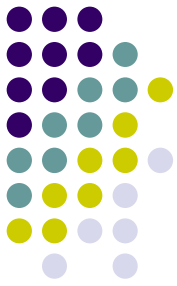
- **Glutamat dekarboksilaz (GAD) enzimi:**

Hücre gövdesinde sentezlenir ve aksonal transport ile terminale taşınır.

Bu enzim, akson terminallerinde glutamatın α -karboksil grubunu çıkarır ve sonuçta GABA oluşur.

Kofaktör olarak pridoksal fosfata ihtiyaç duyar.

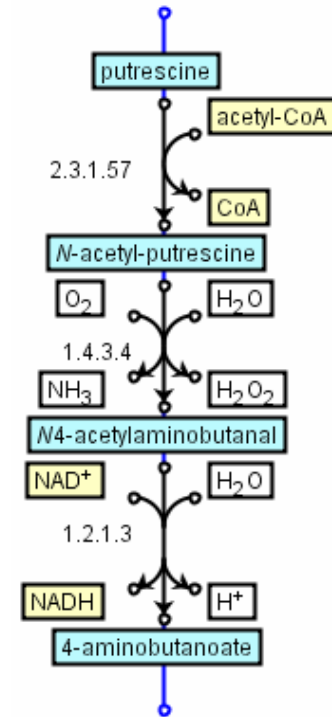
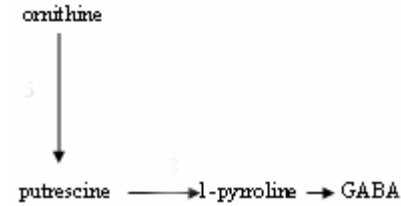
Vit B₆, manganez, taurin ve lizin GABA sentezini ve etkisini artırır.



- Ayrıca pütresin, iki ayrı yoldan γ -aminobütirat'a dönüşür.

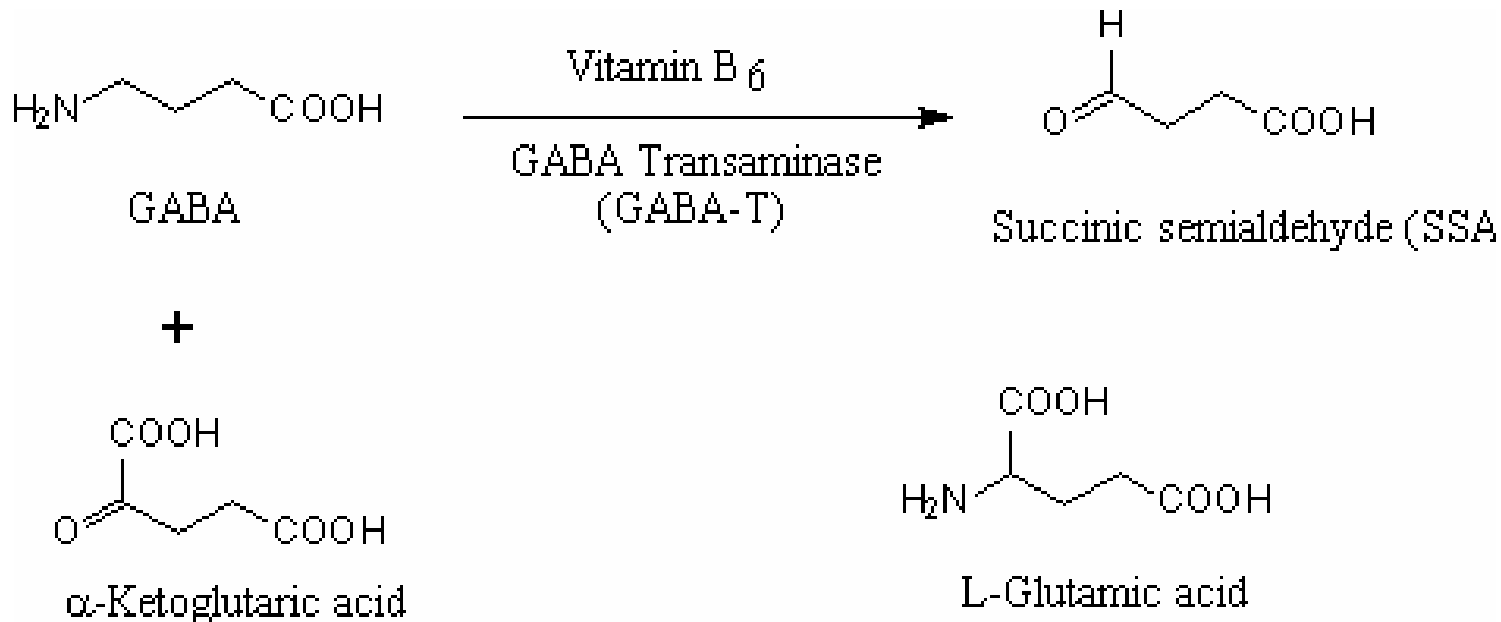
Bunlardan birtanesi diamin oksidaz'ın ilgili olduğu deaminasyon, diğeri ise N-asetile olmuş ara ürünleri kullanan reaksiyondur.

Bu yolun önemliliği farklı dokular arasında değişkendir. Örneğin: Ornitin embriyonik civciv retina dokusunda ve erişkin beyindeki sinir uçlarında γ -aminobütirat'a etkin bir şekilde dönüşür.



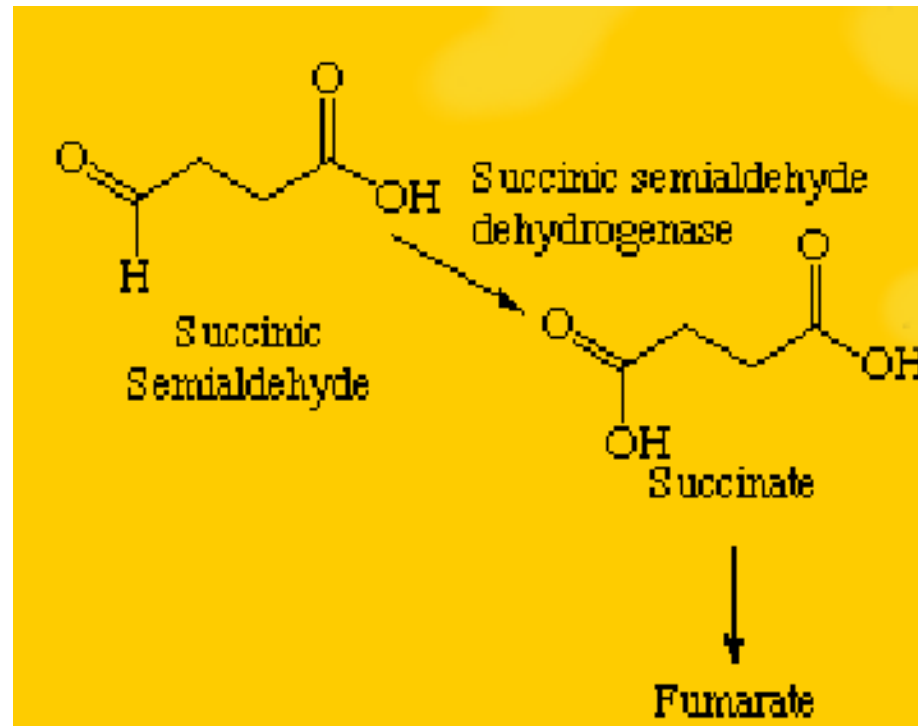


- GABA, vücut sıvılarında γ -aminobütirat olarak bulunur.
- GABA esas olarak transaminasyonla süksinik semialdehide metabolize olur.

