

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BIYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ TANILI 901 HASTANIN GERİYE DÖNÜK  
DEĞERLENDİRİLMESİ: 30 YILLIK DENEYİM**

**Dr. Ayşe Hümevra ÖZDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2022**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ TANILI 901 HASTANIN GERİYE DÖNÜK  
DEĞERLENDİRİLMESİ: 30 YILLIK DENEYİM**

**Dr. Ayşe Hümevra ÖZDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI**

**ANKARA**

**2022**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Ayşe Hümevra ÖZDEMİR

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın yűrűtűlmesinde ve hazırlanmasında katkıları bulunan, paylaőtıđı bilgi ve tecrűbeleriyle beni her zaman destekleyen ve yol gűsteren, bana her zaman vaktini ayıran çok deđerli tez danıőmanım Prof. Dr. Ayőegűl Tokatlı'ya,

Hayatımın her alanında her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeőime,

Çok teőekkűr ederim.

Dr. Ayőe Hűmeyra Őzdemir

## ÖZET

**Özdemir, A.H. Biotinidaz eksikliği tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.** Biotinidaz eksikliği sıklıkla hayatın ikinci ayında semptomatik olan, biyotin ile tedavi edilebilen kalıtsal metabolik hastalıktır. Yenidoğan taraması ile asemptomatik dönemde saptanarak uzun dönemde mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada, ülkemizdeki en deneyimli metabolik hastalık merkezlerinden birinde, biyotinidaz eksikliği ile izlenen hastalar geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların fenotipik ve genotipik özellikleri belirlenmiştir. Çalışmaya 1990-2020 yılları arasında semptomatik olan, aile taraması ya da yenidoğan taraması ile tanı alan 901 hasta dahil edilmiştir. Yenidoğan taramasıyla 733, aile taramasıyla 135, semptomatik 33 hasta saptanmıştır. 641 hasta kısmi, 260 hasta ağır biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır. Hastaların %34,9'unun anne babası arasında akrabalık görülmüştür. Semptomatik hastalarda en sık görülen bulgular nöbet, alopesi ve solunum sıkıntısı olmuştur. Yenidoğan taraması ile asemptomatik dönemde tanı alan hastalarda nöbet, işitme kaybı, görme bozukluğu ve konjenital malformasyonların sıklığında normal topluma göre artış görülmemiştir. Ulusal Yenidoğan Tarama Programı sonucuna göre ağır eksiklik için sınır değer ilk 48 saat içinde alınan kan örneğinde 21,5 MRU, ikinci örnek için 33,9 MRU saptanmıştır. Semptomatik hastalarda en sık görülen mutasyon c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, ağır eksiklik saptananlarda en sık görülen mutasyon c.470G>A (p.Arg157His) olmuştur. c.1330G>C (p.Asp444His) için homozigot olan hastaların ortalama enzim aktivitesi %28,7 bulunmuştur. Bu çalışma, ülkemizde görülen biyotinidaz eksikliği tanılı hastaların genel özelliklerini ve izlemlerini yansıtmaları sebebiyle hastaların tanı ve izlem süreçlerinin iyileştirilmesi için bir kaynak olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: biyotinidaz eksikliği, yenidoğan tarama programı, kalıtsal metabolik hastalıklar

## ABSTRACT

**Özdemir, A.H. Retrospective evaluation of patients diagnosed with biotinidase deficiency. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2021.** Biotinidase deficiency is an inherited metabolic disease that is often symptomatic in the second month of life and can be treated with biotin. It is aimed to reduce long-term mortality and morbidity by detecting it in the asymptomatic period with newborn screening. In this study, patients followed up with biotinidase deficiency in one of the most experienced metabolic disease centers in our country were examined retrospectively, and the phenotypic and genotypic characteristics of the patients were determined. 901 patients diagnosed with symptomatic, family screening or newborn screening between 1990 and 2020 were included in the study. 733 patients were identified by newborn screening, 135 patients by family screening, and 33 symptomatic patients. 641 patients were diagnosed with partial and 260 patients with profound biotinidase deficiency. Consanguinity rate was 34.9%. The most common findings in symptomatic patients were seizures, alopecia, and respiratory problems. There was no increase in the frequency of seizures, hearing loss, visual impairment and congenital malformations in patients who diagnosed as asymptomatic with newborn screening compared to the normal population. According to the results of the National Neonatal Screening Program, the cut-off value for severe deficiency was 21.5 MRU in the blood sample taken within the first 48 hours, and 33.9 MRU in the second sample. The most common mutation in symptomatic patients was c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, and the most common mutation in patients with severe deficiency was c.470G>A (p.Arg157His). The mean enzyme activity of patients homozygous for c.1330G>C (p.Asp444His) was 28.7%. Since this study reflects the general characteristics and follow-ups of patients diagnosed with biotinidase deficiency in our country, it was thought that it would be a source for improving the diagnosis and follow-up processes of patients based on this study.

**Keywords:** biotinidase deficiency, newborn screening program, inherited metabolic diseases

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

<b>ETİK BEYAN SAYFASI</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Biotin.....	3
2.2. Biotinidaz Eksikliği.....	9
2.2.1. İnsidans.....	10
2.2.2. Klinik .....	10
2.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları .....	15
2.2.4. Biotinidaz Aktivitesi Ölçümü .....	16
2.2.5. Genetik .....	18
2.2.6. Tedavi .....	21
2.3. Tarama.....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>28</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>30</b>
4.1. Yenidoğan Taraması ile Tanı Alan Hastalar .....	33
4.2. Aile Taraması ile Saptanan Hastalar .....	45
4.3. Semptomatik Başvuran Hastalar .....	48
4.4. Hastaların Genotip Özellikleri .....	59
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>65</b>
5.1. Demografik Özellikler .....	65



5.2.	Klinik Özellikler .....	68
5.2.1.	Yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran hastalar.....	69
5.2.2.	Prematürite .....	69
5.2.3.	Gelişme Geriliği.....	70
5.2.4.	Nöbet .....	72
5.2.5.	Hipotoni .....	74
5.2.6.	İşitme Kaybı .....	75
5.2.7.	Göz Bulguları.....	77
5.2.8.	Cilt Bulguları.....	77
5.2.9.	Solunum Sıkıntısı.....	78
5.2.10.	Geç Prezantasyon .....	78
5.2.11.	Metabolik Asidoz .....	79
5.2.12.	İzlemde Eksitus Olan Hastalar.....	79
5.2.13.	Komorbid Durumlar .....	80
5.2.14.	Aile Taraması ile Tanı Alan Hastalar.....	82
5.3.	Genotip Özellikleri .....	84
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>89</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>EKLER .....</b>	<b>106</b>
<b>Ek 1: Veri elde etme formu</b>		

## Simgeler ve Kısaltmalar

### Simgeler

°C	santigrat derece
Dk	dakika
µmol	mikromol
µg	mikrogram
mg	miligram
mL	mililitre
nmol	nanomol
nm	nanometre
U	Ünite

### Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenakortikotropik hormon
BOS	Beyin omurilik sıvısı
bp	Baz çifti
cGMP	Siklik GMP
DGTE	Denver Gelişim Tarama Envanteri
EEG	Elektroensefalografi
IL-2	İnterlökin-2
Ig	İmmünoglobülin
JTK	Jeneralize tonik klonik
MR	Manyetik rezonans
OR	Otozomal resesif
OSB	Otizm spektrum bozukluğu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
SNİK	Sensörinöral işitme kaybı
WISC-R	Wechsler çocuklar için zeka ölçeği-gözden geçirilmiş
ZB	Zeka bölümü

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Biyotinle genlerin <i>transkripsiyonel</i> düzenlenmesi .	5
<b>Şekil 2.2.</b> Biyotin bağımlı karboksilazların görev aldığı metabolik yollar.	6
<b>Şekil 2.3.</b> Biyotin döngüsü .	7
<b>Şekil 2.4.</b> Biotinidaz Eksikliği Akış Şeması .	26
<b>Şekil 2.5.</b> Ülkemiz Yenidoğan taraması oranları .	26
<b>Şekil 2.6.</b> Ülkemizde yenidoğan tarama programı ile yıllara göre sevk ve hasta sayıları	27
<b>Şekil 4.1.</b> Hastaların cinsiyete göre dağılımı	30
<b>Şekil 4.2.</b> Hastaların tanı alma şekli.	30
<b>Şekil 4.3.</b> Hastaların ağır ve kısmi eksikliğe göre dağılımı.	31
<b>Şekil 4.4.</b> Hastaların akrabalık durumuna göre dağılımı	31
<b>Şekil 4.5.</b> Hastaların başvuru bölgelerine göre dağılımı.	32
<b>Şekil 4.6.</b> Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların tanılarına göre dağılımı.	34
<b>Şekil 4.7.</b> Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların akrabalık durumuna göre dağılımı	34
<b>Şekil 4.8.</b> Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların bölgelerine göre dağılımı.	35
<b>Şekil 4.9.</b> Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların tanı yılına göre dağılımı.	35
<b>Şekil 4.10.</b> İlk 48 saatte bakılan biyotinidaz aktivitesinin ROC eğrisi analizi.	44
<b>Şekil 4.11.</b> İkinci tarama kanı ile bakılan biyotinidaz aktivitesinin ROC eğrisi analizi.	44
<b>Şekil 4.12.</b> Aile taraması ile tanı alan hastaların indeks vakayla akrabalık durumu.	45
<b>Şekil 4.13.</b> Aile taraması ile tanı alan hastaların cinsiyete göre dağılımı.	45
<b>Şekil 4.14.</b> Aile taraması ile tanı alan hastaların kısmi ve ağır eksikliğe göre dağılımı.	46
<b>Şekil 4.15.</b> Aile taraması ile tanı alan hastaların akrabalık durumu.	46
<b>Şekil 4.16.</b> Aile taraması ile tanı alan hastaların yıllara göre dağılımı.	47
<b>Şekil 4.17.</b> Semptomatik başvuran hastaların cinsiyete göre dağılımı.	49
<b>Şekil 4.18.</b> Semptomatik başvuran hastaların akrabalık durumu.	50
<b>Şekil 4.19.</b> Semptomatik başvuran hastaların bölgelere göre dağılımı.	50
<b>Şekil 4.20.</b> Semptomatik başvuran hastaların yıllara göre dağılımı.	51

## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1.</b> Biotinidaz eksikliği ve holokarboksilaz sentetaz eksikliğinin karşılaştırılması .....	9
<b>Tablo 2.2.</b> Biotinidaz aktivitesi.....	10
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların tanılara göre dağılımı.....	32
<b>Tablo 4.2.</b> Ulusal yenidoğan taraması ile saptanan 733 hastanın dökümü. ....	33
<b>Tablo 4.3.</b> Yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran hastalar. ....	37
<b>Tablo 4.4.</b> İzlemde nöbeti olan hastalar .....	39
<b>Tablo 4.5.</b> Gelişim geriliği olan hastalar. ....	40
<b>Tablo 4.6.</b> Aile taraması ile tanı alan hastaların dökümü. ....	47
<b>Tablo 4.7.</b> Semptomatik başvuran hastaların dökümü. ....	49
<b>Tablo 4.8.</b> Semptomatik başvuran hastaların başvuru şikayet ve muayenelerinin dağılımı .....	51
<b>Tablo 4.9.</b> Semptomatik başvuran hastaların özellikleri. ....	55
<b>Tablo 4.10.</b> Varyantların ağır eksikliğe göre dağılımı.....	60
<b>Tablo 4.11.</b> Varyantların kısmi eksikliğe göre dağılımı. ....	61
<b>Tablo 4.12.</b> Varyantlar ve ortalama enzim aktiviteleri. ....	63
<b>Tablo 5.1.</b> 2013-2020 döneminde yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların yıllara göre insidansı ve hastanemizde tanı alan hasta yüzdesi. ....	66

## 1. GİRİŞ

Biyotin suda çözüner bir vitamindir, hayvan hücrelerinde endojen sentezi yoktur ve yumurta sarısı, sakatat gibi gıdalarda bol miktarda bulunur. Genel olarak proteinlere bağı halde alınır, bağırsaklarda peptidazlar ile biyotin oligopeptitlere yıkılır ve intestinal biyotinidaz enzimi ile biyotin serbestleştirilerek emilir (1-3).

Biyotin pirüvat karboksilaz, propionil-KoA karboksilaz, metilkrotonil-KoA karboksilaz ile mitokondriyal ve sitozolik asetil-KoA karboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür (1).

Biyotinidaz enzimi proteinlerden biyotin serbestleşmesini sağlar. Eksikliğinde ise proteinlerden serbest biyotin ayrılamaz ve enzim yapısına kofaktör olarak katılamaz, enerji metabolizmasında aksama görülür (4).

Biyotinidaz eksikliği otozomal resesif (OR) kalıtmalı insidansı 1/61.067 olan kalıtsal metabolik hastalıktır (5, 6). Biyotinidaz aktivitesine göre kısmi ve ağır biyotinidaz eksikliği olarak ikiye ayrılır. Biyotinidaz aktivitesi %10'un altında olması halinde ağır, %10 ile %30 arasında kısmi eksiklik olarak adlandırılır (6). Ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalarda genellikle hayatın ilk iki ayında semptom görülür. Başvuruda en sık görülen semptomlar nöbet, hipotoni, döküntü, alopesi gibi cilt ve nörolojik semptomlardır. Hastaların yaklaşık %80'inde metabolik asidoz ve organik asidüri görülür. Hastalık tedavi edilmediği takdirde global gelişme geriliği, sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ve optik atrofi gibi kalıcı bulgular gelişir (7). Kısmi biyotinidaz eksikliğinin ise genellikle asemptomatik olmakla beraber enfeksiyon gibi stres durumlarında semptomatik hale gelebildiği bilinmektedir (8). Biyotinidaz eksikliğinin tedavisinde serbest biyotin kullanılır. Genel olarak kısmi eksikliği olan hastalara 5 mg/gün, ağır eksikliği olan hastalara ise 10 mg/gün biyotin tedavisi başlanmaktadır (9). Tedavi ile nöbet, hipotoni, asidoz ve cilt bulguları genellikle saatler içinde düzelir. Tedaviye rağmen sensörinöral işitme kaybı ve optik atrofi kalıcıdır (10). Tedavi başladıktan sonra bazı hastalar gelişim basamaklarını yakalayabilir, bazı hastalarda ise global gelişme geriliği kalıcı olabilir (10).

Günümüzde 200'ün üstünde genetik değişikliğin hastalığa yol açtığı bildirilmiştir (11). En sık bildirilen mutasyonlar ağır eksikliği olan hastalarda

c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, c.1368A>C (p.Gln456His), c.1612C>T (p.Arg538Cys); kısmi eksikliği olan hastalarda ise c.1330G>C (p.Asp444His)'dir (12, 13).

Biyotinidaz eksikliği erken saptanabilme ve tedavi edilmesi halinde hastaların semptomatik olmasının önlenmesi sebebiyle taramaya elverişli bir hastalıktır (14). İlk tarama 1984'de Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Virginia eyaletinde başlatılmıştır, zamanla çoğu ülkede yenidoğan tarama programına dahil etmiştir (15). Ülkemizde de Ekim 2008'den beri Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında taranmaktadır (16). Tarama ile hastalara asemptomatik dönemde tedavi başlandığı takdirde işitme kaybı, optik atrofi, global gelişme geriliği gibi uzun dönem kalıcı etkilerinin oluşması engellenebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı merkezimizde tanı alan ya da takip edilen hastaların klinik ve genetik özelliklerini değerlendirmektir. Bu amaçla hastanemizde 30 yıllık arşiv kayıtlarından hastaların sosyodemografik, klinik, laboratuvar ve genotip özellikleri incelenmiş, 901 hastalık bir vaka serisi elde edilmiştir. Ayrıca biyotinidaz eksikliği ile ilgili çok sayıda çalışma olsa da çok az çalışmada bu kadar geniş bir vaka serisi ve genotip incelemesi vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Biotin

Biotin suda çözünen bir vitamindir, vitamin H ya da vitamin B7 olarak da adlandırılır. Zincirlerden biri avidine bağlanmayı sağlayan üreido grubu içerirken, diğer zincir valerik asit eklenmiş tetrahidrotiofen grubu içerir. Biotinin sekiz stereoizomeri vardır, ancak biyolojik olarak aktif tek izomeri D-biotin formudur (1).

Biotin tüm canlılar için gereklidir. Hayvan hücreleri biyotini sentezleyemezken maya, bakteri ve bitkiler biyotin sentezleyebilir. İnsanda biyotin kaynağı diyetdeki ürünlerdir, karaciğer, böbrek gibi sakatatlarda, yumurta sarısında, yeşil yapraklı sebzeler ve inek sütünde bolca bulunurken, yağsız et, tahıl ve meyvelerde az bulunur (2). İnsanda bir diğer biyotin kaynağı ise bağırsaklarda simbiyotik olarak yaşayan bakterilerdir. Bu bakterilerin ürettiği biyotin emilir, ancak vücut ihtiyacının karşılanmasındaki rolü net değildir. Bu sebeple de günlük alınması gerekli olan miktar da tam bilinmez. Yine de güvenli biyotin alımının bebekler için günlük 35 µg, erişkinler için günlük 150-300 µg olduğu düşünülmektedir (1).