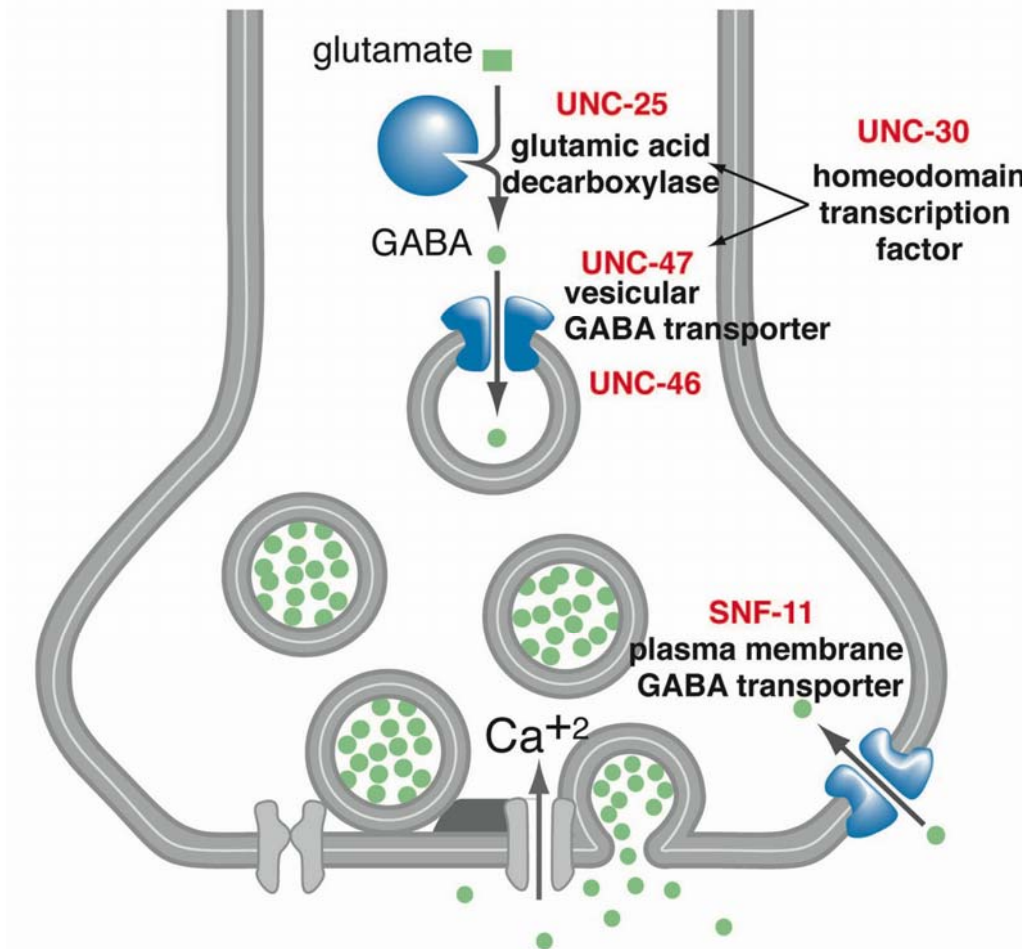
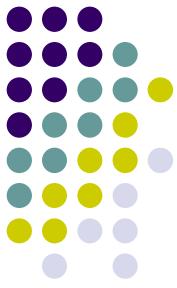


• Piridoksal fosfat, GAD ve GABA-T'nin kofaktörüdür.

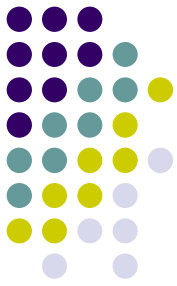
- Süksinat semialdehid ya L-laktat dehidrogenaz tarafından katalizlenen reaksiyonla γ -hidroksibütirat'a indirgenebilir yada sitrik asit döngüsünün bir ara ürünü olan süksinata ve oradan CO_2 ve H_2O 'ya oksitlenebilir.



- Veziküler bir taşıyıcı, sinir uçlarında oluşan GABA'yı sekretuvar veziküllere taşır.
- Plazma membranında bulunan bir GABA taşıyıcısı tarafından GABA'nın etkin olarak geri alınımı da olur.



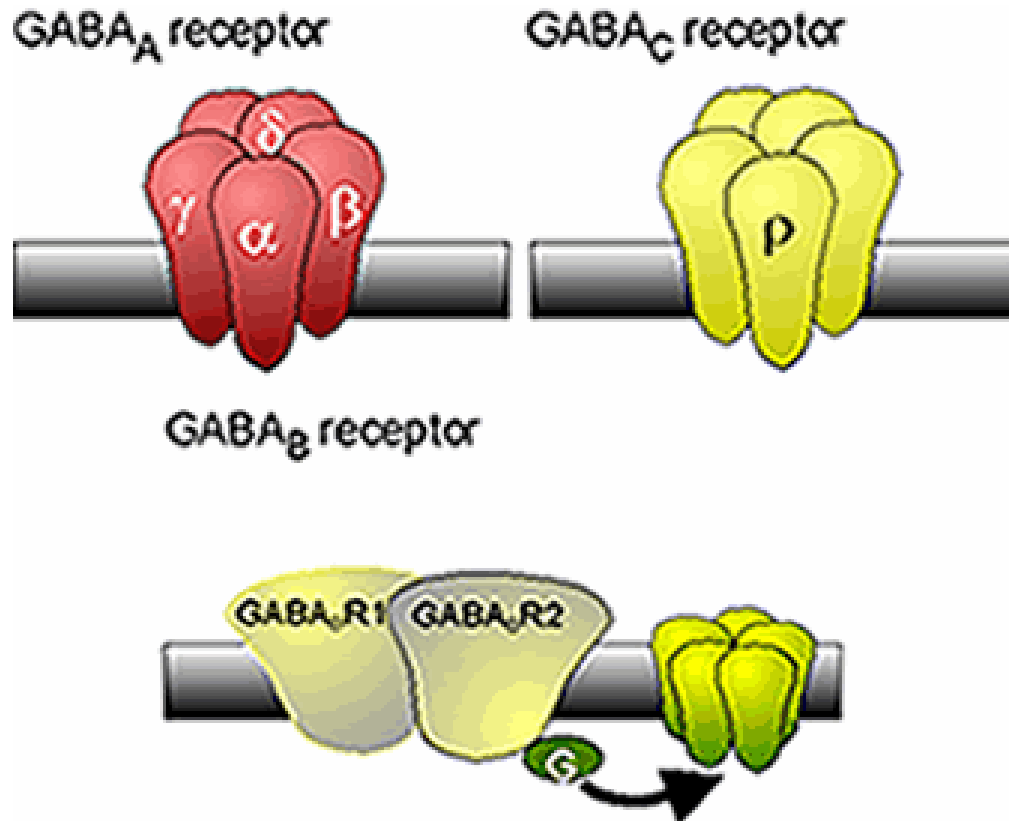
- Transmembran taşıyıcının 10 domeni varken veziküler taşıyıcılar 12 domene sahiptir.



GABA reseptörleri

- GABA etkisini 3 reseptör üzerinden gösterir.

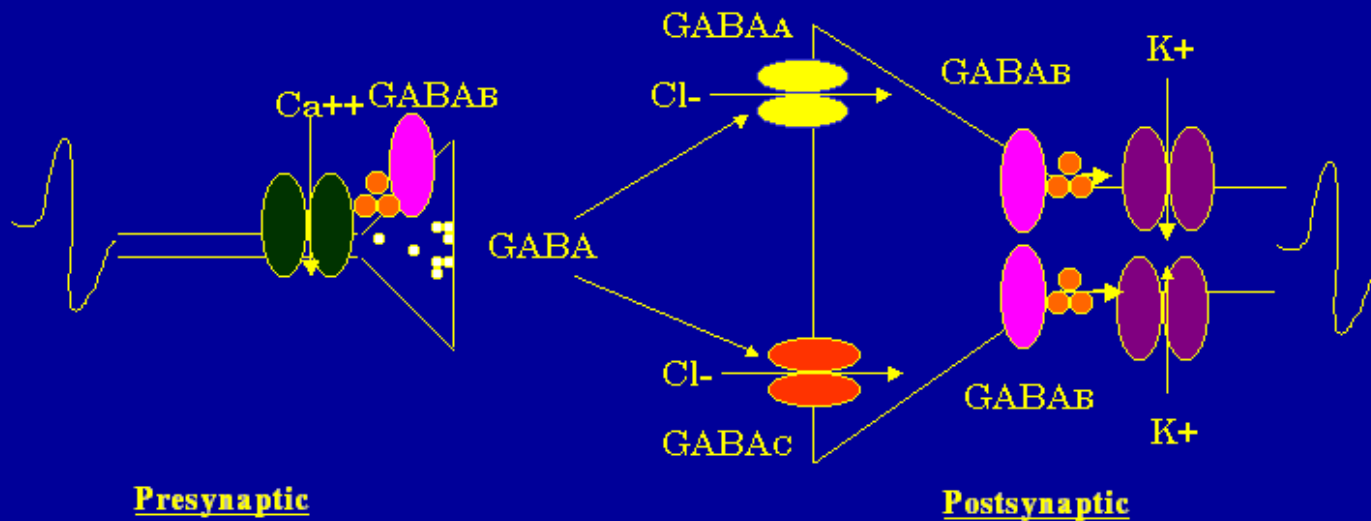
GABA_A , GABA_B, GABA_C

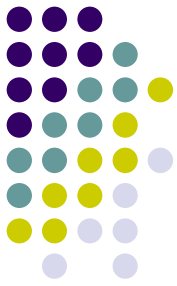


- GABA'nın reseptörleri üzerinden genel etkisi, inhibitör etkidir.