Yetersiz alıma bağlı biyotin eksikliği çok nadirdir, biyotin metabolizma bozukluğu olan, uzun süreli antikonvülsan kullanan, sürekli yumurta beyazı ile beslenen ve uzun süreli total parenteral nütrisyon alan kişilerde biyotin eksikliği gelişir (1, 17). Normal gebeliklerin yaklaşık yarısında sınırda biyotin eksikliği geliştiği gösterilmiştir (18). Hayvan deneylerinde biyotin eksikliğin özelliikle yarık damak ve mikrognati gibi fetal anomalilerle ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da insanda biyotin eksikliği ile fetal malformasyonun ilişkisi olup olmadığı hala net değildir (19). Biotinin uzun süre yüksek dozlarda alındığında dahi toksik olmadığı gösterilmiştir (1, 20). Belirtildiği gibi biyotin dışarıdan gıdalarla alınır ya da kolonda bulunan bakteriler tarafından sentezlenir. Gıdalarla alınan formu çoğunlukla proteinlerin lizin rezidülerine bağlı halde bulunur (2, 3). Proteine bağlı formu bağırsaklarda proteazlar ve peptidazlar ile yıkılarak biyositin ve biyotin oligopeptitlere parçalanır ve intestinal ve pankreatik biyotinidaz aktivitesi ile serbest biyotine dönüştürülür (1, 3).

Biyotinin bağırsaklardan emilmesi intestinal hücrelerin apikal membranında bulunan, pantotenik asit ve lipoat emiliminde de rolü olan, sodyum bağımlı multivitamin taşıyıcı ile gerçekleşir (1, 21). Biyotinin bazolateral membrandan transportu ise taşıyıcı aracılı *elektrojenik* olarak gerçekleşmektedir (22). Emilimi intraselüler ve ekstraselüler birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. İntraselüler olarak protein kinaz C ve  $Ca^{+2}$ /Calmodulin yoluyla emilim düzenlenirken, ekstraselüler olarak ise biyotin alım miktarındaki değişimlere bağılı olarak taşıyıcı protein artış ve azalışıyla düzenlenir (23). İntraselüler kontrol mekanizmaları ile sodyum bağımlı multivitamin taşıyıcı protein aktivitesi değiştirilir. Biyotinidaz eksikliği olan hastalarda sodyum bağımlı multivitamin taşıyıcı protein ve mRNA düzeyi arttırılarak biyotinin bağırsaklardan emilimi arttırılmış olur (3).

Karaciğer biyotin metabolizmasında önemli rol oynar, diğer tüm dokulara göre daha yüksek biyotin içermektedir. Sıçanlarla yapılmış deneylerde karaciğerin biyotin deposu olarak görev yapabildiği gösterilmiştir (1, 24, 25).

Biyotin böbrekte glomerüler membrandan süzülür ve proksimal tübülde geri emilir. Bu geri emilim proksimal tübül apikal membranında bulunan sodyum bağımlı taşıyıcı proteinler ile yapılmakta, düzenlenmesi ise yine protein kinaz C ve  $Ca^{+2}$ /Calmodulin yoluyla olmaktadır (1).

Biyotin valerik asit tarafından beta oksidasyonla, triptofan halkasından da oksidasyon yoluyla yıkılır ve metabolitleri idrarla atılır (26). Farmakolojik ve fizyolojik dozlarda biyotin verildikten sonra idrarda atılım %50 civarındadır (20). Biyotin ve metabolitlerinin safra yoluyla atılımı ise %2'den daha az olmaktadır (27).

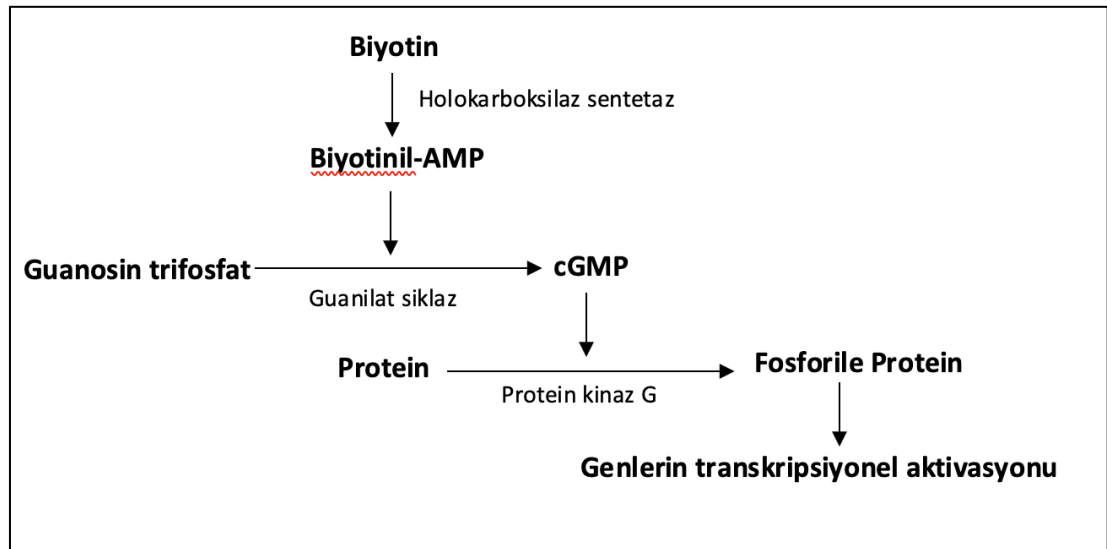
Biyotinin klasik metabolik yollardaki işlevi düşünüldüğünde eksikliğinin azalmış hücre poliferasyonu, anormal fetal gelişim ve immün sistemde bozulmaya neden olabileceği düşünülür (28). Çalışmalarda biyotin eksikliğinde glukokinaz aktivitesinin azalmış olduğu ve biyotin verilmesi ile aktivitenin normal düzeye geldiği görülmüştür (29). Ayrıca biyotin eksikliği olanlarda biyotin bağımlı karboksilazların ve holokarboksilaz sentetazın gen ekspresyonu azalmaktadır (30, 31). Daha önce de belirtildiği gibi biyotin eksikliği olanlarda holokarboksilaz sentetaz tarafından sodyum



bağımlı multivitamin taşıyıcı proteini kodlayan genlerin ekspresyonu artırılarak biyotin hücre içine girişi düzenlenir (32, 33).

Biyotin immün sistem için gerekli olduğu da bilinmektedir. Bir çalışmada biyotin verilmiş sağlıklı kişilerde periferik mononükleer hücre polifaryasyonunda, interlökin-1 beta ve interlökin-2 (IL-2) sentezinde azalma olduğu, IL-2'nin endositozunun ise arttığı izlenmiştir. Biyotin sonrası IL-2 gen ekspresyonu ile IL-2 reseptör gama gen ekspresyonu da artmıştır(34, 35).

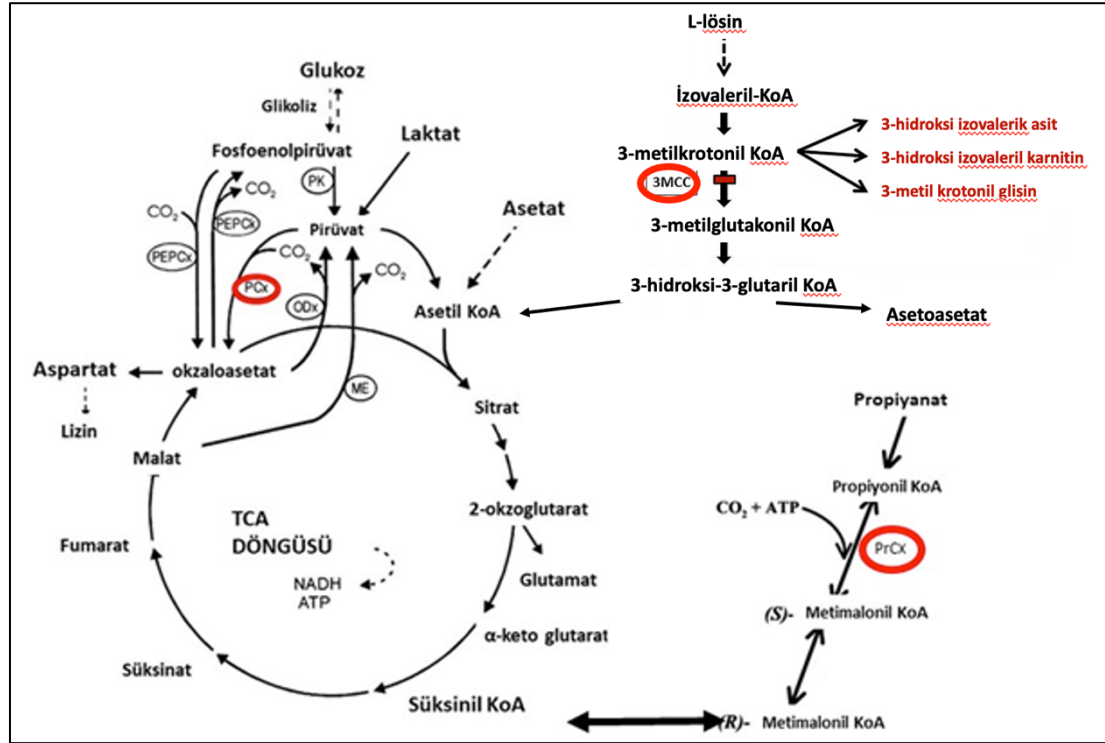
Biyotin gen ekspresyonu üstünde de etkilidir. Biyotini-AMP, guanilat siklazı aktive ederek *siklik* GMP (cGMP) oluşur. Bu da protein kinaz G'yi aktive eder. Böylece forforilasyonu arttırarak genlerin transkripsiyonu aktive edilir. Biyotin eksikliğinde bu genlerin transkripsiyonel aktivitesi azalır (28, 31, 36).



**Şekil 2.1.** Biyotinle genlerin *transkripsiyonel düzenlenmesi* (28).

Histonların biyotinlenmesi kromatin yapısında önemli bir rol oynar. Biyotin histonlara geri dönüşlü şekilde kovalent olarak bağlanır. Histonların 11 biyotinlenme alanı vardır (3, 28). Histonların biyotinlenmesi temel olarak holokarboksilaz sentetaz ile gerçekleşmekle beraber biyotinidaz da rol alır (37, 38). Biyotinidaz enzimi biyositin varlığında biyotini transferaz aktivitesi ile fizyolojik pH'da ve fizyolojik biyositin düzeylerinde histonları biyotinleyebilir (4, 39, 40). Her iki enzimin de aktivitesinde azalma sonucu histonların biyotinlenmesinin azaldığı, gen ekspresyon paterninin değiştiği ve yaşam süresinin azaldığı sirke sineğinde gösterilmiştir (41).

Memelilerde biyotin karboksilasyon reaksiyonlarında kofaktör olarak rol alır. Görev aldığı enzimler *pirüvat karboksilaz*, *propionil-KoA karboksilaz*, *metilkrotonil-KoA karboksilaz* ve *mitokondriyal ve sitozolik asetil-KoA karboksilaz* enzimleridir. Bu enzimler inaktif apoenzim şeklinde sentezlenir ve holokarboksilaz sentetaz enzimiyle lizin rezidülerine biyotin bağlanmasıyla aktif forma dönüştürülür (1).



**Şekil 2.2.** Biyotin bağımlı karboksilazların görev aldığı metabolik yollar.

Bu enzimler biyotin karboksilaz, karboksitransferaz ve biyotin-karboksil taşıyıcı protein komponentlerini içerirler ve karboksilasyonu iki aşamalı olarak gerçekleştirirler. Önce biyotin karboksilaz aktivitesi ile Mg ATP bağımlı olarak bikarbonat kullanılarak biyotin karboksilasyonu gerçekleşir. Sonrasında ise karboksiltransferaz aktivitesi ile karboksil grubu substrata aktarılır (42-44).

Pirüvat karboksilaz mitokondride bulunan bir enzimdir ve pirüvatın oksaloasetata karboksilasyonunu katalize eder (45). Oksaloasetat, trikarboksilik asit döngüsünde yer alan ara elemanlardan biridir, sitrata dönüşerek lipogeneze katılır, uzamış açlıkta fosfoenolpirüvat karboksikinaz ile fosfoenolpirüvata dönüştürülür,

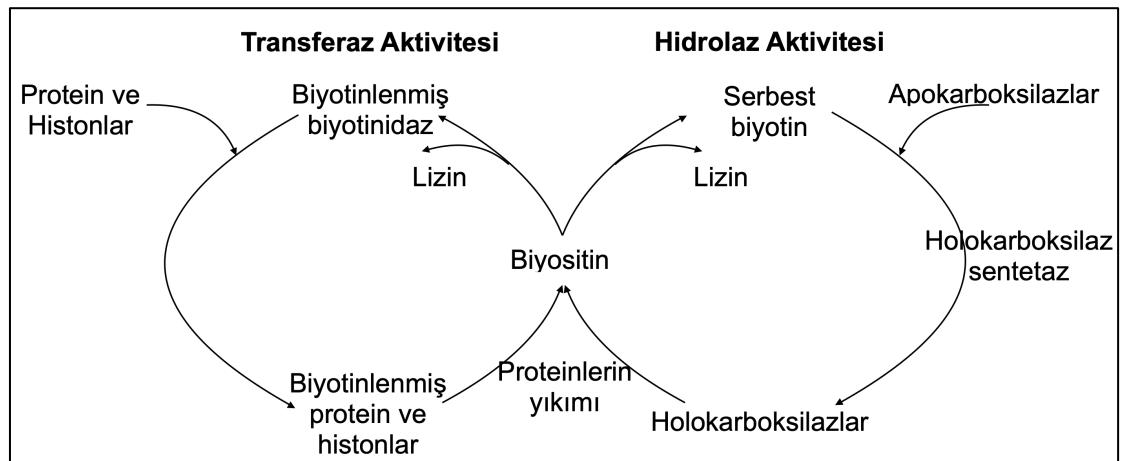
böylece hücrelerin enerji ihtiyacı için gerekli olan glukozun karbohidrat dışı substratlardan sağlandığı glukoneogenezde yer alır (45-47).

Propionil-KoA karboksilaz ise kolesterol, tek zincirli yağ asitleri, valin, izolösin treonin katabolizması sonucu oluşan propionil-KoA'nın metilmalonil-KoA'ya karboksilasyonunu katalizleyen, mitokondride bulunan enzimdir. Metilmalonil-KoA ise süksinil-KoA'ya dönüşerek trikarboksilik asit döngüsüne girer (43, 48).

Metilkrotonil-KoA karboksilaz lösin ve izovaleratın metabolizması esnasında 3-metilkrotonil-KoA'nın 3-metilglutakonil-KoA'ya dönüşümünü katalize eder (43).

Asetil-KoA karboksilaz yağ asidi biyosentezinde rol alan hız kısıtlayıcı bir enzimdir ve asetil-KoA'nın malonil-KoA'ya karboksilasyonunu katalize eder. İki formu vardır: sitozolik ve mitokondriyal. Sitozolik izoform asıl olarak karaciğer, kalp ve iskelet kasında, mitokondriyal form ise yağ asidi biyosentezinin çok az olduğu ancak beta oksidasyonun yoğun olduğu dokularda bulunur ve ürünü olan malonil-KoA ile karnitin palmitoil transferaz 1 üzerinden yağ asitlerinin beta oksidasyonunu düzenler (2, 49).

Organizmada metabolik işlevlerini tamamlayan bu karboksilasyon enzimlerinin lizozomda yıkılması sonucu biyositin ve biyotin kısa peptitleri oluşur. Bu ürünlerden biyotinidaz enziminin biyotinil hidrolaz aktivitesi ile biyotin serbestleştirilir ve hücreler tarafından tekrar kullanılır hale getirilir. Bu olaylar biyotin döngüsü olarak bilinir (1, 4, 9, 39).



Şekil 2.3. Biyotin döngüsü (4).

Biyotinidaz enzimi 76-77 kilodalton ağırlığında, 543 aminoasitten oluşan monomerik glikoproteindir. Dört major 5 minor izoformu olan enzim aktivitesi pH 5-6 iken optimumdur (50, 51). Altı *N-linked glikolizasyon* bölgesi bulunan bu enzimin bir işlevi de histonların biyotinlenmesidir. Biyotinidaz enziminin kovalent olmayan bağlar ile biyotini bağlayarak kanda biyotin taşıyıcısı olarak da görev aldığı gösterilmiştir (50, 52).

Biyotin metabolizmasını ilgilendiren iki önemli genetik hastalık vardır. Biri karboksilasyon enzimlerinin biyotiniasyonunda bozulmaya sebep olan holokarboksilaz sentetaz eksikliği, diğeri de biyotinin serbestleştirilmesindeki sorundan kaynaklanan bağlı biyotinidaz eksikliğidir.