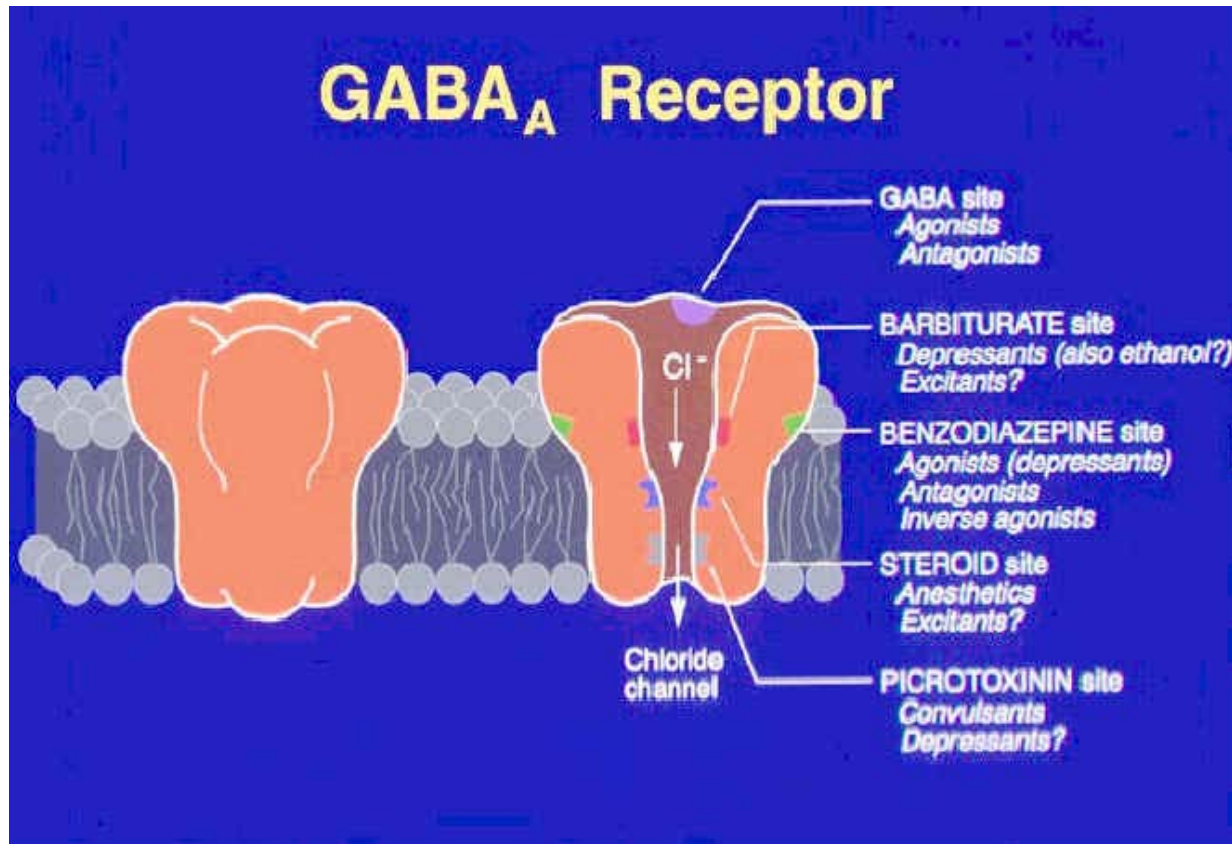
GABA receptors mediate synaptic inhibition



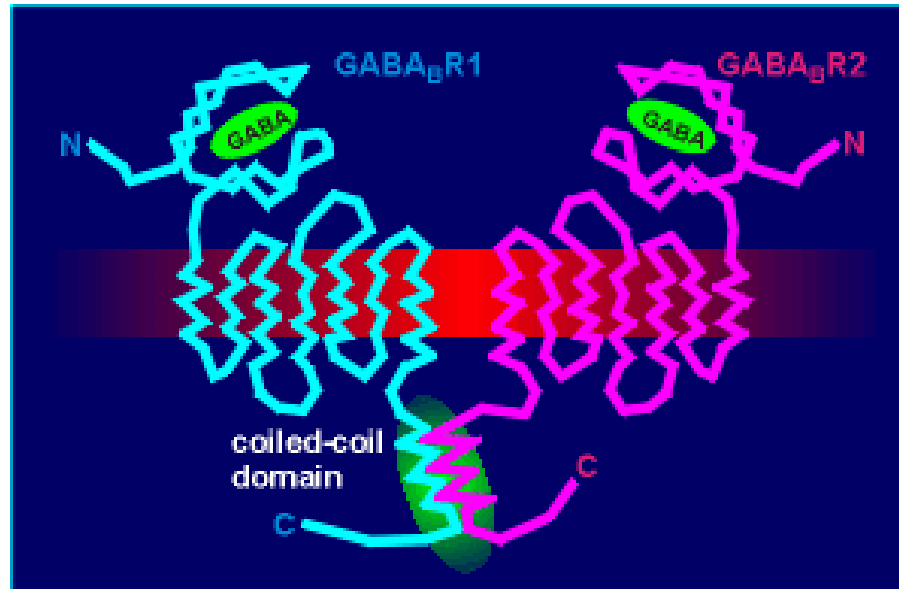
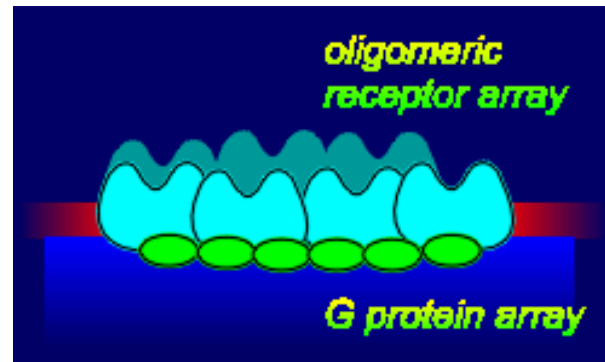


- GABA_A ve GABA_B reseptörleri SSS'de yaygın olarak bulunurken erişkin omurgalılarda GABA_C reseptörlerinin hemen tamamı retinada yer almaktadır.

- GABA_A ve GABA_C reseptörleri **iyonotropik** reseptörlerdir ve integral **anyon kanalları** ile ilişkilidir.

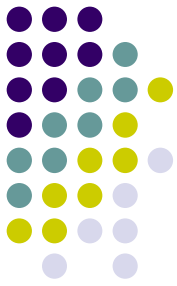
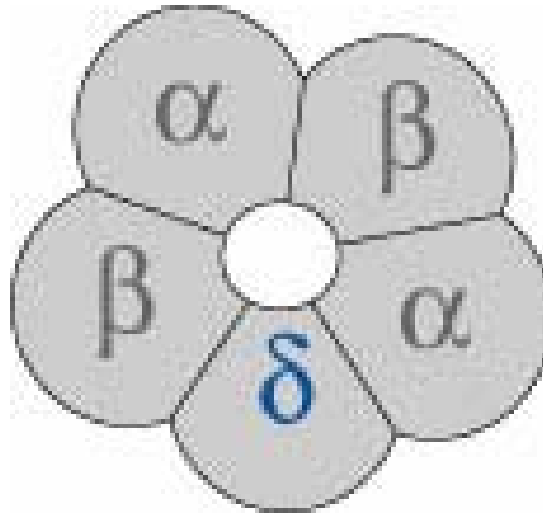


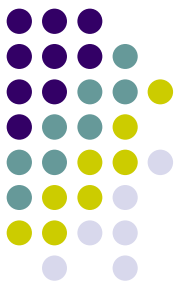
- GABA_B reseptörleri **metabotropiktir** ve **G proteinleri** üzerinden etkisini gösterir.



- GABA_A ve GABA_C reseptörleri yapısal olarak benzerdir:

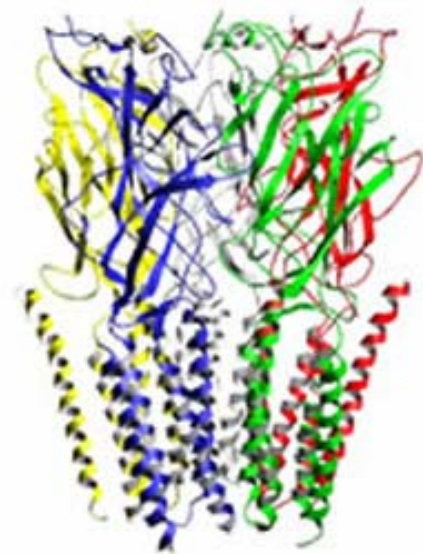
İkisi de 5 alt birimden oluşur (iki α , iki β ve bir γ alt ünitesi) .

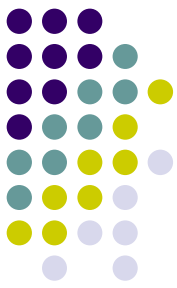




GABA_A Reseptörleri

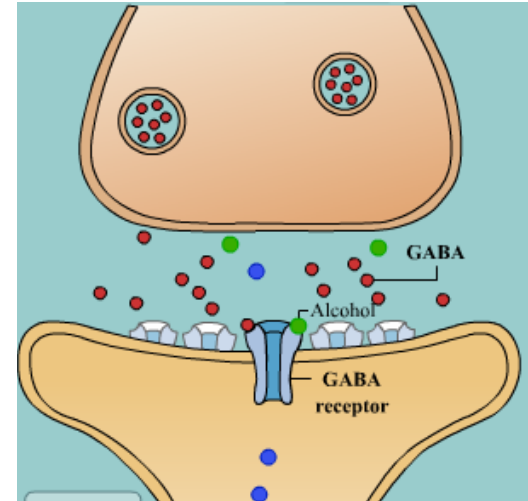
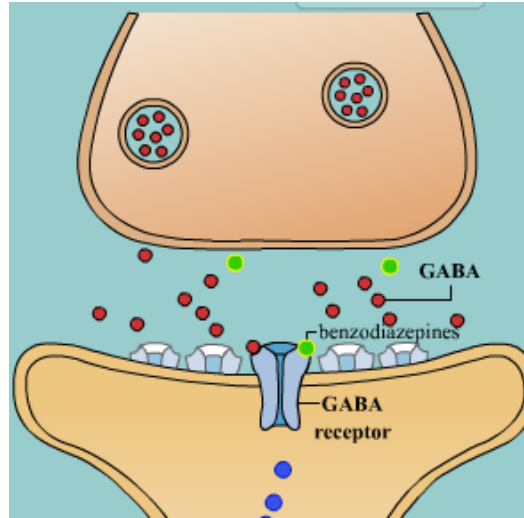
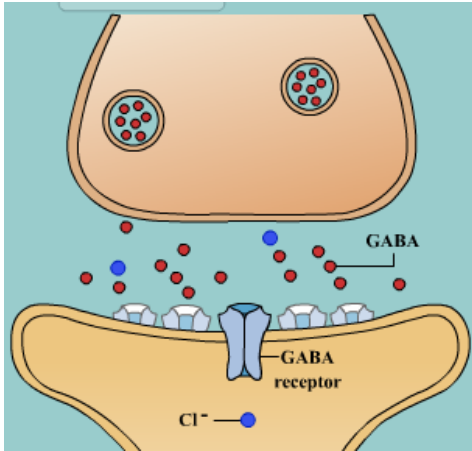
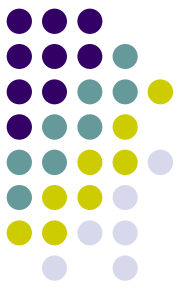
- GABA_A reseptörleri GABA_C reseptörlerinden daha karmaşık yapıda olup 6 α , 3 β , 3 γ , 1 δ , 1 ϵ , 1 θ , 1 π alt birimden oluşmaktadır.
- GABA_A reseptör kanalları amino ucunda büyük bir ekstraselüler domaine sahiptirler ve ligand bağlama bölgesi buradadır.

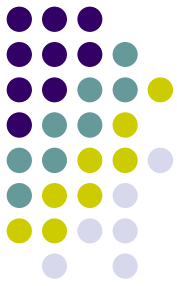




- Ekstraselüler kısmı 4 hidrofobik transmembran bölgesi izler (M1, M2, M3, ve M4).
- İkinci transmembran parçanın (M2) kanal boşluğunu oluşturan kısım olduğu düşünülmektedir. Reseptör kanalında nötral veya pozitif yüklü bazik rezidüler bulunmakta ve anyonlara seçicilik göstermektedirler.
- GABA bu kanalın ekstrasellüler kısmına bağlanır. Reseptör kanalların aktivasyonu için en az iki molekül GABA'nın reseptöre bağlanması gerekir.

- GABA, benzodiazepinler, barbitüratlar ve alkol GABA_A reseptörünün farklı yerlerine bağlanırlar ve Cl^- kanalını açarlar; böylece hücre içine Cl^- geçişini arttırarak inhibitör sinaptik iletiyi desteklerler.

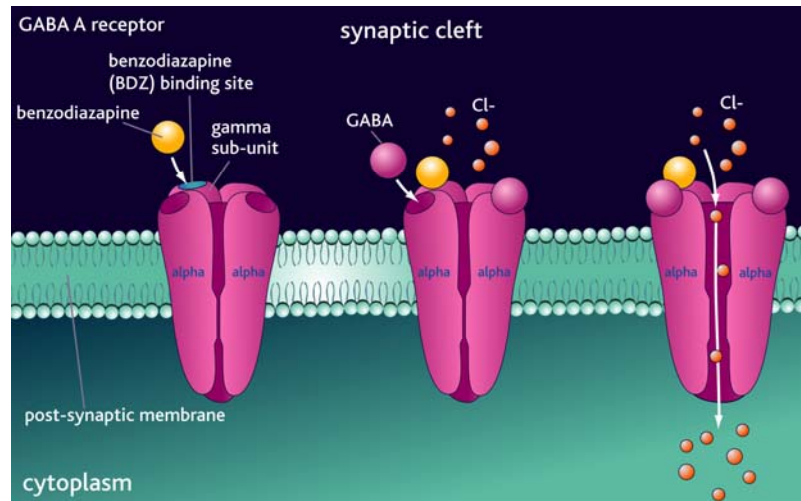




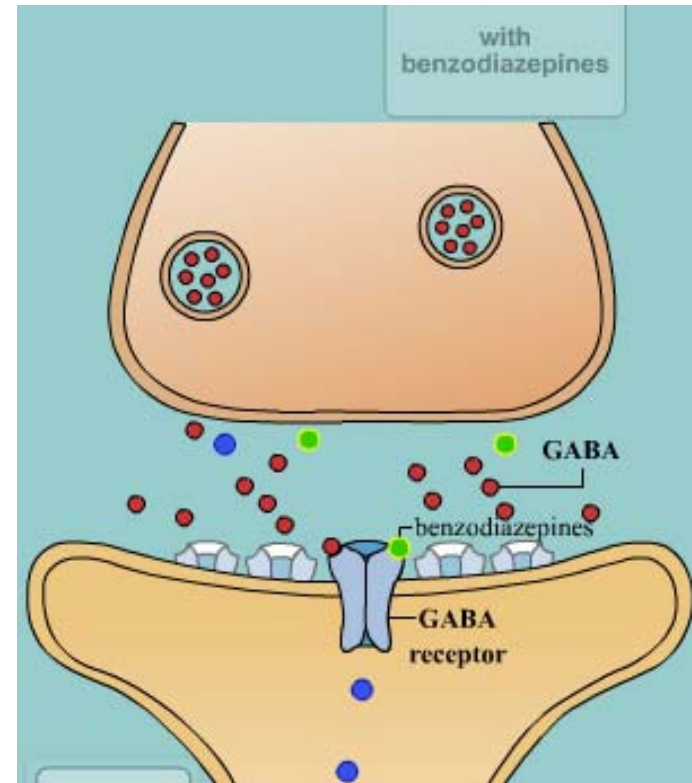
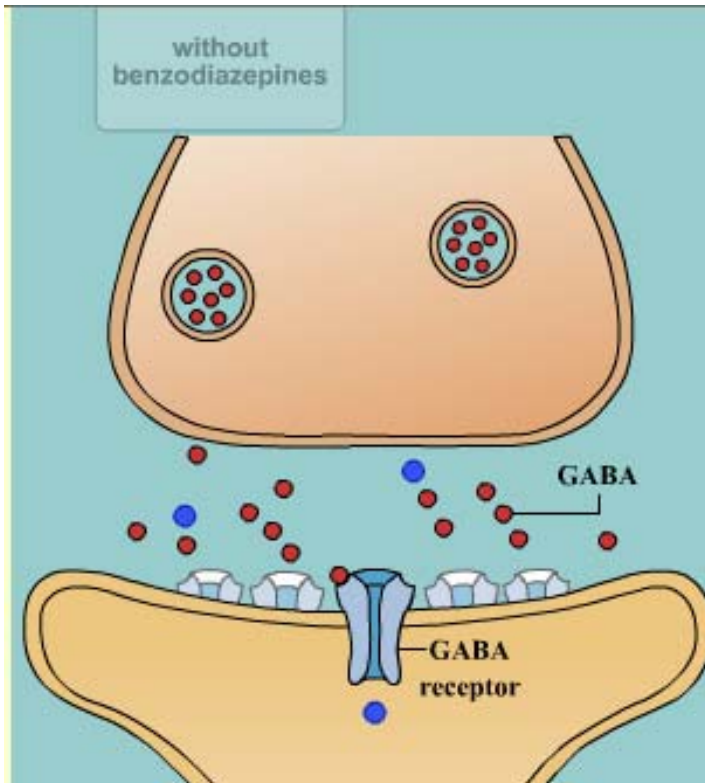
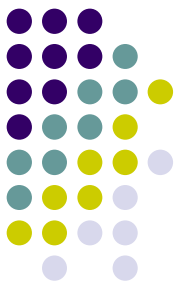
- **Benzodiazepinler** [Lorazepam (Ativan) ve klonazepam (Klonopin)]: GABA_A reseptörlerinin α ve γ alt birimlerine bağlanırlar. Anksiyolitik ve kas gevşetici özellikleri vardır.