İlk kez 1979'da pirüvat karboksilaz, propionil-KoA karboksilaz ve metilkrotonil-KoA karboksilaz aktivitesinde azalma saptanan bir hastada bu durum "multiple karboksilaz eksikliği" olarak adlandırılmış, 1981'de bu hastalık erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır. Erken başlangıçlı multiple karboksilaz eksikliğinin holokarboksilaz sentetaz enzim eksikliği sonucu geliştiği, OR olarak kalıtıldığı, vaka sayısı arttıkça başlangıç yaşının hayatın ilk birkaç günü ile sekiz yaş arasında değişmekle beraber hastaların yarısının ilk birkaç günde semptomatik olduğu anlaşılmıştır (10, 53). Hastalarda beslenme güçlüğü, kusma, hipotoni, nöbet, gelişim geriliği, alopesi, kızarıklık, seboreik dermatit, iktiyozis gibi cilt bulguları ile görülür. Tedavi edilmezse koma ve ölüm gelişebilir (54). Biyotinidaz eksikliğinden farklı olarak işitme kaybı görülmez. Ataklar genellikle araya giren katabolik süreç ya da yüksek protein alımıyla tetiklenir (10). Laboratuvarda biyotin bağımlı karboksilazların aktivitesinde azalmaya bağlı olarak, laktik asidoz, 3-metilkrotonil-KoA ve propionil-KoA metabolitlerinde birikim ve idrarla atılımı, biyotin bağımlı karboksilazların aktivitesinde azalma görülür. Biyotinidaz eksikliğinden, serumda biyotinidaz aktivitesi ölçülerek ayırt edilebilir. Kesin tanı holokarboksilaz sentetaz gen analizi ile ya da indirekt olarak iki biyotin bağımlı karboksilazın biyotin fakir ortamda düşük ölçülen aktivitesinin biyotin eklenmesi ile normale gelmesi ile konulabilir. Holokarboksilaz sentetaz aktivitesinin doğrudan ölçülmesi biyotin bağlanma bölgesi gerektiren bir proteine ihtiyaç duyduğu için rutinde kullanılmamaktadır (10). Tedavide oral biyotin

kullanılmaktadır. Tedavi dozu enzim eksikliğinin düzeyine göre ayarlanmalıdır. Çoğu hasta 10-20 mg/gün dozlarına yanıt verirken bazı hastalarda 100 mg/gün dozuna çıkmak gerekebilir. Tüm hastalar biyotine kısmen ya da tamamen yanıt verir (55). Tedaviyle normal gelişim basamakları kazanan, ketoasidozu olmayan hastalar olabileceği gibi gelişme geriliği, ketoasidozu ve organik asidürisi olan hastalarda olabilir (56).

## 2.2. Biyotinidaz Eksikliği

Otozomal resesif kalıtmı kalıtsal bir metabolik hastalık olan biyotinidaz enzim eksikliği 1982 yılında geç başlangıçlı/*juvenil* multiple karboksilaz eksikliği olan beş hastada tanımlanmıştır (5).

**Tablo 2.1.** Biyotinidaz eksikliği ve holokarboksilaz sentetaz eksikliğinin karşılaştırılması (40).

	Holokarboksilaz Sentetaz Eksikliği	Biyotinidaz Eksikliği		Holokarboksilaz Sentetaz Eksikliği	Biyotinidaz Eksikliği
Letarji	+	+	İşitme kaybı	-	+
Hipotoni	+	+	Optik atrofi	-	+
Nöbet	+	+	Miyopati/ nöropati	-	+
Ataksi	+/-	+	İmmün sistemde bozukluklar	-	+
Gelişme geriliği	+	+	Metabolik asidoz	+	+/-
Döküntü	+	+	Hiperamonyemi	+	+
Alopesi	+	+	Organik asidüri	+	+
Konjonktivit	+/-	+	Biyosidin birikimi	-	+

Biyotinidaz enzim eksikliğinde biyotinil peptit ve biyosidinden biyotin serbestleştirilememesi sonucu idrarla biyosidin kaybedilmesine bağlı olarak biyotin eksikliği ve buna bağlı olarak klinik bulgular gelişir (57). Normal biyotinidaz enzim

aktivitesi 4,9 U/L ile 8,8 U/L arasında değişmektedir. Semptomatik hastaların ortalama biyotinidaz aktivitesi normalin %3'ü olarak saptanmıştır. Bunun üç standart sapma üstü olan %10 ise ağır eksiklik için sınır değer kabul edilmiştir. Enzim aktivitesinin normalin %10'u ile %30'u arasında olması kısmi eksiklik olarak tanımlanmaktadır (6, 58).

**Tablo 2.2.** Biyotinidaz aktivitesi (58).

	Biyotinidaz aktivitesi (nmol/dk/ml serum)
Sağlıklı kontroller	7,57 ± 1,41
Ağır eksikliği olan hastaların ebeveyni	3,49 ± 0,72
Semptomatik ağır eksikliği olan hastalar	0,12 ± 0,18
Yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastalar	0,19 ± 0,16
Kısmi biyotinidaz eksikliği olan hastalar	1,47 ± 0,41

### 2.2.1. İnsidans

1988'de yenidoğan programı kapsamında Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Meksika, Japonya, İtalya, İspanya, İskoçya, İsviçre, Avusturalya ve Batı Almanya'da taranan bebeklerle yapılan bir çalışmada biyotinidaz eksikliği insidansı 1/61.067 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kız erkek oranı 0,67'dir (6). Ülkemizde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Bölümünce 1998 yılında yenidoğan fenilketonüri taraması için alınan kan örnekleri kullanılarak 371.654 bebek biyotinidaz enzim eksikliği yönünden de taranmış ve biyotinidaz enzim eksikliği insidansı 1/11.614 olarak bulunmuştur (59).

### 2.2.2. Klinik

Yenidoğan taraması ile tanı alan hastalar hariç biyotinidaz enzim eksikliğinde tanı yaşı bir hafta ile 10 yaş arasında değişmekte, hastalar sıklıkla bir hafta-iki yaş arasında semptomatik olmaktadır (7). Atak halinde çoğunlukla beslenme ve solunum güçlüğü, alopesi, döküntü, nöbet, hipotoni, ataksi görülmektedir. Bulbar tutulumla

bağlı gelişen beslenme güçlüğü, kusma ve öğürme şeklinde olurken, solunum problemleri apne, stridor ve hiperventilasyon şeklindedir. Gelişme geriliği, konjonktivit, mantar enfeksiyonları, tekrarlayan üst solunum yolu ve akciğer enfeksiyonları, optik atrofi ve görme problemleri, işitme kaybı da diğer klinik prezentasyonlarıdır. Hastalar adölesan ve çocukluk döneminde de kas güçsüzlüğü, spastik parazi ve göz problemleri ile semptomatik olabilmektedir (7, 40, 50, 60-62).

Biyotinidaz eksikliği olan hastalarda en sık nörolojik bulgular nöbet ve hipotonidir. Ağır eksikliği olan tedavisiz hastaların yaklaşık %70'inde, ilk bulgu olarak nöbet gelişmektedir (7, 40). Nöbetler genelde myoklonik olmakla beraber fokal, jeneralize tonik klonik (JTK) ya da infantil spazm şeklinde olabilir (50). Elektroensefalografi (EEG) bulguları normalden multifokal diken ve hipsaritmiye kadar değişebilir, klinik nöbeti olmayanlarda da EEG bozukluğu görülebilir. Nöbetler çoğunlukla antiepileptiklerle kontrol edilemezken biyotine dramatik yanıt verir. Biyotinidaz eksikliği dirençli nöbeti olan tüm hastalarda düşünülmelidir (40).

Hastalarda gelişim basamaklarında durma ya da gelişim basamaklarında kayıp görülebilir. Genellikle tedavi sonrası kaybedilen gelişim basamakları hızla kazanılır ancak bazı hastalarda ileri dönemlerde global gelişme geriliği görülebilir (7, 62).

Ataksi yaklaşık %50 hastada başvuru semptomu olarak görülür. Genellikle tedavi ile gerilemekle beraber araya giren enfeksiyon gibi stres durumlarında alevlenmeler görülebilir (7, 62).

Büyük çocuklar ataksi, kas gücü kaybı, spastisite, hipotoni, ani/progresif görme kaybı, solunum sıkıntısı, alopesi ve döküntü ile başvurabilir, tablo santral sinir sistemi hastalıklarını taklit edebilir. Yakınmalar enfeksiyon gibi stres oluşturan durumlardan sonra başlayabilir. Bu enfeksiyon basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu dahi olabilir. Hastaların bir kısmında beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde immünolojik hastalıklarda görülen oligoklonal bant ve immüoglobulin (Ig) G düzeylerinde artış görülmüştür. Bu da hastaların yanlış olarak transvers miyelit, nöromiyelitis optika, multiple skleroz gibi tanılar almasına yol açmıştır. Hastalar genellikle tekrarlayan ataklar ile başvurularında ya da düşünülen hastalığa yönelik tedaviye beklenen yanıtın görülmemesi ile tanı almaktadır. Tedavi sonrası uzun

dönemde genellikle nörolojik bulgular gerilemekle beraber bazı hastalarda spastisite, optik atrofiye bağlı görme kaybı devam edebilir (61, 63-70).

Semptomatik tanı almış biyotinidaz eksikliği olan hastalarda işitme kaybından bağımsız olarak öğrenme güçlüğü ve konuşma bozuklukları görülmektedir (71).

Biyotinidaz eksikliği olan hastalarda cilt ve cilt eklerine ait bulgular oldukça değişkendir. Tam ya da kısmi alopesi, saç renginde açılma ve kuruluk ile kırılğan saçlar görülebilir. En sık perioral bölgede olmak üzere cilt mukoza birleşim yerinden başlayıp tüm vücuda yayılan pullu, eritemli, makülopapüler döküntü görülür. Seboreik dermatit, soyulma, ciltte kuruluk, hiperkeratozis, psoriasis, oral ülser, glossit görülebilir. Cilt bulguları yanlışlıkla çinko eksikliğine bağlı akrodermatitis enteropatika olarak değerlendirilebilir. Açık cilt lezyonlarında, T ve B hücre fonksiyonlarında bozulmanın da katkısıyla, kandida enfeksiyonu sıktır ve dermatiti kötüleştirir. Biyotin tedavisi sonrası lezyonlar sıklıkla bir hafta içinde düzelmektedir (9, 62, 72-74).

Biyotinidaz enzim eksikliğinde yabancı cisim aspirasyonu ile karışabilecek akut laringeal stridor görülebilir (75). Ciddi solunum sıkıntısı sebebi ile trakeotomi açılması gereken, ancak bundan fayda görmeyen hasta bildirilmiştir (76).

Oftalmolojik problemler ağır eksikliği olan tedavisiz hastaların yaklaşık yarısında görülür. En sık bulgular optik atrofi ve keratokonjonktivittir, retinal pigment epiteli kaybı, retinal dejenerasyon olabilir. Konjonktivit, blefarit, korneal ülserlerin enfeksiyöz komplikasyonları, şaşılık, nistagmus, opsoklonus gibi hareket bozuklukları görülebilir. Retina dejenerasyonuna bağlı miyopi bildirilmiştir. Semptomlar yaşamın ilk birkaç gününde başlayabileceği gibi adolesan dönemde de ortaya çıkabilir. Enfeksiyöz problemler dışında göz bulguları genellikle ilk başvuru şikayeti değildir. Optik atrofide tedavi ile tam düzelme sağlanamazken enfeksiyöz bulgular genelde düzelir (40, 62, 69, 77).

Biyositin suda çözülür ve idrarla atılır. Bu nedenle biyositin toksik olup olmadığı henüz net değildir. Biyotin başlanan hastalarda biyositin oluşumu devam etmekte ancak işitme kaybında ilerleme görülmemektedir. Sensörinöral işitme kaybının biyotin eksikliği ile beraber biyositin ve biyotinli peptilerin birikimi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Yenidoğan taraması ile asemptomatik dönemde tanı alıp



biyotin tedavisi başlanan hastalarda da bu birikim olmaktadır. Ancak bu hastalarda biyotin eksikliği görülmemektedir. Patogenezden biyositin toksisitesi mi yoksa biyotin eksikliğinin mi sorumlu olduğu bilinmemektedir (9, 71, 78). Tipik odyometrik bulgu bilateral orta-ağır SNİK'tir (40). Bir çalışmada ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalarda işitme kaybı %40 bulunmuştur (7). Diğer bir çalışmada işitmenin normal olduğu düşünülen hastalar da odyolojik olarak değerlendirilmiş, bazılarında işitme kaybının olduğu saptanmıştır ve işitme kaybı sıklığı %76 olarak hesaplanmıştır (71). İşitme kaybı olan hastaların 2/3'si işitme cihazı kullanırken, %83 hastada da konuşma problemi olduğu görülmüştür. (71). İşitme kaybı olan hastaların çoğunda biyotinidaz enzim proteininin yokluğuna sebep olan *null* mutasyonlar saptanırken işitmenin normal olduğu vakaların çoğunda hatalı protein yapımına sebep olan *missense* mutasyonlar bulunmuştur (71, 79).

Aile öyküsü nedeni ile yenidoğan döneminde tanı almış ve biyotin başlanmış üç hastada işitme kaybı saptanmamış, işitme kaybının geç tanı alan vakalarda genellikle tanı almadan önce mevcut olduğu görülmüştür (79). Tedavi başlanmasından sonra var olan kayıp geri dönmez ancak daha fazla kayıp gelişmediği bilinir (40, 71, 79). Literatürde tedavi altında olan bir hastanın 3,5 yaşındayken işitme kaybının olmadığı, hasta 4,5 yaşına geldiğinde SNİK geliştiği görülmüştür (62). Bu nedenle işitmesinde sorun olmayan tedavideki hastalarda da düzenli olarak işitme testi yapılması önerilmektedir (40, 71).

Biyotinidaz enzim eksikliğinde ani bebek ölümü de bildirilmiştir. Aralarında akrabalık olmayan anne babanın, yatakta ölü bulunan 23 aylık erkek çocuklarının beş buçuk aylıkken nöbetlerinin başladığı, cilt döküntüsü, saçlarda seyrelmesi olduğu, son iki aydır letarjik olduğu öğrenilmiş, otopside herhangi bir sebep saptanamaması üzerine hasta ani bebek ölüm sendromu olarak bildirilmiştir. Hastadan postmortem inceleme yapmak mümkün olamayınca anne baba enzim çalışmasında biyotinidaz aktivitesi taşıyıcılık düzeyinde bulunmuş ve hastada da kliniği ile beraber biyotinidaz eksikliği olabileceği düşünülmüştür (80). Bir başka yayında yenidoğan taraması ile 15 günlükken biyotinidaz eksikliği saptanan ancak aileye ulaşılamadığı için tedavi başlanamamış bebeğin 32 günlükken ani bebek ölümü sendromu tanısı ile

kaybedildiği bildirilmektedir (81). Biotinidaz eksikliği olan 31 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da hastaların dördünün metabolik koma ile kaybedildiği görülmüştür (7).

Biotinidaz enzim eksikliğinde immün sistemin de etkilendiği Fischer ve arkadaşları tarafından 1982 yılında “biyotine yanıtı multiple karboksilaz eksikliği” tanısı olan hastada monosit fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi ile farkedilmiş, azalmış monosit prostaglandin E2 üretiminin biyotin verilmesi ile arttığı bildirilmiştir. Bu durumun asetil-KoA karboksilaz disfonksiyonuna bağlı yağ asiti üretiminde bozulma sonucu prostaglandin üretememe sebebiyle olduğu düşünülmektedir (82). Bir başka yayında da, dirençli mukokütanöz kandidiyazis, kulak enfeksiyonu, subkutan apse, hipotoni, bilinçte bozulma ile getirilen yedi aylık kız hastanın ağır kombine immün yetmezlik tanısı ve biyotinidaz enzim eksikliği tanısı aldığı, biyotin başlandığı, eş zamanlı kemik iliği nakli yapıldığı bildirilmiştir. Klinik iyileşmenin kemik iliği nakli ile mi sağlandığı yoksa tüm bulguların biyotinidaz eksikliği nedeni ile mi olduğu genetik inceleme olmadığı için hiç bilinmemiştir (83). Daha sonraki yıllarda ateş, apne ve hipotoni ile getirilen dört aylık hemofagositik lenfositariosis tanısı almış hastada biyotinidaz eksikliği de saptanmış, biyotin tedavisi ile semptomları düzelen hastada hemofagositik lenfositariosis ile ilişkili mutasyon saptanamamıştır (84). Bir başka yayında ise tekrarlayan oral moniliazis, üst solunum yolu enfeksiyonları, diaper dermatiti, cilt döküntüsü ve SNIK olan, başlangıçta immün yetmezlik düşünülen ancak saptanamayan hastada biyotinidaz eksikliği tanısı konulduğu, biyotin tedavisi sonrası SNIK dışında tüm yakınmaların düzeldiği bildirilmiştir (85).

Kısmi biyotinidaz eksikliği ilk kez yenidoğan tarama programları sonrasında tanımlanmıştır. İlk hasta tanımlandığında prognoz hakkında bilgi de yoktu. Hastaların hiçbirinde semptom olmadığı için, kısmi eksikliği olanların tedavisiz de asemptomatik olabilecekleri düşünülüyordu. Ancak bir çalışmada tedavisiz izlenen kısmi biyotinidaz enzim eksikliği olan bir hastanın semptomatik olduğu, biyotin tedavisi sonrası şikayetlerinin gerilediği bildirilmiştir (8). Daha sonra kısmi biyotinidaz eksikliği olan, tedavisiz oldukları dönemlerde semptomatik olan, döküntü, kızarıklık gibi hafif semptomlardan nöbet, hipotoni, gelişme geriliğine kadar değişen belirtiler gelişen

ancak ağır eksiklik vakalarına göre daha hafif şikayetleri olan hastalar bildirilmiştir. Bu hastaların şikayetleri çocuklukta görülebileceği gibi hastalar ilk defa erişkin yaşta da semptomatik olabilirler. Genelde bulgular biyotin başlanması sonrası düzelmektedir, ancak düzelmeyenler de olabilir (86). Biyotinidaz eksikliğinde semptomlar sadece enzim eksikliğinin düzeyine bağlı olmayıp ekzojen biyotin alımı, metabolik yollardaki biyotin ihtiyacı gibi başka faktörlerden de etkilenir.