GABA_A reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkan Cl⁻ akışındaki artış benzodiazepinler ile potansiyalize edilir.

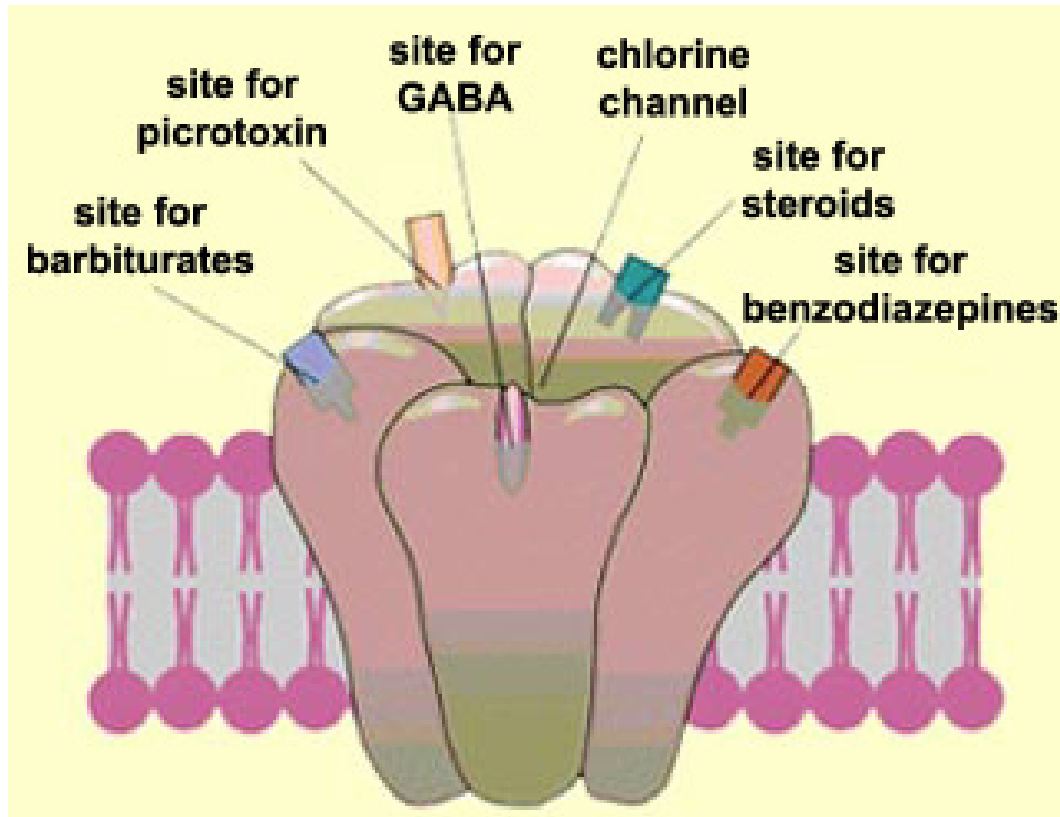
- **Barbitüratlar** (Phenobarbital ve Secobarbital): Hipnotik özellikleri vardır.



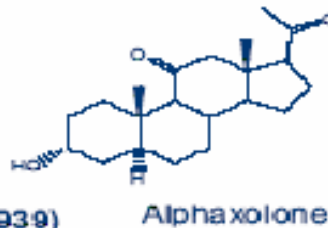
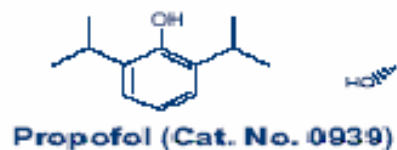
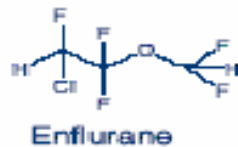
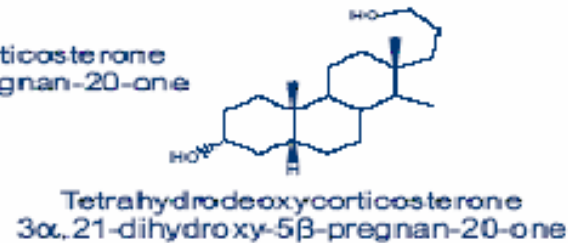
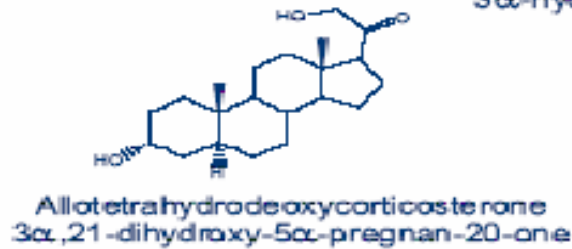
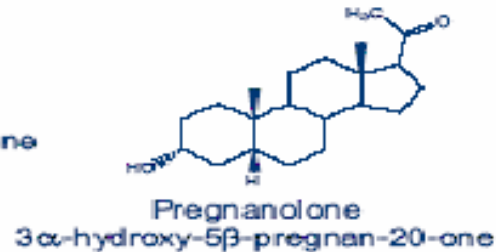
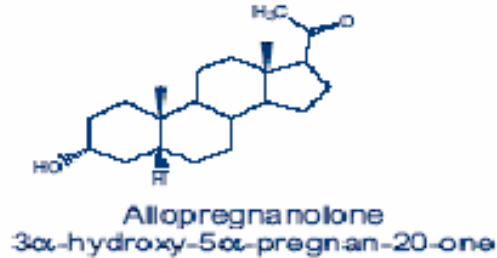
- GABA reseptörüne bağlanmış ise, benzodiazepinin veya barbituratın etkisi daha güçlü olur.

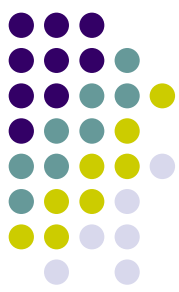


- Steroid hormonlardan progesteron ve deoksikortikosteron yüksek dozlarda uyku getirici ve anestezik özelliklerini GABA_A reseptörleri üzerinden gösterirler.



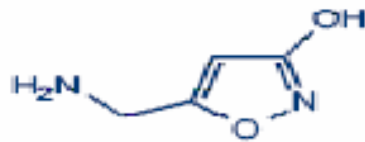
- GABA_A reseptörleri üzerinden etkili bazı steroidler, barbitüratlar ve anestetikler.



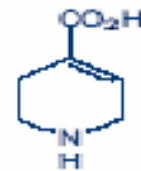


Compound	GABA _A
GABA	Agonist
Muscimol	Agonist
Isoguvacine	Agonist
THIP	Agonist
P4S	Agonist
TACA	Agonist
CACA	Inactive
(R)-Baclofen	Inactive
Bicuculline	Antagonist
Picrotoxin	Antagonist
CGP 35348	Inactive
CGP 54626	Inactive
CGP 64213	Inactive
SCH 50911	Inactive
TPMPA	Inactive

- Bazı GABA_A reseptör agonistlerinin kimyasal yapıları



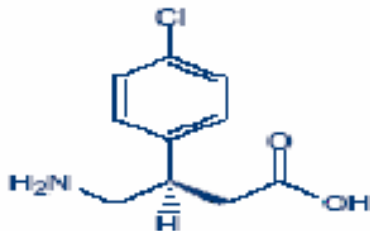
Muscimol (Cat. No. 0289)



Isoguvacine (Cat. No. 0235)



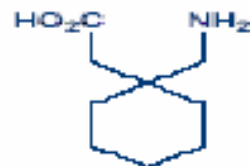
(1*S*,2*R*)-(+)-2-(aminomethyl)-cyclopropane-1-carboxylate



(*R*)-Baclofen (Cat. No. 0796)



3-aminopropyl phosphinic acid

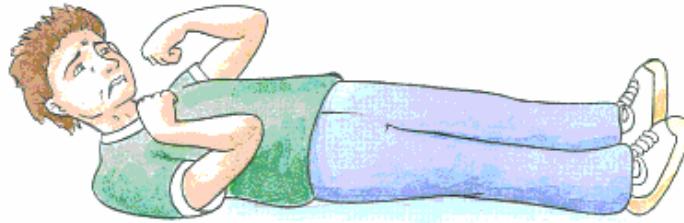
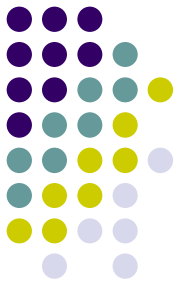


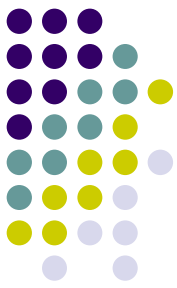
Gabapentin (Cat. No. 0806)



SKF 9754-1 (Cat. No. 0379)

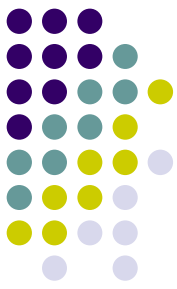
- Bazı epileptojen maddeler SSS'de GABA'nın etkinliğini azaltırlar. Örneğin: B₆ vitamin eksikliği oluşturan maddeler (INH) ve spesifik GABA antagonistleri (bikukulin, alfa aminovalerik asit) GABA sentezini inhibe ederek epileptojen etki oluşturabilmektedir. Ancak deney hayvanlarında epilepsi oluşturmada pentetrazol kullanılır.





Antiepileptik ilaçlar:

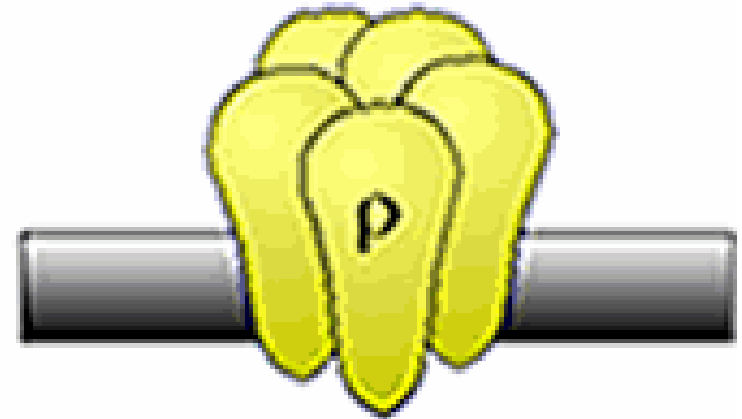
- Sodyum Valproat: GABA'yı parçalayan enzimi (gaba transaminaz) inhibe eder
- Fenobarbital: Sinaptik aralıkta bulunan GABA'nın postsinaptik membrana alınmasını arttırır.
- Fenitoin: GABA reseptörleri üzerine indirekt etkilidir ve benzodiazepinlerin bağlanma yerlerini arttırır.
- Benzodiazepinler
- GABA analogları: Felbamat, Gabapentin, Lamotriginin



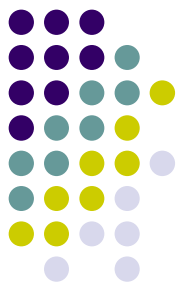
GABA_C Reseptörleri

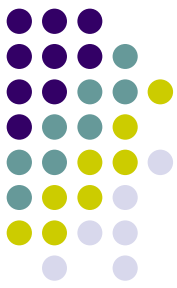
- GABA_A reseptörlerinden daha basit yapıda olup üç r biriminin değişik bileşimlerde yaptığı pentamerlerdir.
- Retinal bipolar hücrelerde bulunurlar. Cl⁻ kanallarıyla etkisini gösterir.
- Bikukulin ile bloklanmaz, pikrotoksin ile bloke olur, cis-aminokrotonik asid (CACA) ile aktive olur

GABA_C receptor



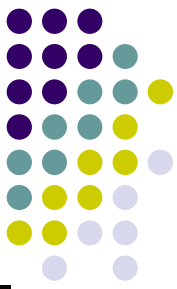
Compound	GABA _C
GABA	Agonist
Muscimol	Partial agonist
Isoguvacine	Antagonist
THIP	Antagonist
P4S	Antagonist
TACA	Agonist
CACA	Partial agonist
(<i>R</i>)-Baclofen	Inactive
Bicuculline	Inactive
Picrotoxin	Antagonist
CGP 35348	Inactive
CGP 54626	Inactive
CGP 64213	Inactive
SCH 50911	Inactive
TPMPA	Antagonist





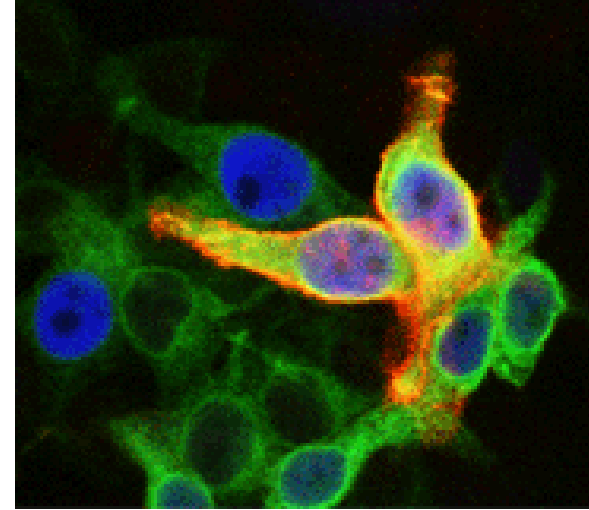
GABA_B Reseptörleri

- Bowery ve arkadaşları 1970'de GABA reseptörlerini tanımlamak için periferik sinir sisteminde çalışmalar yapmışlar.
- GABA verilmesiyle rat kalbinde NA salınımının azaldığı ve bu etkinin bikukulin ile önlenemediği görülmüş.
- Baklofen verilmesiyle benzer etkiler oluşmuş ve bu etkinin nöronlardaki Cl⁻ iyonu değişimiyle olmadığı görülmüş.
- Bu yeni reseptör GABA_B reseptörü olarak tanımlanmış



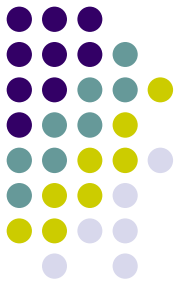
$GABA_B$ reseptörleri, yapısal olarak $GABA_A$ ve $GABA_C$ 'den farklıdır.

- Heterodimer bir yapıya sahiptir ve her biri 7 transmembran kısma sahip 2 alt birimden oluşur.
- Bu reseptörler intrasellüler G proteinleri üzerinden etkisini gösterir.

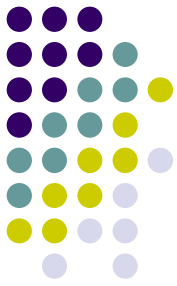


$GABA_B$ reseptör



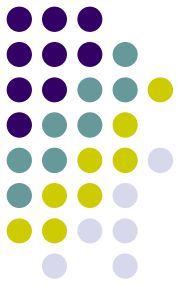


- GABA_B reseptörleri, ikinci mesajcı yollar aktivasyonu yoluyla postsinaptik bölgedeki K⁺ kanallarını açar, presinaptik membrandaki Ca²⁺ kanallarını kapatır. K⁺ kanallarında geçirgenliği arttırırken adenitat siklaz ve buna bağlı olarak Ca²⁺ akışını inhibe eder.
- Cl⁻ un hücre içine ve K⁺ un hücre dışına çıkışındaki artış ile Ca²⁺ un hücre içine alımındaki azalmanın sonucu nöronlarda hiperpolarizasyon olur.