Bazı ağır eksikliği olan hastalar enfeksiyon gibi katabolizmanın arttığı durumlarda semptomatik olabilmektedir. Kısmi eksikliği olan hastalar da stres durumlarında semptomatik hale gelmektedirler (8). Kısmi biyotinidaz eksikliği olan hastalarda da semptomlar ağır eksikliği olanlara göre daha hafif olabilmekle beraber döküntü, alopesi, ataksi, hipotoni ve gelişme geriliğine görülmektedir. Çoğu semptom biyotin tedavisi ile düzelir (86, 87). Bu sebeple 5-10 mg/gün dozlarında biyotin tedavisi önerilmektedir (8).

### **2.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları**

Biyotinidaz eksikliği olan hastalarda pirüvat karboksilaz aktivitesinde azalmaya bağlı olarak laktat; metil krotonil-KoA karboksilaz aktivitesinde azalmaya bağlı olarak 3-hidroksi izovalerik asit, 3-metilkrotonil glisin ve izovaleril glisin; propionil-KoA aktivitesinde azalmayla da 3-hidroksi propionat birikir (88). Hafif hiperamonemi görülebilir (40). Hastalarda en sık 3-hidroksi izovalerik asit, 3-metilkrotonil glisin, 3-hidroksi propionat ve metilsitrat atılımı vardır (7). İdrarda 3-hidroksiizovalerik asit atılımı en erken ve en duyarlı belirteçtir. Biyotinidaz eksikliğinde plazmada biyotin düzeyinde azalma hastaların yarısından azında görülürken, idrarda azalmış biyotin atılımı erken ve hassas bir göstergedir (88, 89). Laktat ve 3-hidroksiizovalerik asit düzeyleri hastalığın ağırlığı ve biyotinidaz aktivitesinin eksikliği ile ilişkilidir (88). Etkilenen hastalarda laktik asidemi olmasa bile BOS ya da manyetik rezonans (MR) spektroskopide laktat yüksekliği ve organik asit birikimi görülür (40, 88, 90).

Hipotoni, nöbet, döküntü gibi klinik bulgular biyotinin daha hafif eksikliklerinde de ortaya çıkmaktayken, bu düzeylerde karboksilaz enzim aktivitelerinin hala korunmuş olmasına bağlı ketolaktik asidoz ve organik asidüri

görülmemektedir. Ağır biyotin eksikliği olan hastalarda karboksilasyon enzimlerinin fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak organik asidemi vardır. Bu hastaların da yaklaşık %20'sinde organik asidemi görülmeyebilir (7, 40, 62, 91).

Biyotinidaz eksikliği olan semptomatik hastaların çoğunda kranial görüntüleme patoloji saptanmamakla beraber patoloji saptanan hastalarda serebral/serebellar atrofi, serebral ödem, bazal ganglionlarda kalsifikasyon, ventrikülomegali ve beyaz cevherde azalma en sık görülen bozukluklardır (40, 78, 90, 92-94). Spinal kordda T2 sekanslarda sinyal artışı saptanabilir (64, 66-68). Leigh sendromuna benzer radyolojik bulgular, kistik lezyonlar, bazal ganglion kalsifikasyonu, serebral ödem, difüzyon kısıtlılığı gelişebilir (76, 92, 94, 95). MR spektroskopide laktat ve kolin pikinde artışı, N-asetilaspartat pikinde azalma ve kolinin kreatine oranında ters dönme görülebilir (90). Tedavi sonrası bulgular düzelebileceği gibi progresif serebral atrofi de görülebilir (78, 90, 92).

#### **2.2.4. Biyotinidaz Aktivitesi Ölçümü**

Biyotinidaz enzim aktivitesinin saptanması için 1-2 ml serum ya da plazma örneği gereklidir. Tam kan alındıktan sonra santrifüj edilmeli ve hemen çalışılmayacaksa -80 °C'de çalışılana kadar saklanmalı, çalışılmadan hemen önce eritilmelidir. Çünkü enzim stabilitesi -20 ile +4 °C arasında hızla azalır. Enzim aktivitesi normal olduğu halde örnek alınma ve saklanma koşullarının uygunsuzluğu sebebi ile yanlış olarak düşük enzim aktivitesi saptanabilir. Bu tür yanlışlıkların önlenmesi için olası hasta birey ile beraber ebeveynleri ve bir sağlıklı akraba dışı kontrolden de kan alınarak beraber çalışma yapılmalıdır (58, 78). Fibroblast, lökosit ya da diğer dokularda enzim çalışmak kanda çalışmaktan daha zordur. Ayrıca kültüre edilmiş amniyositlerde de enzim aktivitesi çalışılabilir. Bu prenatal tanıyı olanaklı kılar. Ancak biyotinidaz eksikliği tedavi edilebilir kalıtsal bir metabolik hastalık olduğu için sıklıkla prenatal tanı yapılmamaktadır. Postmortem örneklerde yapılan enzim çalışmaları da doğru sonuç vermemektedir. Bu hastalarda ebeveynlerden enzim çalışması ya da genetik çalışma yapılabilir (58).

Biyotin, biyotinidaz enziminin kompetitif inhibitörüdür. Ancak bu inhibisyon için çok yüksek dozlarda biyotin bulunması gerekir. Farmakolojik dozlarda verilen biyotin bu inhibisyonu sağlamaz ve enzim aktivitesine etki etmez (9).

İlk olarak 1963'de biyotinidaz aktivitesinin Knappe tarafından biyositin analogu olan N-biyotiniil-para-aminobenzoat kullanılarak kolorimetrik olarak ölçülmesini sağlayan metot geliştirilmiştir (96). Serum örneği 37 °C'de 30 dk substrat ile inkübe edilir, biyotinidaz enzimi N-biyotiniil- para-aminobenzoatı biyotin ve para-aminobenzoata parçalar. Reaksiyonun trikloroasetik asit ile durdurulması sonrası para-aminobenzoatın amino grubu diazotize edilerek N-1-naftiletillen-diamin hidroklorid ile birleştirilir. Oluşan azol boyası pembe-mor renkte gözle görülebilir, 546 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilir (97).

Yaklaşık 20 yıl sonra biyotinidaz aktivitesinin fluorimetrik olarak ölçülmesini sağlayan yöntem geliştirilmiştir. Bu metotta biyotiniil- 6-aminokinolin biyotinidaz aktivitesi ile biyotin ve 6-nitrokinoline yıkılır. Kolorimetrik yöntem üstünlüğü çok az miktarda plazma ile çalışmanın yapılabilmesidir, ancak maliyeti fazladır (98). Albüminin normalin üstünde olduğu ve valproat gibi antiepileptik kullanan hastalarda enzim aktivitesi yanlış olarak düşük saptanabileceği gibi trigliserid ve Ig yüksekliğinde ise enzim aktivitesi yanlış olarak normal saptanabilir (50).

Merkezimizde 2016 yılında yapılan bir çalışmada fluorimetrik ve spektrofotometrik yöntemle ölçülen biyotinidaz enzim aktiviteleri karşılaştırılmış, hastaların genetik sonuçlarıyla da karşılaştırılarak tanılar doğrulanmış, fluorimetrik yöntem %100 sensitif, %97 spesifik bulunurken, spektrofotometrik yöntem %90,5 sensitif, %93,7 spesifik saptamıştır. Hasta olduğu halde spektrofotometrik yöntemle enzim aktivitesi normal bulunan hasta yüzdesi %9,5 olarak bulunmuştur. Hastalığın erken tanı ile tamamen tedavi edilebileceği düşünüldüğünde bu oran önemlidir. Spektrofotometrik yöntemle kısa sürede sonuç alındığı ve maliyetinin düşük olmasına karşın daha düşük sensitiviteye sahipken, fluorimetrik yöntemin daha sensitif olduğu, ancak daha uzun sürede sonuçlandığı, maliyetinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (99).

Biyotinidaz eksikliği için referans değerler daha önce belirlenmiş olmakla beraber her laboratuvar kendi normal, heterozigot, kısmi ve ağır eksiklik ile normal yenidoğanlar için referans değerlerini belirlemeli ve bu standart değerleri düzenli olarak kontrol etmelidir (58). Enzim aktivitesinin oda sıcaklığında hızlı bozulduğu da unutulmamalıdır.

### 2.2.5. Genetik

Biyotinidaz enzimini kodlayan gen 3p25'de lokalizedir. Üç intronu, dört eksonu vardır (50, 100). Biri ekson 1'de diğeri ekson 2'de olmak üzere iki başlangıç kodonu vardır, nispeten kısa olduğu için tüm geni sekanslamak görece kolaydır (101, 102).

Biyotinidaz eksikliği yol açan mutasyonlar "*missense*", "*nonsense*", tek ve çoklu nükleotid silinmesi ya da eklenmesi, "*cryptic splice site*" mutasyonlarıdır. Şimdiye kadar ekson 1'de hiç mutasyon bulunmamıştır. Bu da ekson 1'in ilk başlangıç kodonu içermesi ancak daha iyi korunan ve muhtemelen asıl kullanılan ikinci başlangıç kodonu içermemesi ve ekson 1'de değişikliklerin enzim sentez ya da salgılanmasına etki etmemesi ile açıklanabilir (102).

Biyotinidaz eksikliğinde genotip-fenotip ilişkisi net değildir. *Delesyon/insersiyon* ve "*nonsense*" mutasyonlar enzim aktivitesinin yokluğu ile sonuçlanmakla beraber "*missense*" mutasyonlar enzim aktivitesinin tam yokluğuna yol açmayabilir (50). Günümüzde biyotinidaz geninde 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir (11). Ağır eksiklik vakalarında en sık görülen mutasyonlar c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, c.1368A>C (p.Gln456His), c.1612C>T (p.Arg538Cys) iken, daha hafif kliniğe sebep olan vakalarda ise c.1330G>C (p.Asp444His)'dir (12, 13).

Semptomatik biyotinidaz eksikliği olan hastalarda en sık saptanan mutasyon c.98\_104delGCGGCTGinsTCC mutasyonudur. Hastaların yaklaşık %50'sinde saptanmaktadır. Ekson 2'de bulunur, 7 bp içeren *delesyon* ve 3 bp içeren *insersiyondan* oluşan çerçeve kayması bir mutasyondur. Bu *delesyon ve insersiyon* 68.

aminoasitte sonlanma kodonu gelmesi ile 68. aminoasitte erken kesilmiş bir protein ile sonuçlanır (103).

Semptomatik biyotinidaz eksikliği olan çocuklarda ikinci en sık saptanan mutasyon ekson 4'te bulunan sonlanma bölgesine yakın olan CpG dinükleotitte görülen c.1612C>T (p.Arg538Cys) mutasyondur. Bu, 1612. pozisyondaki sitozinin timine dönmesi ile 538. aminoasit olan arjininin yerine sistein gelmesine neden olan "missense" nokta mutasyondur. Değişiklik proteinin karboksi terminalinden sadece beş aminoasit önce gerçekleşmekte ve molekül içi ve moleküller arası uygunsuz disülfid bağlarının oluşumuna yol açmakta, olay anormal enzimin daha hızlı yıkılması ve hücre dışına salgılanmasında bozulma ile sonuçlanmaktadır (104).

Yenidoğan taraması ile saptanan hastalarda en sık ağır eksiklik yapan mutasyon ise c.1368A>C (p.Gln456His) mutasyonudur. Bu nokta mutasyonunda 1368. pozisyondaki adeninin sitozine dönmesi ile 456. pozisyondaki glutaminin yerine histidin gelir, sonuç olarak ölçülebilen ancak çok azalmış enzim aktivitesi vardır (105). Yenidoğan taraması ile saptanan ve ağır eksiklik yapan ikinci sık mutasyon ise her iki allelede c.511G>A (p.Ala171Thr) ve c.1330G>C (p.Asp444His)'in *cis* pozisyonda bulunduğu durumdur (78).

Ülkemizde semptomatik hastalarda en sık saptanan mutasyon c.98\_104delGCGGCTGinsTCC iken, ikinci sık izlenen mutasyon, diğer ülkelerden farklı olarak, c.235C>T (p.Arg79Cys)'dir. Bu mutasyonda 235. pozisyondaki sitozinin guanine dönmesi ile 79. pozisyondaki arjinin yerine sistein gelir. Bu da anormal disülfid bağı oluşumu ile sonuçlanır (81).

Kısmi biyotinidaz eksikliğinde en sık rastlanan c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyonu, kısmi eksikliği olanların %98'inden fazlasında bir allelede saptanır (50, 106). Bu mutasyonda 1330. pozisyonda bulunan guaninin sitozine dönmesi ile 444. pozisyondaki aspartik asit histidine döner. Bu değişikliğin enzim stabilitesini azaltarak enzim aktivitesinde azalmaya sebep olabildiği düşünülmektedir (107). Bir allelede bulunan c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyonu enzim aktivitesini o allel için %50 azaltmaktadır. Bu varyantın toplumda bulunma sıklığı 1997 yılında ABD'den yapılan bir çalışmada 0,039 olarak hesaplanmıştır (108). Genelde c.1330G>C (p.Asp444His)

mutasyonu ağır eksiklik yapan bir varyant ile bileşik heterozigot olarak bulunduğunda çoğunlukla kısmi biyotinidaz eksikliğine yol açar (106). Homozigot olduğunda ise enzim aktivitesinin %50 civarında olduğu görülmüştür ve tedavisiz semptomatik olmadıkları için c.1330G>C (p.Asp444His) için homozigot olanlara da tedavi önerilmemektedir (50). Bazen hatta sıklıkla c.511G>A (p.Ala171Thr) ve c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyonları aynı allelde birlikte bulunabilmektedir, çift homozigot olarak saptanırsa ağır eksikliğe yol açmaktadır (102, 106, 108).

Akraba evliliklerinin nadir olduğu toplumlarda hastalar genelde bileşik heterozigot iken ülkemiz gibi akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda homozigot mutasyonlar siktir (79).

Genetik çalışmalar 3 farklı şekilde yapılabilir: hedef mutasyon analizi, tüm genin sekanslanması ve *delesyon/duplikasyon* analizi. Hedef mutasyon analizlerinde ağır eksiklik yaptığı bilinen, o toplumda sık görülen dört mutasyon ile kısmi eksiklikte en sık saptanan c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyon aranır. Bu şekilde mutasyonların yaklaşık %60'ı saptanabilir. Bir diğer yöntem olan tüm gen sekanslama ile patolojik varyanların %99'u saptanabilir. *Delesyon* analizi de yapılabilir ama biyotinidaz geninde bildirilmiş büyük *delesyon* bulunmamaktadır (50).

Merkezimizde 2014 yılında yapılan, toplam 210 hastanın değerlendirildiği çalışmada biyotinidaz eksikliği olan hastalarda en sık görülen mutasyonların belirlenmesi hedeflenmiş, sonuçta %32,2 oranı ile c.470G>A (p.Arg157His), %18,1 ile c.1330G>C (p.Asp444His), %14,2 ile c.98\_104delGCGGCTGinsTCC ve %7,8 ile c.1595C>T (p.Thr532Met) mutasyonlarının en sık izlendiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, c.393del (p.Phe131 Leufs\*28x), c.171T>G (p.Tyr57Ter), c.235C>T (p.Arg79Cys), c.278A>G (p.Tyr93Cys), c.470G>A (p.Arg157His), c.511G>A/c.1330G>C (p.Ala171Thr/p.asp444His), c.557G>A (p.Cys186Tyr), c.1253G>C (p.Cys418Ser), c.1339C>T (p.His447Tyr), c.1368A>C (p.Gln456His), c.1438G>A (p.Gly480Arg), c.1489C>T (p.Pro497Ser), c.1493dup (p.Pro498fs\*13), c.1595C>T (p.Thr532Met) mutasyonlarının homozigot olması durumunda ağır biyotinidaz eksikliğine yol açtığı, yenidoğan taraması ile yönlendirilen, ancak tanı anında semptomatik olan hastaların da çoğunda



c.98\_104delGCGGCTGinsTCC mutasyonu saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyonu için homozigot olan hastaların enzim aktivitesi, değişken olmakla birlikte, %9 ile %26,5 arasında bulunmuştur. Oysa literatürde homozigot vakalarda enzim aktivitesinin normalin %50'si civarında olduğu söylenmektedir (109).

### 2.2.6. Tedavi

Biyotinidaz eksikliği olan kişilere semptomatik olmadan önce biyotin ile tedavi başlanırsa klinik tablo oluşması önlenir (78). Biyotinidaz eksikliği olan hastalar diyetle alınan proteinlere bağlı şekildeki biyotini serbestleştirerek kullanamazlar. Bu sebeple tedavide kullanılacak biyotin serbest halde bulunmalıdır (9). Tedavide yaştan bağımsız olarak 5-20 mg/gün dozunda biyotin kullanılır. Aslında bu şekilde tedavi dozu titre edilmiş olur. Çünkü hastanın vücut ağırlığı arttıkça kg başına düşen biyotin ihtiyacı azalmaktadır. Adolesan dönemde 5-10 mg/gün biyotin almakta iken saç dökülmesi olması üzerine biyotin dozu 15-20 mg/güne çıkarılıp şikayetleri gerileyen vakalar bildirilmiştir (9, 78). Oral olarak kullanılır, oral alındığında biyoyararlanımı %100'dür (20). Çalışmalar yüksek doz biyotinin zararlı olmadığını göstermektedir, ayrıca bilinen bir kontroendikasyonu da yoktur. Uzun dönem izlemde de hastaların tedavi uyumunun iyi olduğu görülmüştür (110). Ancak tedavi kesilmesi halinde semptomlar tekrar gelişebilir (9, 91).

Tedavi başladıktan sonra nöbet, ataksi, solunum bulguları ve cilt bulguları saatler-günler -haftalar içinde düzelir. İşitme kaybı, optik atrofi, lökoensefalopati ise çoğunlukla geri dönüşsüzdür. Metabolik bozulmaların sıklığı ve süresine bağlı olarak değişmekle beraber, gelişme geriliği olan bazı hastaların tedavi ile kaybedilen gelişme basamaklarını geri kazandığı ve yeni gelişim basamaklarına ulaştığı izlenmiştir (10, 78, 111).

Ağır eksikliği olan, hiç tedavi almamasına rağmen semptomatik olmayan hastalar da bildirilmiştir (111-113). Bu hastalarda genelde *missense* mutasyonlar saptanır. Ancak bu kişiler gelecekte semptomatik olabilir. Bu durumun epigenetik

faktörlerle ilişkili olduğu düşünülür. Aynı ailede aynı genetik yapıyı gösteren bireyler arasında klinik farklı olabilir (9, 58, 91).

### 2.3. Tarama

Tarama, hastalıkların belirti-bulgu vermeden belirlenmesidir. Taranacak hastalığın bazı karakteristikleri olmalıdır; başta tedavi edilebilmeli, tedavi edilmediği takdirde yaratacağı işlevsel bozukluk şiddetli olmalı, asemptomatik dönemde hastalığın belirlenmesi amaç olduğundan tanı koyduracak bir biyolojik belirleyici olmalıdır. Bu özellikleri karşılayan pek çok hastalık vardır. Bir toplumda bu hastalıklardan hangilerinin taranacağını belirleyen ise hastalıkların görülme sıklığıdır.

Pek çok hastalık için belirti-bulgunun olmadığı dönem yenidoğan dönemidir. Bu nedenle yenidoğan taramaları popülerdir.

Dünyada yenidoğan taraması 1960'larda fenilketonürlü bebeklerin erken tespit edilmesi için başlatılmıştır (114). İlk olarak galaktozemi, homosistinüri, akçağaç şurubu hastalığı eklenmiş, sonrasında konjenital hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi ve orak hücre anemi taramasını içerecek şekilde genişletilmiştir (115). Zamanla Tay Sachs, kistik fibrozis gibi daha nadir hastalıklar taranmaya başlanmıştır (116).

Klasik olarak yenidoğan taraması topuktan alınan kapiller kan örneğiyle yapılırken günümüzde işitme kaybı ve kalp hastalıkları gibi hastalıkların yatak başı taramasını da içerir hale gelmiştir ve giderek de gelişmektedir (117).

Günümüzde tarama amacıyla klasik kriterlerin varyasyonu olan çok sayıda farklı kriter geliştirilmiştir (116).

Bir hastalığın eskiden taranabilir olması için şu özelliklerin olması yeterliydi:

- Önemli bir halk sağlığı sorunu olmalı
- Tanı konduğunda tedavi edilebilir olmalı
- Tanı ve tedavi için imkanlar olmalı
- Asemptomatik ya da erken evrede tanınabilmeli
- Test toplum için kabul edilebilir olmalı
- Tarama için uygun test ya da muayene olmalı

- Hastalığın seyri anlaşılmalı
  - Kimin tedavi edileceği konusunda mutabık olunmalı
  - Vaka bulma ve tedavi etme, hastalık erken saptanmadığında oluşacak maliyetleri dengelemeli
  - Süreklilik sağlanabilmeli(118)
- Son yıllarda geliştirilmiş tarama kriterlerinden söz edilmektedir (116):
- Farkedilmiş bir ihtiyaca cevap vermeli
  - Hedefleri başlangıçta tanımlanmalı
  - Hedef popülasyon olmalı
  - Tarama programının etkinliğine dair bilimsel kanıtlar olmalı
  - Tarama programı eğitim, test klinik hizmetleri içermeli
  - Tarama risklerini en aza indirecek mekanizmalarla kaliteli olmalı
  - Tarama programı bilinçli seçim, gizlik ve özerkliğe saygı sağlamalı
  - Tüm popülasyon için eşit ve erişilebilir olmalı
  - Taramanın değerlendirilmesi başlangıçta planlanmalı
  - Taramanın toplamda yararı zararından fazla olmalı

Türkiye’de Ulusal Yenidoğan Taramasının ilk olarak 1983 yılında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Metabolizma Bölümünce ülkemizde fenilketonüri insidansını belirlemek amacıyla başlatılan pilot çalışma ile başladığı kabul edilir. İlk taramaya 1986 yılında Sağlık Bakanlığı ile 36 il merkezinde başlanmıştır. 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi de çalışmaya katılmıştır. 1994 yılında tarama programı Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı olarak tüm ülkeye yaygınlaştırılmıştır. 2001 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi de tarama programına katılmıştır. 25 Aralık 2006 tarihinde tarama programına fenilketonürinin yanına konjenital hipotiroidi eklenmiş ve Ulusal Yenidoğan Tarama Programı olarak Sağlık Bakanlığı tarafından koordine edilmeye başlanmıştır. Programa Ekim 2008’de biyotinidaz eksikliği, Ocak 2015’de kistik fibrozis taraması eklenmiştir. 2017 yılında konjenital adrenal hiperplazi taraması pilot çalışma olarak programa katılmıştır ve Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı olarak devam edilmektedir (16, 119). Yenidoğan tarama programı kapsamında 2008

yılından beri Yenidoğan İşitme Taraması Programı, 2013 yılından beri Gelişimsel Kalça Displazisi Tarama Programı ve Yenidoğan Görme Programı da yürütülmektedir (120-122).

Yenidoğan metabolik ve endokrin hastalık tarama programı için kan mümkünse doğum sonrası 48-72 saatte alınmalıdır. Bu sağlanamıyorsa hastaneden çıkmadan hemen önce alınmalı, ancak ilk hafta içinde ikinci kan örneği ile tekrarlanmalıdır (119).

Biyotinidaz eksikliği tedavi edilmezse işitme kaybı, görme problemleri, koma ve ölüm görülebilmesi, semptomların biyotin tedavisi ile önlenmesi ve biyotinin bilinen yan etkisi olmaması sebebi ile yenidoğan taraması için uygun bir adaydır (86). Ayrıca ucuz ve uygun sensitivite ve spesifiteye sahip testleri de geliştirilmiştir. Biyotinidaz eksikliği için yenidoğan tarama programı, ilk defa 1984 yılında gündeme gelmiştir ve ilk olarak hastalık ABD'nin Virginia eyaletinde taramaya başlanmıştır (15). Metabolizma ve genetik hastalıklar uzmanları ile 2006 yılında yapılan bir değerlendirmede biyotinidaz enzim eksikliği, taraması mümkün 84 hastalık arasında beşinci sırada yer almıştır (123). Ancak bazı kısmi eksiklik vakalarının asemptomatik olması, kimin hasta olarak tedavi edilmesi gerektiği kriteri net olmadığı için bazı ülkelerde hastalık yenidoğan taraması kapsamına alınmamaktadır (124).

Yenidoğan taramasında fluorimetrik ve kolorimetrik yöntem kullanılabilir. Kolorimetrik yöntemde kan emdirilmiş özel filtre kağıtları biyositin analogu olan biyotininil-p-aminobenzoat ile muamele edilir. Ertesi gün serbest p-aminobenzoat ile renk değiştiren reaktifler eklenerek renk değişimine bakılır. Pembe-mor renk elde edilmesi biyotinidaz aktivitesinin varlığı ile p-aminobenzoat üretildiğini gösterirken, renk değişiminin olmaması enzim aktivitesinin olmadığını düşündürür. Enzim aktivitesinin kuru kan örneklerinde 18 ay stabil kaldığı görülmüştür (15, 125). Fluorimetrik yöntem, kolorimetrik yöntemden 100 kat daha sensitif olarak bulunmuştur (126).

Tarama testi prematüre bebeklerde yanlış pozitif sonuç verebilir. Biyotinidaz enzimi esas olarak karaciğerde sentezlenip kana salınmaktadır. Prematürite gibi karaciğerin sentez fonksiyonlarının azaldığı durumlarda enzim aktivitesi yanlış olarak

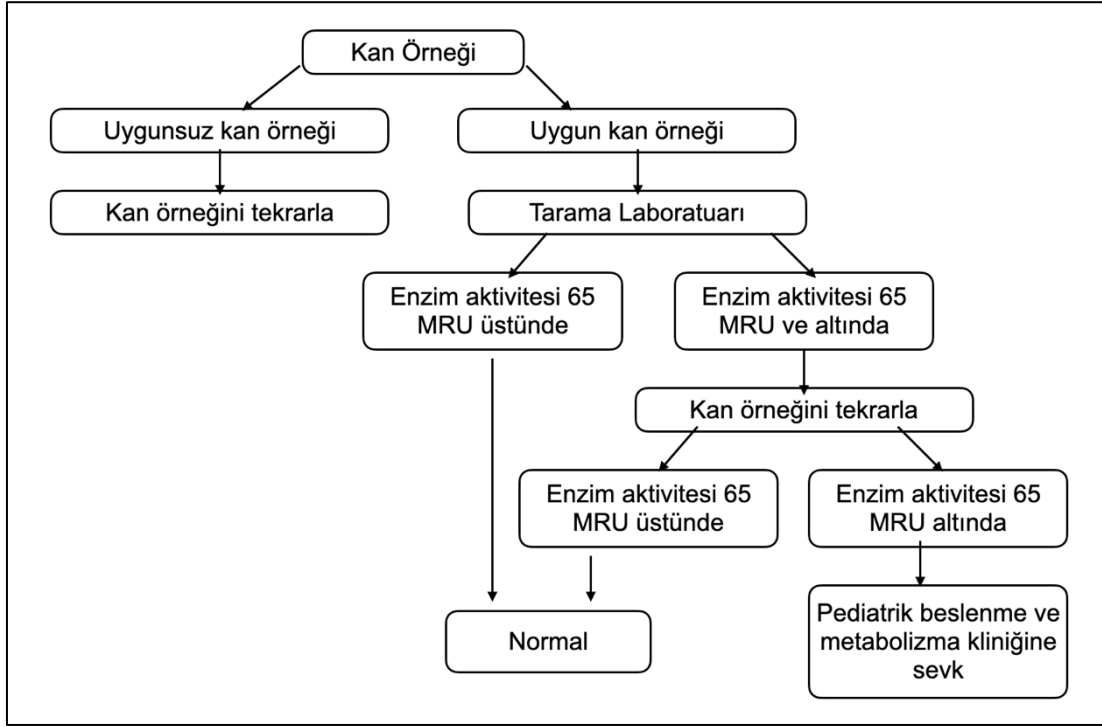
düşük saptanabilmektedir. Gebeliğin 24. haftasında fetüste aktivite normal erişkin değerinin yaklaşık %25'i iken, term doğru giderek artar ve term yenidoğanda erişkin aktivitesinin %50-%70'ine, doğumdan sonra haftalar içinde erişkin aktivitesine ulaşır (9, 58).

Biyotinidaz eksikliği için yapılan yenidoğan tarama programı çalışmalarında yanlış pozitiflik %0,001 ile %0,04 arasına bulunmuştur (110, 127). Yanlış pozitifliğin en sık sebepleri prematurite, karaciğer hasarı, örneklerin ısı ve neme maruz kalmasıdır (58, 128). Serbest amino grubu içeren sülfanomid grubu antibiyotik kullanımı yanlış negatifliğe sebep olabilirken yenidoğanlarda sıklıkla kullanılan penisilin G, ampicilin, gentamisin, K vitamini ve potasyumun reaksiyonda değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür (15, 129).

Yenidoğan taramasında hiç aktivite saptanamazsa tekrar enzim aktivitesi bakılabilir. Bir diğer seçenek ise ebeveynlerin biyotinidaz aktivitesini değerlendirmektir. Alternatif olarak genetik çalışma yapılabileceği gibi tedavi başlanarak takipte tekrar enzim aktivitesi bakılmasıyla da tanıya karar verilebilir (9).

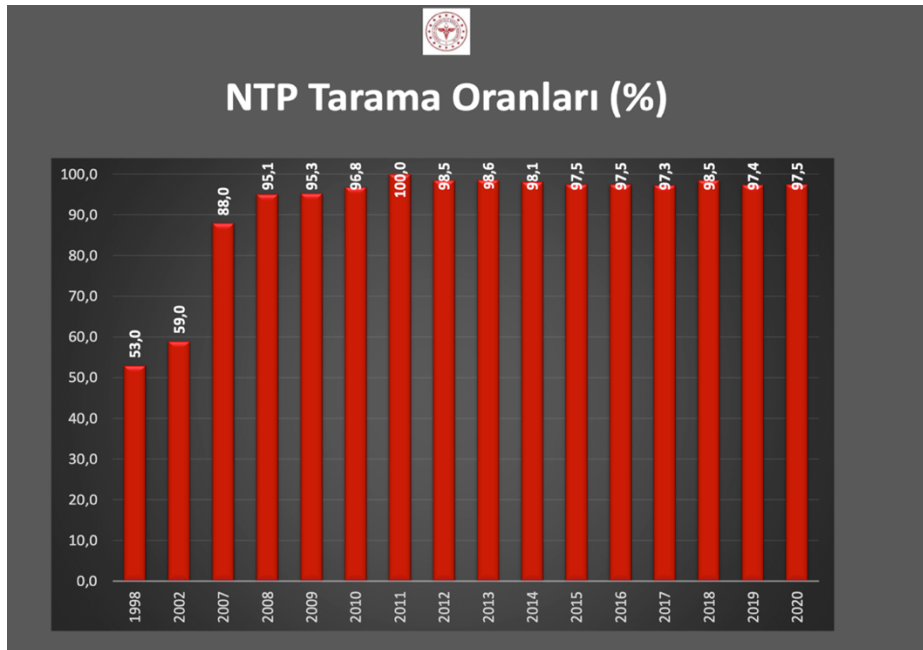
Yenidoğan taramasıyla ilgili bir diğer karışıklık nedeni kan transfüzyonudur. Eritrositlerde biyotinidaz aktivitesi yoktur. Ancak eritrositle beraber bir miktar plazma verilebilir, ya da hastaya direkt tam kan transfüzyonu yapılabilir. Bu durumlarda tarama için hastalardan transfüzyon öncesi kan alınmalıdır. Ancak transfüzyon gerektiren hastalık yanlış olarak biyotinidaz enzim aktivitesinin düşük çıkmasına sebep olabilir. Transfüzyondan ne kadar sonra biyotinidaz aktivitesinin bakılmasının bebeğin kendi aktivitesini yansıttığı ise net bilinmemektedir (9).

Sağlık Bakanlığı'nın biyotinidaz eksikliği taramasında uyguladığı şema Şekil 4'de verilmiştir.




**Şekil 2.4.** Biotinidaz Eksikliği Akış Şeması (130).

Ülkemizde biotinidaz eksikliği Ekim 2008'den beri yenidoğan taraması kapsamında olmasına karşın, 2013 yılından sonraki Sağlık Bakanlığı verilerine ulaşılabilmektedir. Elde edilen bilgiler Şekil 5 ve 6'da verilmiştir.



**Şekil 2.5.** Ülkemiz Yenidoğan taraması oranları (131).



### Yıllara Göre NTP Sevk Sayıları

Yıl	FKU		KHT		BE		KF		KAH	
	Sevk	Hasta	Sevk	Hasta	Sevk	Hasta	Sevk	Hasta	Sevk	Hasta
2013	2.039	188	19.548	2.702	580	369	-	-	-	-
2014	1.824	190	13.720	3.141	861	504	-	-	-	-
2015	1.674	196	13.634	3.606	1.881	864	3.123	143	-	-
2016	2.225	191	12.068	3.303	2.060	991	5.737	152	-	-
2017	2.085	183	9.646	2.899	2.441	970	3.306	117	338	8
2018	2.331	182	8.824	3.142	3.722	1.934	2.674	107	367	27
2019	2.714	153	8.217	3.114	3.686	1.811	2.949	116	229	23
2020	2.541	169*	10.454	2.200*	4.321	1.715*	3.534	61*	668	48*

FKU: Fenilketonüri  
KHT: Konjenital Hipotiroidi  
BE: Biotinidaz Eksikliği  
KF: Kistik Fibrozis  
KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

\*Tanılama süreci devam ettiğinden 2020 yılı hasta sayıları kesin rakamlar değildir.

**Şekil 2.6.** Ülkemizde yenidoğan tarama programı ile yıllara göre sevk ve hasta sayıları (131).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın evreni Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen biyotinidaz eksikliği tanılı hastalardır. Çalışmaya 1990-2020 yılları arasında hasta kayıtları incelenerek enzim aktivitesi ve genetik çalışmalarla biyotinidaz eksikliği tanısı almış 901 hasta dahil edildi. Veriler hasta dosyalarının geriye dönük taramasıyla elde edildi. Takiplerde genetik sonucu ve tekrarlayan enzim aktivitesi bakılarak takipten çıkarılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmanın etik kurul izni, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.12.2020 tarih ve GO 20/1132 kayıt numarası ile alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmalara başlandı.

Hasta dosyalarının geriye dönük taramasıyla hastaların tarama için kan alınma yaşı, tarama aktivitesi, tanı aktivitesi, tanı yaşı, geliş memleketi, anne baba akrabalığı, geliş ve izlemde muayene bulguları, eşlik eden semptomlar, göz ve işitme muayene bulguları, gelişim değerlendirmeleri, bakılmış ise kan gazı, laktat, pirüvat, idrar organik asit ve tandem MS sonuçları, varsa santral sinir sistemi görüntülemeleri, klinik bulgular ile tanı alan hastalar için başvuru semptomu, tedavi dozu ve tedavi değişiklikleri, anne baba ve kardeş biyotinidaz aktivitesi bilgileri kaydedildi.