- GABA seviyesinin düşük oluşu eksitatör nörotransmitter seviyesini yükseltmektedir. Yapılan araştırmalarda multiple skleroz, hareket tremoru, tardiv disknezi, hareket ile ilgili diğer hastalıklar, panik atak, anksiyete, depresyon, alkolizm ve bipolar bozukluklarda GABA seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır.





- Santral sinir sistemindeki olumlu etkilerinin yanı sıra yapılan medikal çalışmalar GABA' nın vücutta da çeşitli etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Bu etkiler arasında büyüme hormonu artışı, uykunun düzenlenmesi, kan basıncı stabilizasyonu, artrit ve bel ağrısı gibi kronik ağrılarda analjezik etki, insülin hormonu etkisinin artışı, iştah kesicilik ve premenstruel semptomları azaltıcı etkiler sayılabilir.

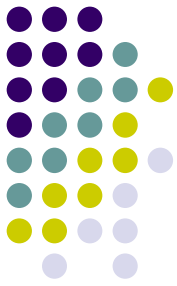


GABA METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

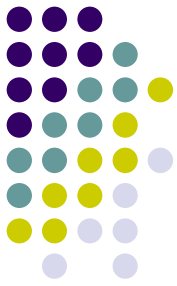


- GABA metabolizması yoğun olarak araştırılan bir konu olmasına rağmen klinik açıdan ihmal edilmiştir. Bunun nedeni beyin omurilik sıvısında GABA ölçümünde karşılaşılan güçlüklerdir.
- GABA metabolizması ile ilgili olarak bu güne kadar tanımlanan bozukluklar;
 - 1-Piridoksine bağımlı konvülziyonlar (glutamik asit dehidrogenaz eksikliği)
 - 2-GABA transaminaz (GABA-T) eksikliği
 - 3-Süksinik semialdehid dehidrogenaz (SSADH) eksikliği
 - 4-Homokarnozinozis

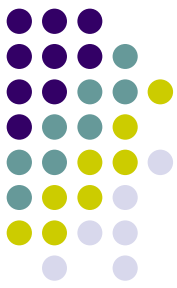
Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) eksikliği



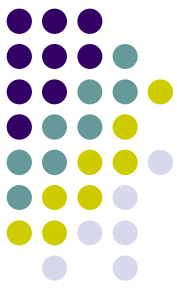
- GAD eksikliğinde antikonvülzanlara yanıt vermeyen nöbetler piridoksine dramatik yanıt verir.
- GAD enziminin eksik olduğuna işaret eden verilerin elde edildiği bir çalışma rapor edilse de bu eksikliği doğrudan kanıtlayan bir enzimatik çalışma yoktur. Böbreklerde gösterilen bu enzim eksikliğinin beyin için ne kadar geçerli olduğu tartışmalıdır.
- Hastalarda vit B₆ eksikliği de gösterilememiştir.



- Otopsi çalışmasında bir hastanın beyin dokusunda, bir hastanın da BOS' unda GABA miktarı düşük bulunmuştur.
- Glutamik asit dehidrogenaz enziminin kofaktörü piridoksindir. Bu vakalarda enzime kofaktör bağlanmasında bozukluk olduğu düşünülmektedir.
- Enzimin 65 ve 67 kDa' luk iki farklı moleküler ağırlıkta şeklinin olduğu ortaya konulmuştur.
- 65 kDa ağırlıkta olan enzim insülin bağımlı diyabet ve stiff-man sendromu ile ilişkili bulunmuştur.



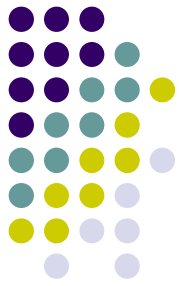
- Stif-person sendromu (SPS), orijinal adıyla stiff-man sendromu, gövde ve ekstremitelerde kaslarında progresif rijitite ve spazm ile karakterize bir hastalıktır.
- Hastaların yaklaşık %60'ında glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimine karşı antikor mevcuttur.
- GAD'ın pankreasın insülin salgılayan B hücrelerinde, kavşak veziküllerini andırır çatılar içinde de varlığı ilginç olup GABA, adacıklardaki parakrin bir aracı olabilir.
- İnsüline bağımlı diabetes mellitus, B hücrelerinin haraplanması ile karakterize bir otoimmün hastalıktır ve bu tabloda en bol bulunan antikor, GAD'a karşı olandır.



- Konvülsiyonlar fokal ve multifokal klonik, myoklonik özelliktedir ve status gelişebilir.
- İntrauterin başladığında ise mekonyumla boyanma, hipotoni ve fetal distres eşlik eder. Sık tekrarlayan konvülsiyonlar tedavi edilmediğinde mental gerilik de görülür.
- Kalıtımı otozomal resesif olup kromozom lokusu 2q31' dir.

Biyokimya

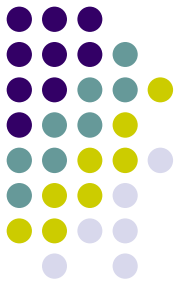
- Beyinde (bir hastada postmortem) ve BOS' da (bir hasta) GABA düşüklüğü
- GAD'ın kofaktör bağlayan bölgesinde bozukluk ?



Tedavi

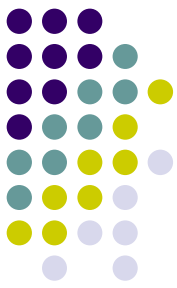
- Maksimum piridoksin etkili dozu 10-100 mg / gün p.o. arasında değişmektedir.
- Parenteral tedavi ile dakikalar, oral verildiğinde birkaç saat içinde konvülsiyonlar kontrol altına alınır.
- Tek doz 2-5 gün kadar etkisini sürdürür. Tedavi kesildiğinde konvülsiyonlar tekrar başlar.
- İntrauterin konvülsiyon şüphesi varsa anneye piridoksin verilmesi (100 mg / gün).

GABA Transaminaz (GABA-T) Eksikliği



- GABA transaminaz GABA' nın süksinik aside dönüştürüldüğü reaksiyonu katalizler. Kofaktör olarak piridoksal fosfata gereksinimi vardır.
- Belçika'da biri kız, diğeri erkek Flaman kökenli kardeşlerde tanımlanmıştır.
- Ağır psikomotor retardasyon, hipotoni, hiperrefleksi, konvülsiyon, lineer büyümede hızlanma ve erkek kardeşin beyinde lökodistrofi saptanmıştır.



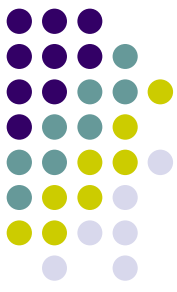


- Plazma ve BOS'da β -alanin ve serbest GABA miktarı artmıştı.
- Total GABA, tanımlanamayan GABA bileşikleri ve homokarnozinin BOS'daki düzeyleri yüksek.
- Açlıkta büyüme hormonu artışı, GABA'nın büyüme hormonunu artırıcı etkisiyle açıklanmış.
- Karaciğer biyopsisi ve lökositlerde enzim eksikliği gösterilmiş.
- Bu hastaların en belirgin fenotipik bulguları, psikomotor retardasyon, hipotoni, hiperrefleksi, letarji ve dirençli konvülsiyonlarmış.

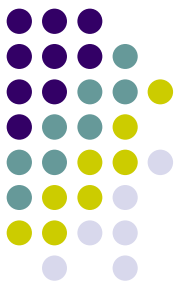
Bu güne kadar GABA-T eksikliği için başka bir vaka bildirilmemiş olması bu hastalığın nadir olduğuna işaret etmektedir. Tanımlanan hasta sayısının az oluşunun diğer olası nedenleri:



- 1-Her iki hastanın da hayatın erken dönemlerinde ölmeleri bu vakaların bazılarının intrauterin olarak veya doğumdan hemen sonra teşhis edilemeden öldükleri fikrini ortaya çıkarmıştır.
- 2-Konvulsiyonlu her hastanın BOS'unda GABA düzeyi ölçümü yapılmamaktadır.
- 3-BOS'da hafifçe artmış GABA düzeylerini saptamak güçtür.
- 4-GABA-T aktivitesi dokuya özgü olabilir ve lökositlerde normal bulunabilir.