Tüm hastaların biyotinidaz enzim aktivitesi Hacettepe Üniversitesi Hastanesi laboratuvarında ölçülmüştür. Ölçümde spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemde substrat olan biyositin analogu N-biyotininil-para-aminobenzoat serum biyotinidaz aktivitesi ile biyotin ve para-aminobenzoata parçalanır, oluşan para-aminobenzoattan ise azo boyası ile pembe mor renk elde edilir ve spektrofotometrik olarak 546 nm'de ölçülür. Biyotinidaz aktivitesi açığa çıkan para-aminobenzoatın  $\text{nmol.dk}^{-1}.\text{mL}^{-1}$  değeri olarak ifade edilmiştir (96, 97). Bulunan enzim aktivitesi hastanemiz laboratuvarının %100'ü olan 7,3  $\text{nmol/dk/mL}$ 'e oranlanarak "%" enzim aktivitesi hesaplanmıştır.

Hastaların mutasyon tarama çalışması Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Mutasyon taramaları ve genotiplendirme için biyotinidaz geninin tüm kodlayıcı ve ekzon-intron



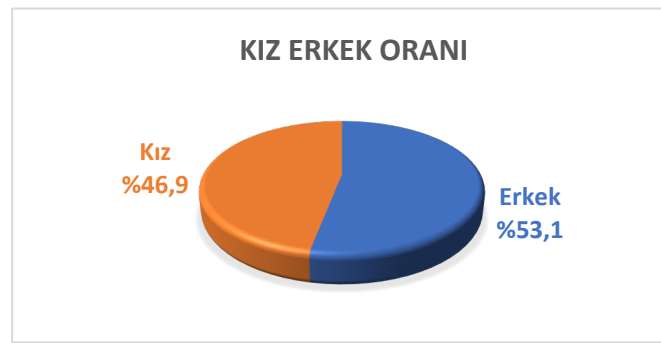
bağlantısında yer alan genomik dizileri PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) amplifikasyonu sonrası DNA dizi analizi (Sanger metodu ile dizileme) ile incelenmiştir. DNA dizi analizi sonucunda saptanan nükleotit değişikliklerinin yol açtığı patojenik mutasyonlar tanımlanmıştır. Referans dizi olarak NM\_000060.4 kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi ve bu amaçla SPSS (26.0) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma kullanılırken normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ve min-maks değerleri kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında sınıf dengesizliği sebebiyle her gruptan en az hastanın olduğu semptomatik gruptaki hasta sayısı olan 33 hasta randomize (Yenidoğan taraması ile semptomatik tanı alan grupta 10 hasta direk istatistiğe dahil edilmiştir.) olarak seçilmiştir. Grupların dağılımı normal dağılıma uymayan veriler için non-parametrik Kruskal–Wallis, Pearson Ki-Kare, Fisher-Freeman-Halton testi, normal dağılan verilerde Kruskal-Wallis testi kullanılmış, 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hastaların yönlendirme aktivitesi kullanılarak ağır ve kısmi biyotinidaz eksikliği için sınır değer belirlemek amacıyla ROC (*Receiver Operating Characteristic*) analizi yapıldı ve sınır değerler Youden endeksine göre belirlendi. ROC eğrisi, her ölçüm değeri için çift eksenli grafikte x ekseninde 1-spesifite, y ekseninde sensitivite düzeylerinin birleştirilmeyle ortaya çıkan eğridir. Bu eğri ile x ekseninde kalan alan eğri altı alan (Area Under Curve) olarak adlandırılır ve testin tanı koyma yeteneğini gösterir. Tanı testinin ayırım yapma gücünün değerlendirilmesinde kullanılan ölçüt Youden indeksidir, sıklıkla ROC eğrisi için optimum kesme noktası belirlemek için kullanılır,  $1 - ((1 - \text{duyarlılık}) + (1 - \text{özgüllük}))$  olarak hesaplanır ve -1 ile +1 arasında değer alır (132).

#### 4. BULGULAR

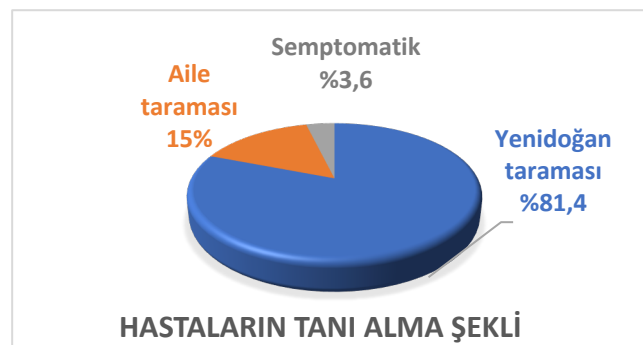
Hastanemizde tanı alan ilk semptomatik hastanın tanımlandığı Aralık 1990 ile Aralık 2020 tarihleri arasındaki 30 yılda 955 hasta biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır. Ancak 54 (%5,6) hastanın tıbbi bilgilerine ulaşılamadığı için çalışmaya alınamamış, dosya kayıtlarına ulaşılabilen 901 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %53,1'i (n=478) erkek, %46,9'u (n=423) kızdır.



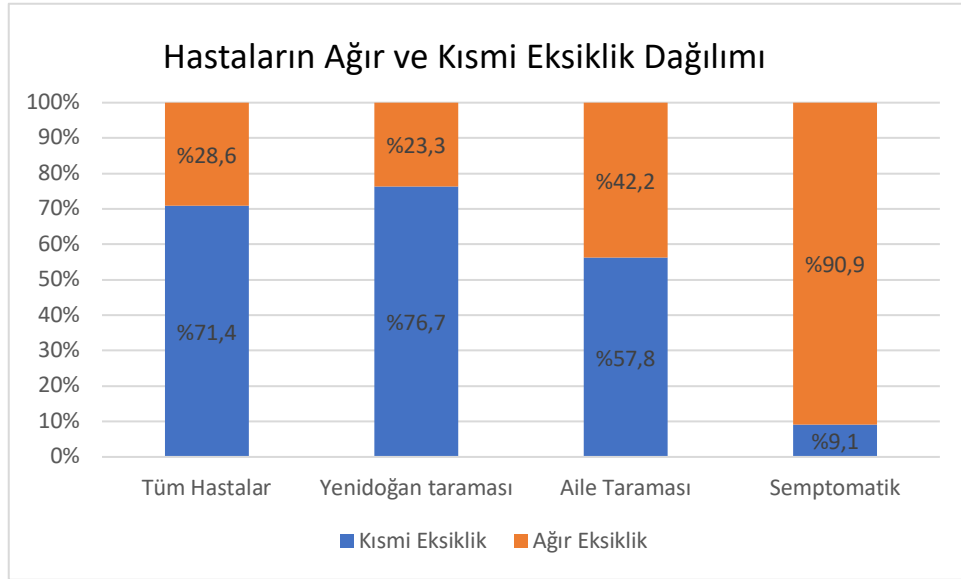
**Şekil 4.1.** Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Bu 901 hastanın %81,4'i (n=733) yenidoğan taramasıyla tanı almıştır. Taramada belirlenmiş vakaların yenidoğan taramasından önce doğmuş kardeşlerinin ve semptomatik aile bireylerinin değerlendirilmesi ile ya da genetik çalışmada segregasyon analizi ile iki mutasyon belirlenen anne ve babaların oluşturduğu hastalar grubun %15'ini (n=135) oluştururken vakaların %3,6'sı (n=33) semptomatik olan yani hastaneye başvuran hastalardan biyotinidaz eksikliği tanısı alanlardır.



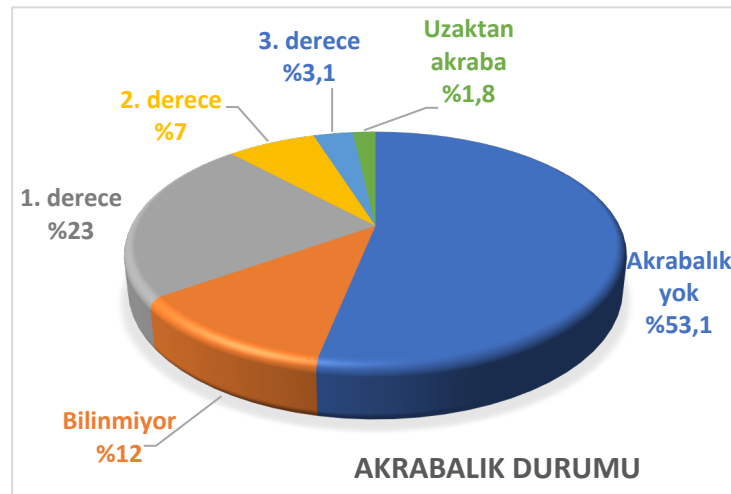
**Şekil 4.2.** Hastaların tanı alma şekli.

Biyotinidaz eksikliği saptanan hastaların %71,4'ü (n=643) kısmi eksiklik gösterirken %28,6'sı (n=258) ağır eksiklik saptanan hastalardır.



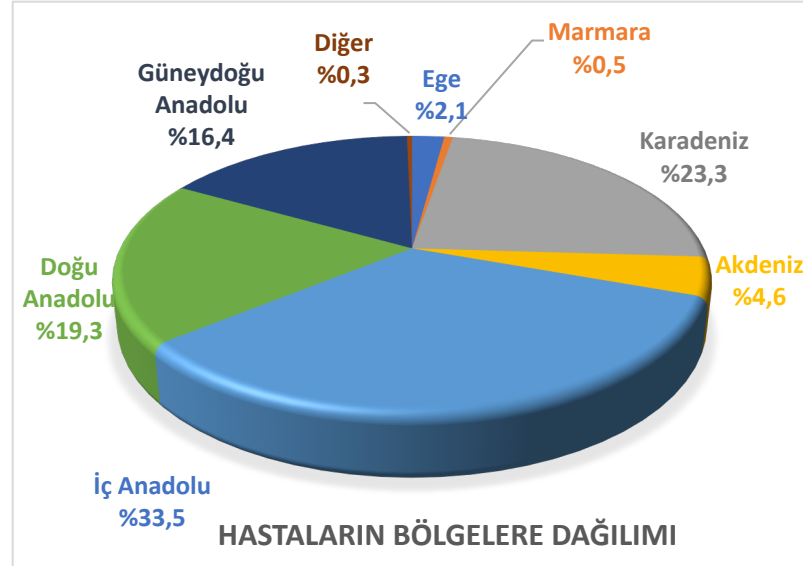
**Şekil 4.3.** Hastaların ağır ve kısmi eksikliğe göre dağılımı.

Hastaların %53,1'inin (n=479) ebeveynleri arasında akrabalık yokken; %23'ünün (n=207) anne babaları birinci derece kuzen, %7'sinin (n=63) ikinci derece kuzen, %3,1'inin (n=28) üçüncü derece kuzen %1,8'inin (n=16) uzaktan akraba olduğu belirlendi. Hastalardan %12'ünün (n=108) akrabalık durumu bilinmiyordu.



**Şekil 4.4.** Hastaların akrabalık durumuna göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık 1/3 kadarı (%33,5) İç Anadolu Bölgesinden, %23,3'ü Karadeniz Bölgesinden, %19,3'ü Doğu Anadolu Bölgesinden, %16,4'ü Güneydoğu Anadolu bölgesinden gelmektedir. Akdeniz, Ege ve Marmara Bölgelerinden gelen hastalar grubun yaklaşık %8 kadarını oluşturuyordu.



Şekil 4.5. Hastaların başvuru bölgelerine göre dağılımı.

Tablo 4.1. Hastaların tanılarına göre dağılımı.

Kategori	Tüm Hastalar	Yenidoğan Taraması	Aile Taraması	Semptomatik
Sayı	901	733	135	33
K:E	1:1,13	1:1,14	1:0,98	1:1,5
Ortanca Tanı Yaşı	30 gün	27 gün	10 yaş	4 ay
Akrabalık	%34,9	%33,1	%34,8	%72,8
Kısmi eksiklik hasta sayısı	643	562	78	3
Kısmi eksiklik grubunda Enzim aktivitesi ortalaması	%24	%24,4	%21	%20
Ağır eksiklik hasta sayısı	258	171	57	30
Ağır eksiklik grubunda enzim aktivitesi ortalaması	%3,7	%4,1	%4	%0,5

#### 4.1. Yenidoğan Taraması ile Tanı Alan Hastalar

Yenidoğan taraması ile 733 hasta tanı almıştır. Bu hastaların %53,3'ü (n=391) erkek, %46,7'si (n=342) kızdır.

**Tablo 4.2.** Ulusal yenidoğan taraması ile saptanan 733 hastanın dökümü.

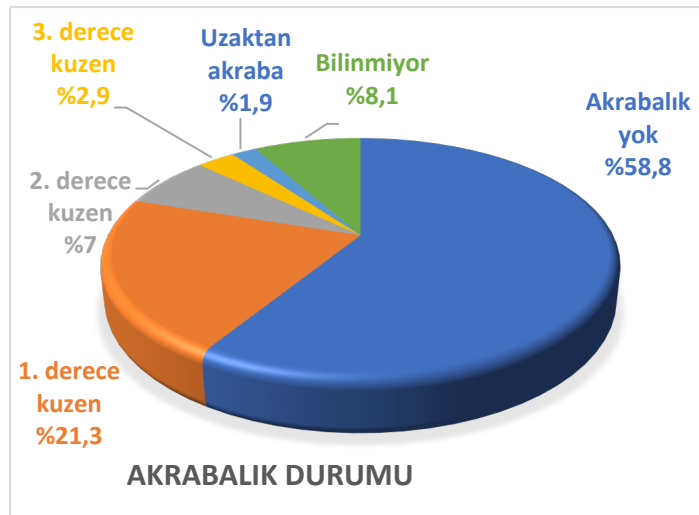
		Sayı (n=)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	391	53,3
	Kız	342	46,7
Enzim düzeyi	Kısmi eksiklik	562	76,7
	Ağır eksiklik	171	23,3
Akrabalık Durumu	Akrabalık yok	431	58,8
	1. derece kuzen	156	21,3
	2. derece kuzen	52	7
	3. derece kuzen	21	2,9
	Uzaktan akraba	14	1,9
	Bilinmiyor	59	8,1
Geldiği Bölge	İç Anadolu	250	34,1
	Karadeniz	178	24,2
	Doğu Anadolu	140	19,1
	Güneydoğu Anadolu	111	15,2
	Akdeniz	32	4,4
	Ege	16	2,2
	Marmara	5	0,7
	Kıbrıs	1	0,1

Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların ortanca tanı yaşı 27 gün (8 gün-1 yaş), biyotinidaz aktivitesi ortalaması %19,5 bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların %76,7'si (n=562) kısmi, %23,3'ü (n=171) ağır eksiklik tanısı almıştır. Ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların ortalama biyotinidaz aktivitesi %4,1 iken kısmi biyotinidaz eksikliği tanısı alanların ortalama biyotinidaz aktivitesi %24,4'tür.



**Şekil 4.6.** Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların tanılarına göre dağılımı.

Bu gruptaki hastaların %33,1'inde (n=243) anne baba akrabalığı varken, %8,1'inin (n=59) ebeveynlerinin akrabalık durumu bilinmemektedir. Akrabalık olan hastaların çoğunda anne baba 1. derece kuzen (%64,1 n=156), %21,3'i (n=52) ise 2. derece kuzendi. Ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalara baktığımızda %61,4'ünde (n=105) anne baba arasında akrabalık saptanmıştır.

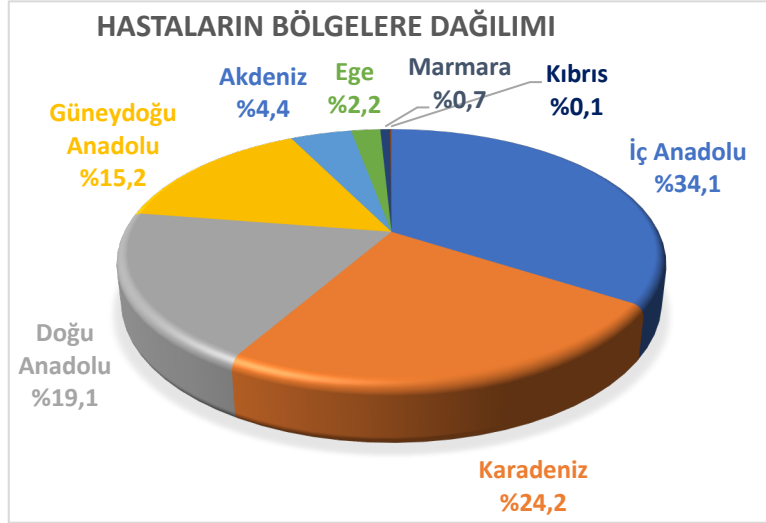


**Şekil 4.7.** Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların akrabalık durumuna göre dağılımı

Hastaların yaklaşık 1/3'ü İç Anadolu Bölgesinden, 1/4'ü Karadeniz Bölgesinden gelmektedir. Doğu Anadolu bölgesinden %19,1'i, Güneydoğu Anadolu Bölgesinden %15,2'si, Akdeniz Bölgesinden %4,4'ü gelmiştir. En az hastanın geldiği bölgeler ise 16

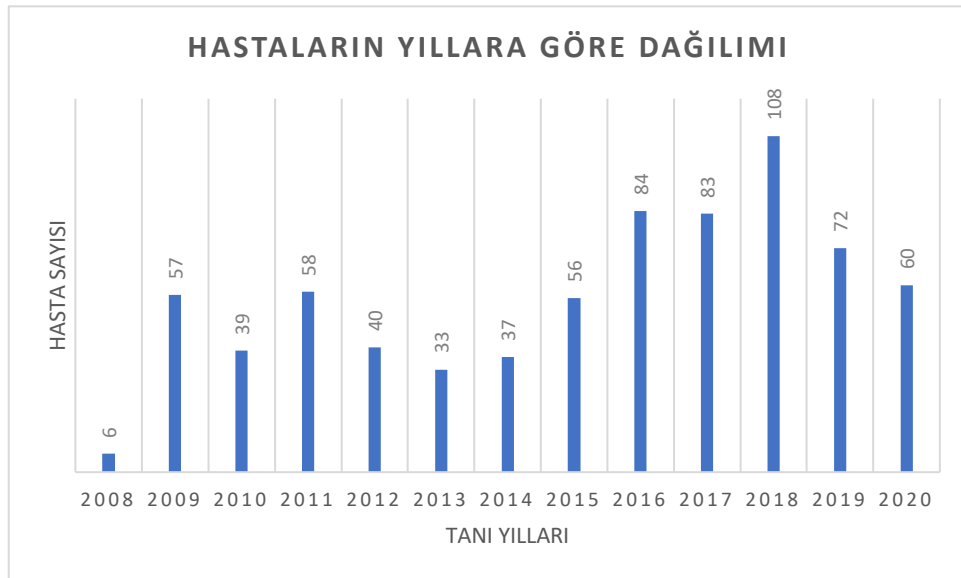
hasta ile (%2,2) Ege Bölgesi ile beş hastanın (%0,7) geldiği Marmara Bölgesidir. Bir hasta da Kıbrıs'tan gelmiştir.

Hastaların hangi bölgelerden geldiği Şekil 4.8.'de gösterilmektedir.



**Şekil 4.8.** Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların bölgelerine göre dağılımı.

Ulusal Yenidoğan Tarama Programında biyotinidaz eksikliği olabileceği düşünülerek ünitemize yönlendirilen ve tanısı kesinleşen hastaların yıllara göre dağılımı grafikte verilmiştir.



**Şekil 4.9.** Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların tanı yılına göre dağılımı.

Yenidoğan taraması sonucunda saptanan vakaların yıllara göre dağılımına bakıldığında en çok hastanın (n=108) 2018 yılında, en az hastanın ise (n=6) 2008 yılında tanı aldığı görülmektedir.

Yenidoğan taraması ile tanı alan 10 hasta tanı anında semptomatikti, yedi bebek ensefalopatik, üç bebek hipotonik olarak değerlendirildi. Üç bebekte nöbet öyküsü alınırken, bir bebekte nistagmus vardı. Beş bebekte saçlarda ve kirpiklerde seyrelme, ciltte kuruluk ve soyulma, atopik dermatit ve seboreik dermatit olarak tanımlanmış cilt bulguları vardı. Bu hastaların başvuru yaşı 28 gün-4 ay arasında değişmekte, ortanca tanı yaşı 44 gündü. Ortanca tanı yaşı yenidoğan taraması ile başvuran ve başvuru anında asemptomatik olan diğer bebeklerden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=1). Bebeklerden birinden doğum sonrası Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında kan alınmış, ikinci kan örneği bebek dört aylıkken alınmış, biyotinidaz aktivitesi düşük gelmesi üzerine hastanemize yönlendirilmiştir. Bu hastanın tanı anında seboreik dermatiti mevcuttur. Bu gruptaki 10 hastanın yedisinin hiç enzim aktivitesi yoktu. Ortanca tanı aktivitesi %0'dır ve yenidoğan taraması ile tanı alan diğer hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=000). Altısı erkek, dördü kız olan bu hastaların sekizinde ebeveynleri 1. derece kuzendi.

Hastaneye ilk getirildiklerinde ensefalopatik olan yedi hastanın beşi daha sonraki izlemlerinde Denver Gelişim Tarama Enverteri (DGTE) ya da Wechsler çocuklar için zeka ölçeği-gözden geçirilmiş (WISC-R) ile değerlendirildiğinde, birinde öğrenme güçlüğü, ikisinde global gelişme geriliği, bir diğerinde ise dil alanında izole gerilik görüldü. Diğer hasta yaşıyla uyumlu gelişim gösteriyordu, ancak diğer iki hastanın gelişim değerlendirmesi ile ilgili bilgi dosya kayıtlarında bulunamadı.

Ensefalopatik başvuran, global gelişme geriliği olan hastalardan birinde dört yaşında dirençli jeneralize tonik klonik vasıfta nöbetlerin başladığı, EEG'de multifokal epileptiform aktivite görüldüğü, beyin MR görüntülemenin ise normal olduğu öğrenildi.

Ensefalopatik başvuran ve global gelişme geriliği olan diğer hasta ise 17 aylıkken sitrulinemi tanısı almıştır.



**Tablo 4.3.** Yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran hastalar.

Hasta No (H.N.)	Hasta	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Enzim Aktivitesi Normalin %	Başvuru Semptomu	İşitme	Gelişim	Laktik Asit (mg/dl)	İzlem	Mutasyon
1	B.D.	50 gün	Erkek	1. derece kuzen	0	Ensefalopati	Normal	Global gelişme geriliği	5,3	4 yaşında JTK nöbet	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC
2	İ.K.	28 gün	Erkek	1. derece kuzen	0	Ensefalopati Ciltte soyulma	Normal	Yaşı ile uyumlu	31,8	Son kontrol 9 yaş	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC
3	E.N.K.	58 gün	Kız	1. derece kuzen	0	Ensefalopati, Nöbet, Saçlarda seyrelme, Ciltte kuruluk	Normal	-	62,29	Son kontrol 9 yaş	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC
4	R.K.K.	54 gün	Erkek	1. derece kuzen	0	Ensefalopati, Hipotoni	Normal	-	56,4	izlemi yok	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC
5	K.D.	40 gün	Kız	1. derece	0	Ensefalopati Kaş ve kirpiklerde dökülme	Bilateral SNIK	Global gelişme geriliği	24,32	17 ay strilünemi tanısı aldı Son kontrol 9 yaş	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC
6	M.E.G.	30 gün	Erkek	1. derece kuzen	0	Ensefalopati, Hipotoni	Normal	Öğrenme güçlüğü	23,1	Son kontrol 9 yaş	c.1595C>T (p.Thr532Met) c.1595C>T (p.Thr532Met)
7	S.Ç.	33 gün	Kız	Yok	0	Nöbet	-	-	37,6	izlemi yok	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.171T>G (p.Tyr57Ter)
8	H.A.	48 gün	Kız	1. derece kuzen	3,8	Nöbet, Hipotoni, Nistagmus, Konjonktivit	Normal	-	21,4	izlemi yok	c.1368A>C (p.Gln456His) c.1368A>C (p.Gln456His)
9	A.İ.	39 gün	Erkek	1.derece kuzen	8	Ensefalopati Kaş ve kirpiklerde dökülme	Normal	Dil alanı anormal	36,7	Son kontrol 8 yaş	c.1368A>C (p.Gln456His) c.1368A>C (p.Gln456His)
10	A.E.A.	120 gün	Erkek	Yok	13	Seboreik dermatit	-	-	-	Son kontrol 2 yaş	c.470G>A (p.Arg157His) c.470G>A (p.Arg157His)

SNIK:sensörinöral işitme kaybı

İlk getirildiklerinde nöbet öyküsü olan üç hastanın da biyotin ile tedavi başlandıktan sonra nöbetlerinin durduğu, bu hastalardan ikisinin takip muayenelerine getirilmediği, diğer hastanın ise takibinde nöbeti olmadığı öğrenildi.

Semptomatik başvuran ve takibe devam eden hastaların hepsine(n=8) işitme testi yapılmış, hastalardan birinde (Hasta No:5) ilk defa 3,5 aylıkken yapılan işitme testinde bilateral SNİK saptanmıştır. Bu hasta aynı zamanda 17 aylıkken sitrulinemi tanısı alan hastadır.

Bu gruptaki hastaların tamamından mutasyon analizi çalışılmıştır. Beş hasta c.98\_104delGCGGCTGinsTCC homozigot, iki hasta c.1368A>C (p.Gln456His) homozigot, diğer hastalar ise c.1595C>T (p.Thr532Met) homozigot, c.470G>A (p.Arg157His) homozigot ve c.98\_104delGCGGCTGinsTCC ile c.171T>G (p.Tyr57Ter) bileşik heterozigot olarak saptanmıştır.

Yenidoğan taraması sonucuna göre yönlendirilen, hastaneye getirildiğinde semptomatik olan 10 bebek dışında başka hastalarda da değişik sorunlar yaşanmıştır.

Tarama sonucuna göre yönlendirilen ve ağır biyotinidaz eksiliği tanısı alan bir hastanın dört aylıkken sünnet sonrası kusma, ishal, hızlı nefes alıp verme yakınmaları ile hastaneye getirildiği, ağır metabolik asidozun saptandığı, idrar organik asit profilinin ağır biyotinidaz eksikliği ile uyumlu olduğu, asidoz tedavisinin yanı sıra yüksek doz biyotin verildiği ve düzeldiği, ailenin biyotin tedavisini düzenli kullandığını belirtmesine rağmen altı aylıkken tekrar metabolik asidozu geliştiği ve o atakta kaybedildiği öğrenildi.

Yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği saptanmış ve tedavi almakta olan altı hastanın takibinde nöbeti olduğu öğrenildi. Bu hastaların ortanca tanı yaşları 35 gündür ve hepsi kısmi biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır. Hastalardan ikisinde hipoksik doğum öyküsü vardı, nöbetleri tipik beyin MR bulgusu ile hipoksik iskemik ensefalopatiyle (HİE) ilişkili düşünüldü. Bir hastada sadece bir kez şüpheli fokal nöbet olduğu ifade edilmiş, levtrisetam başlanmış ancak tekrar nöbeti olmamıştır. Bir diğer hastanın ise sekiz aylıkken bir defa nöbeti olmuş, tedavi başlanmamış, takibinde de tekrar nöbeti olmamıştır. Diğer iki hastanın ise nöbetleri ile ilgili detaylı bilgiye ulaşılammıştır.

**Tablo 4.4.** İzlemede nöbeti olan hastalar

Hasta No (H.N.)	Hasta	Tanı Yaşı gün	Tarama Enzim Aktivitesi (MRU)	Enzim Aktivitesi Normalin %	Gelişim Değerlendirme	Ek hastalık	Nöbet	Mutasyon
11	Y.U.	40	-	18	Global gelişme geriliği	Prematurite HiE	5,5 ay JTK nöbet	<a href="#">c.98_104delGCGGCTGinsTCC</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
12	A.Ş.	26	24/25	14,7	Global gelişme geriliği		17 aylık JTK nöbet	<a href="#">c.98_104delGCGGCTGinsTCC</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
13	M.T.	60	30/54	19	Global gelişme geriliği		5,5 yaşında JTK nöbet	<a href="#">c.470G&gt;A (p.Arg157His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
14	M.E. Ö.	40	53/65	20	Normal	HiE	İlk nöbet yenidoğan döneminde 2 yaşından sonra nöbetsiz	<a href="#">c.470G&gt;A (p.Arg157His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
15	M.T.A .	30	47/26	24	Değerlendirme bilgisi yok		8 aylık JTK nöbet tekrarı yok	<a href="#">c.1253G&gt;C (p.Cys418Ser)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
16	Y.A.	17	65/63	31	İnce motor alanda gerilik		9 aylık fokal nöbet Levetrisetam ile tekrar nöbeti yok	<a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>

HiE: hipoksik iskemik ensefalopati, JTK: jeneralize tonik klonik

**Tablo 4.5.** Gelişim geriliği olan hastalar.

Hasta No (H.N.)	Hasta	Tanı Yaşı gün	Tarama Enzim Aktivitesi (MRU)	Biyotinidaz Aktivitesi %	Gelişim Değerlendirme	Ek Hastalık	Mutasyon
17	A.K.	40	Yok/Yok	0	Dil alanında gerilik		
18	M.E.Y.	39	Yok/Yok	0	Dil alanında gerilik		c.470G>A (p.Arg157His) c.470G>A (p.Arg157His)
19	R.V.	30	30/31	10	Global gelişme geriliği		c.470G>A (p.Arg157His) c.470G>A (p.Arg157His)
20	B.M.	35	Yok/Yok	2	Dil alanında gerilik		c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC
21	Y.A.	40	7,86/15,77	4	Global gelişme geriliği		c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.470G>A (p.Arg157His)
22	E.N.A.	19	21/12	5	Dil alanında gerilik		c.1368A>C (p.Gln456His) c.1368A>C (p.Gln456His)
23	Y.T.	22	7,1/10,2	6	Dil alanında gerilik		c.1368A>C (p.Gln456His) c.1368A>C (p.Gln456His)
24	M.G.	17	Bilgi yok	11	Global gelişme geriliği		
25	E.E.A.	90	Yok/Yok	12	Dil alanında gerilik		
26	D.U.	20	Bilgi yok	20	İnce motor alanda gerilik		c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.1330G>C (p.Asp444His)
11	Y.U.	40	Bilgi yok	18	Global gelişme geriliği	32 hafta prematüre, 5,5 ay JTK nöbet başlamış.	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.1330G>C (p.Asp444His)
27	F.Z.K.	30	56/58	24	Global gelişme geriliği	Malnütrisyon	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.1330G>C (p.Asp444His)
12	A.Ş.	26	24/25	14,7	Global gelişme geriliği	17 aylıkken JTK nöbet	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.1330G>C (p.Asp444His)
13	M.T.	60	30/54	19	Global gelişme geriliği	5,5 yaşında JTK nöbet	c.470G>A (p.Arg157His) c.1330G>C (p.Asp444His)
28	C.G.K.	30	47/45	26	Global gelişme geriliği		c.470G>A (p.Arg157His) c.1330G>C (p.Asp444His)

29	B.Ç.	71	50/63	21	Kaba motor alanda gerilik		<a href="#">c.470G&gt;A (p.Arg157His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
30	B.T.	335	51/61	36,5	Global gelişme geriliği	Opere ASD	<a href="#">c.1324delG (p.Val442Serfs*59)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
31	Ö.M.Ö	34	53/29	25	Global gelişme geriliği	33 hafta prematüre doğum	<a href="#">c.1471A&gt;G (p.Ser491Gly)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
32	M.Ö.	18	22/64	18	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.1595C&gt;T (p.Thr532Met)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
33	T.P.Ö.	35	20/59	22	Global gelişme geriliği		chr3:15643233-15643273delinsCTCT 5'UTR long indel <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
34	M.M.S	49	35/39	19	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.458A&gt;G (p.Glu153Gly)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
35	M.P.	39	34/54	28	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.511G&gt;A/ c.1330G&gt;A</a> (p.Ala171Thr /p.Asp444His) <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
36	A.Ç.	13	36/42	25	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.511 G&gt;A (p.Ala171Thr)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
37	T.A.Ö.	16	Bilgi yok	42	OSB		<a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
38	E.N.K.	28	44/65	35	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
16	Y.A.	17	65/63	31	İnce motor alanda gerilik	9 ay fokal nöbet	<a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a> <a href="#">c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</a>
39	S.Y.	36	62/62	34,9	Dil alanında gerilik		
40	M.Ü.	29	Bilgi yok	17,2	Global gelişme geriliği		
41	R.A.	14	Bilgi yok	32,1	Global gelişme geriliği		
42	E.Ö.	19	37/39	20	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.470G&gt;A (p.Arg157His)</a> /yok
43	M.A.Y.	31	52/65	28,2	Dil alanında gerilik		<a href="#">c.98_104delGCGGCTGinsTCC</a> /yok

OSB:otizm spektrum bozukluğu, ASD:atrial septal defekt, JTK: jeneralize tonik klonik

Bu altı hastanın gelişim değerlendirmesinde üç hastanın global gelişme geriliği, birinin ince motor alanda geriliği vardır. Bir hastanın gelişimi yaşıyla uyumlu idi, diğer hastanın dosyasında gelişimine ait bir değerlendirme bilgisi yoktu.

Bu altı nöbet öyküsü olan hastanın genetik incelemesinde bir hastanın c.1330G>C (p.Asp444His) homozigot olduğu, diğer beş hastanın c.1330G>C (p.Asp444His) ile bileşik heterozigot olduğu görüldü. Beş hastanın ikisinde c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, diğer ikisinde c.470G>A (p.Arg157His), birinde c.1253G>C (p.Cys418Ser) mutasyonu vardı.

Yenidoğan taraması ile yönlendirilen ve hasta olduğu saptanan, tanı anında semptomatik olmayan 723 hastanın %18,7'sinin (n=135) gelişimi objektif bir yöntemle değerlendirilmiş; bunların %77'sinin (n=104) gelişiminin yaşıyla uyumlu olduğu, 31 hastanın ise gelişiminde gerilik olduğu görülmüştür. Bu 31 hastadan 13 hastada (%41,9) global gelişme geriliği varken; 14 (%45,2) hastada dil alanında izole, iki hastada ince motor, bir hastada kaba motor alanda gerilik saptanmıştır. Bir hasta da (Hasta No:37) otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı almıştır.