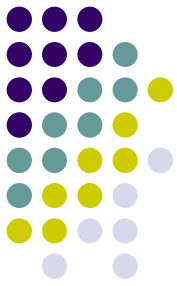


- GABA-T eksikliği, artmış GABA konsantrasyonlarının santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini araştırabilmek için iyi bir model oluşturmaktadır.
- Birinci vakanın DNA örneğinde 220 pozisyonunda arginin yerine lizin geldiği saptanmıştır. Bu değişikliğin enzimin aktif bölgesi ile ilgili olduğu ve enzim aktivitesini çok düşürdüğü tahmin edilmektedir.
- Bu enzimi kodlayan bölge 16. kromozon üzerindedir ve genetik geçişi otozomal resesiftir.
- Bilinen bir tedavisi yoktur. Enzimin kofaktörü olan piridoksinle birlikte non-kompetitif bir GABA antagonistisi olan pikrotoksin birlikte denenmiş ve başarılı sonuç alınamamıştır.



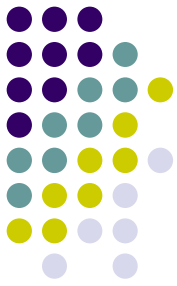
Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği (4- hidroksibütirik asidüri)

- Süksinik semialdehid dehidrogenaz GABA yıkım yolunda süksinik semialdehidten süksinik asit sentez basamağını katalizler.
- Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği 4- hidroksi bütirik asidüri olarak da bilinir.
- İlk kez 1981 yılında Jacobs ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.
- Enzim eksikliği nedeni ile biriken süksinik semialdehid, 4-hidroksibütirat dehidrogenaz ile 4- hidroksibütirik aside dönüşür.



- Entellektüel, motor, konuşmada ve dil gelişiminde gecikme vardır.
- Hastaların çoğu hipotonik ve ataksiktir. Ataksi yaşla birlikte düzelme gösterir. Hasta çocuklar genellikle 2 yaşından sonra bulgu verir.
- Başlıca bulguları psikomotor retardasyon, hipotoni, ataksi, koreoatetoz ve değişik derecelerde mental retardasyondur.
- Tek bulgusu gelişme geriliği olan bir vaka da bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık % 50'si Akdeniz ülkelerinden rapor edilmiştir.

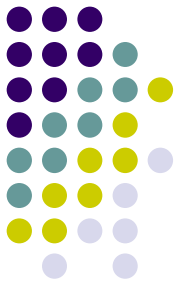




Biyokimya

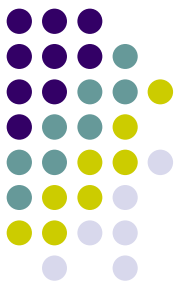
- SSADH eksikliği
 - 4-hidroksibütirik asidüri
 - Glisinüri
-
- ***Kalıtım: Otozomal resesif***
 - Bugüne kadar 150'den fazla hasta bildirilmiştir. Fenotipik bulgular bir aileden diğerine ve aynı ailenin hasta çocukları arasında değişkenlik gösterir.

Jakobs ve arkadaşları 1993 yılında o zamana kadar rapor edilmiş hastaların klinik, biyokimyasal ve enzimatik bulgularını özetlemişlerdir:



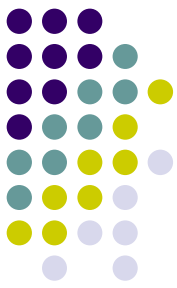
Klinik prezentasyon (25 hasta)

- Psikomotor retardasyon (25)
- Konuşma gecikmesi (21)
- Hipotoni (16)
- Ataksi (16)
- Hiporefleksi (12)
- Konvulsiyon (8)
- Agresif davranış (6)
- Hiperkinezi (5)
- Okulomotor praksi (4)
- Makrosefali (3)
- Ragged red fiber myopati (2)
- Koreoatetoz (2)
- Nistagmus (2)
- Konjuktival telenjektaziler (2)
- Bilateral globusta anormallik (2)

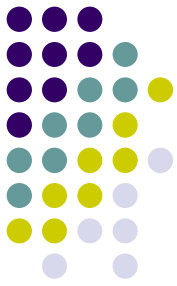


Saptanan metabolitler (31 hasta)

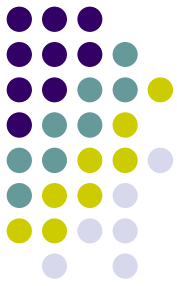
- 4-hidroksibütirik asit (29)
- 3,4 dihidroksibütirik asit (10)
- Glisin (idrar, plazma, BOS) (8)
- 4,5 dihidroksibütirik asit (7)
- 3-okzo-4-hidroksibütirik asit (5)
- 2,4-dihidroksibütirik asit (5)
- Glikolik asit (5)
- 3-hidroksipropionik asit (4)
- Glutarik asit (4)
- Adipik asit (4)
- Suberik asit (4)
- Süksinik semialdehit (2)
- Homovanilik asit (2)



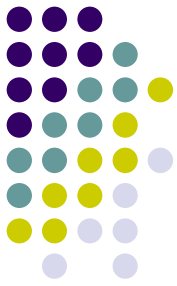
- Amnion sıvısında metabolit ve amniotik hücrelerde enzim aktivitesi ölçümü ile prenatal tanısı mümkündür.
- Teşhis idrarda 4-hidroksibütirikasit (4HB) atılımının arttığının gösterilmesi ile konulur (2-800 kat).
- Yaşla birlikte itrahta azalma bildirilmektedir. Bunun nedeni yaşla birlikte kreatinin itrahının artması veya beyin / vücut kitlesi oranının artması olabilir.



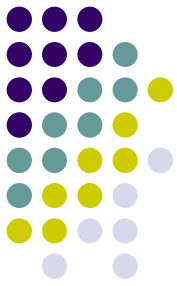
- Yenidoğan döneminde 4HB itrahi düşük olabileceğinden dikkatli olunmalı ve teşhiste daha hassas yöntemler kullanılmalıdır.
- Temel bulgular olan entellektüel, motor ve dil gelişiminde gerilik ve açıklanamayan hipotoniden iki veya daha fazlası bulunan hastalarda bu inceleme yapılmalıdır.
- Bulgu ve semptomlarının nonspesifik olması dolayısıyla organik asit analizi yapılmadığı takdirde teşhisi atlanabilir.
- Bazı vakalar bu nedenle başlangıçta serebral palsy ve fragil X sendromu tanısı alabilirler. MRI'da globus pallidusda hiperintens sinyaller rapor edilmiştir.
- Enzim eksikliği lenfoblast ve fibroblastlarda gösterilebilir.



- Tedavide klinik bulgu ve semptomların ortaya çıkmasından sorumlu tutulan 4-hidroksibütirik asit birikimini azaltmak için SSADH basamağından bir önceki basamağı katalizleyen GABA-T'nin irreversible inhibitörü olan vigabatrin (γ -vinil GABA; 4-amino-5-heksanoik asid) 40-100 mg/kg/gün kullanılmaktadır.
- Vigabatrin tedavisinin vakaların yaklaşık %35'inde etkili olduğu görülmüştür.



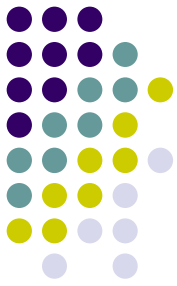
- Vigabatrin santral sinir sisteminde GABA-T'yi inhibe edebilir fakat periferik organlardaki GABA-T üzerindeki kısıtlı inhibitör etkisinden dolayı beyine 4-hidroksibütirikasit akımı devam eder, bu da vigabatrinin tedavideki etkinliğini kısıtlar.
- Vigabatrine değişik yanıt genetik ve enzimatik düzeyde hastalığın heterojenitesinin bir göstergesi olabilir. Karnitin düzeyi düşük bulunanlarda karnitin verilmesi gerekebilir.



Homokarnozinozis

- Homokarnozin, L-histidin ve GABA'dan oluşan, beyine özgü bir dipeptittir (γ -amino bütiril-L-histidin).
- Fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir. Norveçte iki erkek bir kız kardeşte ve annelerinde BOS homokarnozin konsantrasyonu 20 kat artmış bulunmuştur.
- İdrarlarında karnozin itrahi artmış olmasına karşın, BOS karnozininde artma saptanmamıştır.
- Her üç kardeşte de spastik parapleji, mental retardasyon ve retinal pigmentasyon mevcuttu. Sadece bir ailede tanımlanmış olduğundan bu hastalıkla ilgili bilgiler henüz kısıtlıdır.





Klinik

- Retinal pigmentasyon
- Spastik parapleji
- Mental retardasyon

Laboratuvar

- Artmış homokarnozin
- Beyinde homokarnozinaz eksikliği
- Serum karnozinaz eksikliği
- ***Kalıtım otozomal resesifdir.***
- Tedavide kullanılan histidinden fakir diyet ile BOS homokarnozin düzeyleri %70 azalmaktadır.