Gelişim geriliği saptanan 31 hastadan yedisinde ağır biyotinidaz eksikliği, 24'ünde kısmi biyotinidaz eksikliği vardı. Bu grubun ortanca tanı yaşları 40 gün (14-335 gün) olarak hesaplandı. Bu hastalardan biri (Hasta No:30) 335 günlük tanı alan, tarama programı kapsamında enzim aktivitesi 51 ve 61 MRU gelmesi üzerine kliniğimize yönlendirilip, biyotinidaz aktivitesi normalin %48'i ve %36,5'u olarak bulunan, mutasyon analizi çalışmasıyla biyotinidaz eksikliği tanısı almış ve biyotin tedavisi başlanmış hastadır.

Yenidoğan döneminde tanı alan gruptan bir hastada iki buçuk yaşında hafif iletim tipi işitme kaybı saptandı, 13 hastanın takiplerinde saç dökülmesi, ciltte döküntü, kuruluk perioral soyulma atopik dermatit ve palmaplanter hiperkeratozis olarak değerlendirilen cilt bulguları görüldü.

Ağır biyotinidaz eksikliği (biyotinidaz aktivitesi %5) tanısı alan bir hastaya iki yaşında kaşıntı, döküntü, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu şikayetleri ile hiperimmünglobülin E sendromu tanısı konularak üç buçuk yaşında akraba dışı

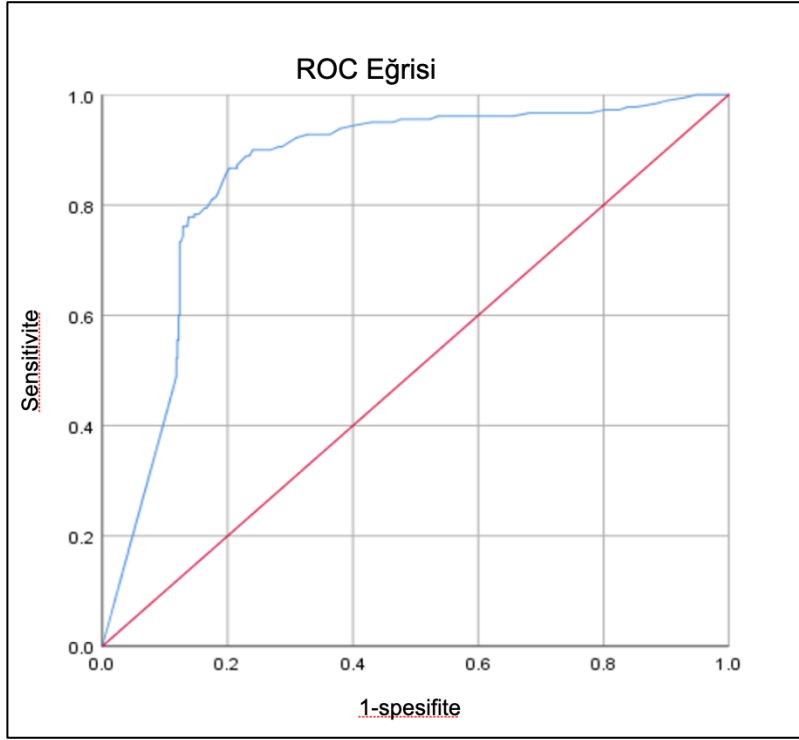
donörden kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Nakil sonrası bakılan biyotinidaz aktivitesi %4 olarak sonuçlandı. Hasta sağ ve takiplerine devam etmektedir.

Bu grupta yani ulusal yenidoğan taraması ile tanı almış hastalarda 10 bebek prematüre idi. Gebelik yaşı 27+5 hafta ile 35 hafta arasında değişen bu 10 prematüre bebeğin ortanca tanı yaşları 38 gün olarak hesaplandı. Ortanca biyotinidaz aktiviteleri ise %26'dır. Hastalardan ikisinde mutasyon analizi çalışılmamış, diğer sekiz hastanın yedisinde homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bir hasta ise tek allelde c.470G>A (p.Arg157His) mutasyonu gösterilmiş, diğer allelde mutasyon gösterilmemiştir, 21 günlükken merkezimize getirilen bebeğin biyotinidaz aktivitesi %26 olarak değerlendirilmiştir.

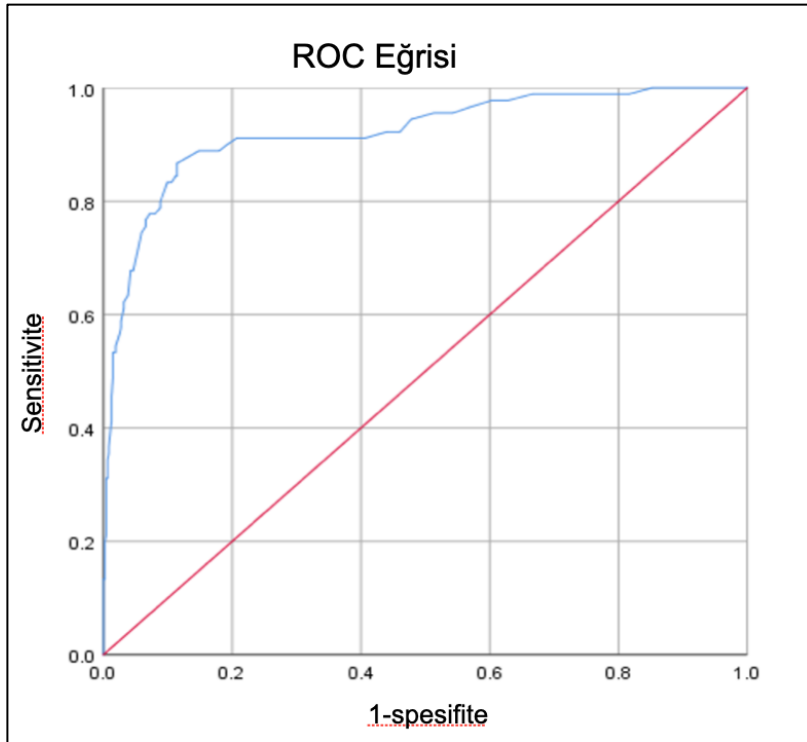
Ulusal Yenidoğan Taraması ile biyotinidaz eksikliğinin yanında hastalardan birine konjenital hipotiroidi, birisine de hiperfenilalaninemi tanısı konmuştur. Toplam yedi hastada değişik konjenital malformasyonlar, meningomyelosel, Dandy Walker Malformasyonu, renal agenezi, yarın damak dudak ve atrial septal defekt (ASD) vardı.

Hastalarından biri trizomi 21, biri sitrulinemi, biri Duchenne Musküler Distrofi, biri de tip 1 diyabet tanısı almış, bir hastada sol gözde konjenital katarakt sebebiyle opere edilmiştir. Hastalardan bir diğerinde de 15 aylıkken optik gliom saptanmıştır.

Biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların yenidoğan taraması kapsamında saptanan enzim aktiviteleri incelenerek bu değerlerle nihai olarak aldıkları ağır ve kısmi eksiklik tanıları arasında sınır değer belirlemek için Youden indeksi kullanılmıştır. İlk 48 saat içinde alınan kan örneğinden enzim aktivitesi değerlendirildiğinde %87 sensitivite ve %80 spesifite ile yönlendirilme aktivitesinin 21,5 MRU ve bu değer altında olduğunda ağır biyotinidaz eksikliği tanısı aldığı görülmüştür. Çoğunlukla ilk 10 gün içinde alınmış olan ikinci yönlendirme aktivitelerine bakıldığında ise enzim aktivitesinin 33,9 MRU ve altı olduğunda %87 sensitivite ve %88 spesifiteyle ağır eksiklik tanısı aldığı görülmüştür.



**Şekil 4.10.** İlk 48 saatte bakılan biyotinidaz aktivitesinin ROC eğrisi analizi.



**Şekil 4.11.** İkinci tarama kanı ile bakılan biyotinidaz aktivitesinin ROC eğrisi analizi.



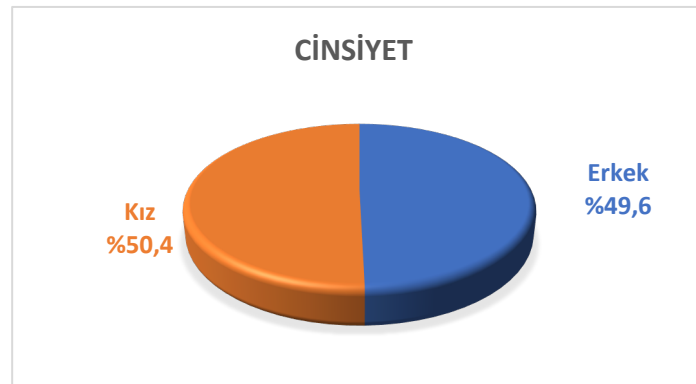
#### 4.2. Aile Taraması ile Saptanan Hastalar

Semptomatik olup hastanemize başvuran ya da Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile yönlendirilen hastalardan 513'ünün anne baba ya da kardeşleri de biyotinidaz eksikliği açısından değerlendirilmiş, 158 kişiye enzim aktivitesi ya da segregasyon analizi ile biyotinidaz eksikliği tanısı konulmuştur. Ancak 23 hastanın tıbbi bilgilerine ulaşamadığı için çalışma dışında bırakılmış ve toplamda 135 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %63,7'si (n=86) indeks vakanın kardeşleri, %36,3'ü (n=49) ebeveynleridir.



**Şekil 4.12.** Aile taraması ile tanı alan hastaların indeks vakayla akrabalık durumu.

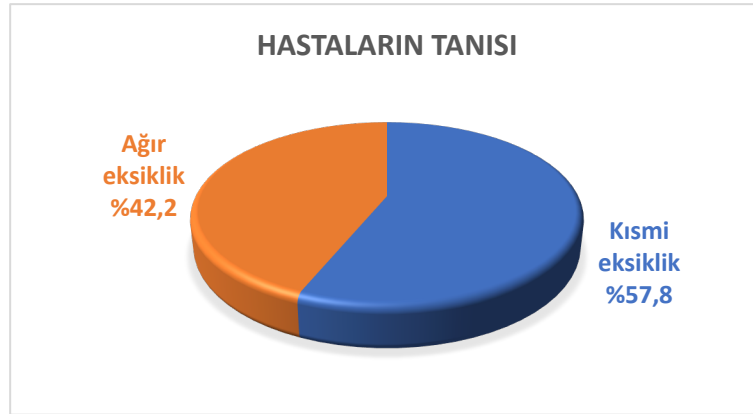
Hastaların %49,6'sı erkek, %50,4'ü kızdır.



**Şekil 4.13.** Aile taraması ile tanı alan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

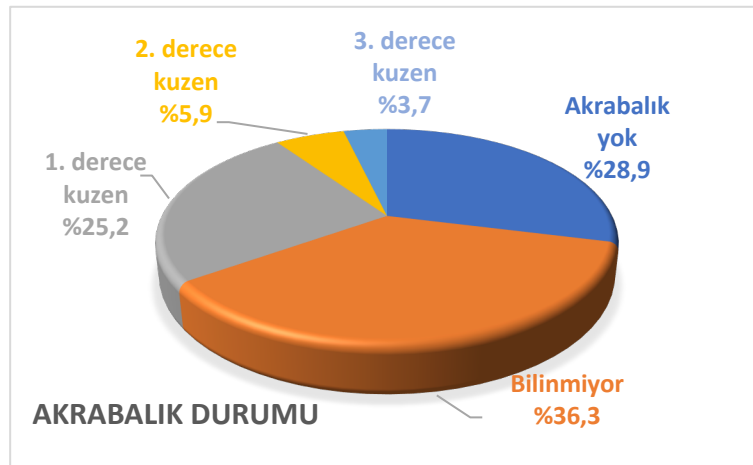
Aile taraması ile tanı alan hastaların tanı yaşı iki gün-45 yaş arasındadır. Hastalardan yedisi yenidoğan döneminde kardeş öyküsü olması sebebi ile tanı almıştır. Bunlardan dördü semptomatik başvuran hastaların, üçü yenidoğan taraması

ile tanı alan hastaların kardeşi idi. İkisinin tanı aldığı dönemde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında biyotinidaz eksikliği taraması bulunmamaktayken, diğer beş hasta yenidoğan tarama programı sonuçlanmasını beklemeden hastanemize getirilen bebeklerdir. Hastaların %57,8'i (n=78) kısmi biyotinidaz eksikliği, %42,2'si (n=57) ağır biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır. Ağır eksiklik tanısı alanların ortalama biyotinidaz aktivitesi %4, kısmi eksiklik tanısı alanların %21'dir.



**Şekil 4.14.** Aile taraması ile tanı alan hastaların kısmi ve ağır eksikliğe göre dağılımı.

Kırk dokuz (%36,3) hastanın anne babasının akrabalık durumu bilinmemektedir, bilinenlerden %45,4'ünün (n=39) ebeveynleri akraba değilken, %39,5'i (n=34) 1. derece, %9,3'ü (n=8) 2. derece, %5,8'i (n=5) 3. derece kuzendi.

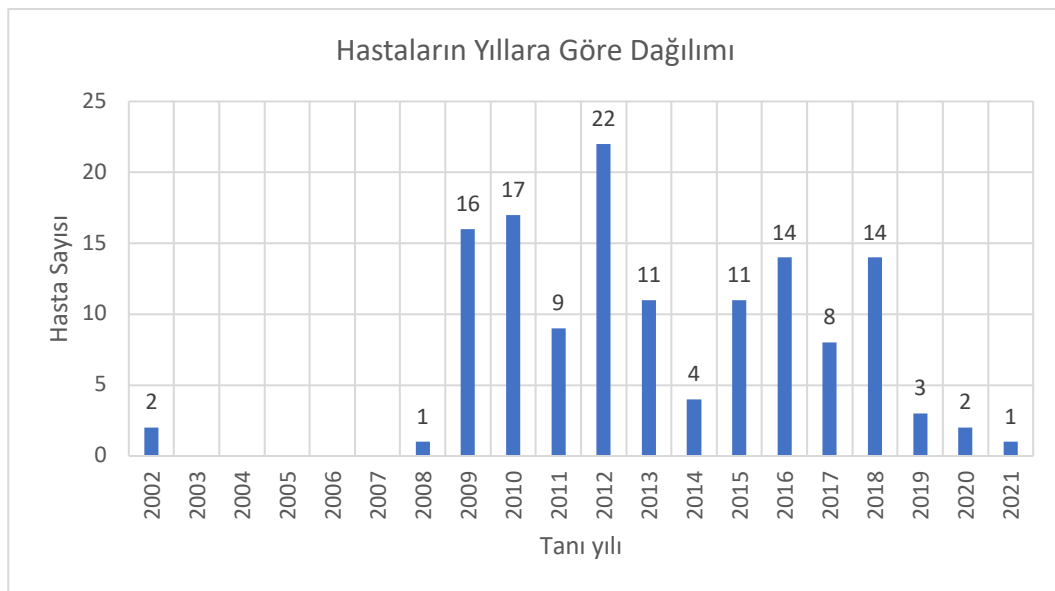


**Şekil 4.15.** Aile taraması ile tanı alan hastaların akrabalık durumu.

**Tablo 4.6.** Aile taraması ile tanı alan hastaların dökümü.

		Sayı (n=)	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	67	%49,6
	Kız	68	%50,4
Tanısı	Kısmi eksiklik	78	%57,8
	Ağır eksiklik	57	%42,2
Akrabalık Durumu	Akrabalık yok	39	%28,9
	Bilinmiyor	49	%36,3
	1. derece kuzen	34	%25,2
	2. derece kuzen	8	%5,9
	3. derece kuzen	5	%3,7

Hastaların tanı yıllarına göre dağılımı Şekil 16'da verilmiştir.

**Şekil 4.16.** Aile taraması ile tanı alan hastaların yıllara göre dağılımı.

Yenidoğan taraması ile tanı alan bir hastanın aile taraması ile iki kardeşine ve babasına da biyotinidaz eksikliği tanısı konmuştur. Bu kardeşlerden birinin de 1. derece kuzen evliliği sonrasında bir çocuğu olmuş ve bebek yenidoğan tarama programı ile biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır.

Aile taraması ile dört buçuk yaşında ağır biyotinidaz eksikliği (biyotinidaz aktivitesi %) saptanan bir hastada tanı anında büyüme ve gelişme geriliği tespit

edilmiştir. Hasta zaten hipotiroidi, idiopatik trombositopenik purpura ve ventriküler septal defekt ile de takip edilmekteydi.

Yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran bir bebeğin de (Hasta No:8) aile öyküsünde gelişme geriliği olan kız kardeşinin olduğu öğrenilmiş ve posta yoluyla ulaşılan kan örneğinde biyotinidaz aktivitesi olmayan kardeş kliniğimize muayene için hiç getirilmemiştir, tedavi başlanması aileye önerilmiştir, tarama ile tanı alan kardeşi de takiplere gelmemiştir. Diğer hastalar tanı anında asemptomatiktir.

Aile taraması ile tanı alan 135 hastadan 28'ine (%20,7) işitme testi yapılmış olup; birinde iletim tipi işitme kaybı, birinde de bilateral hafif işitme kaybı olduğu görüldü. Bu hastanın ağır biyotinidaz eksikliği vardır ve tanı yaşı üç yaştı.

Bu grupta yer alan çocuk yaş grubundaki 84 hastadan 12 hastaya DGTE ya da psikometrik değerlendirme yapılmıştır; altısının değerlendirilmesi normal saptanırken, dört hastada hafif zihinsel yetersizlik, bir hastada global gelişme geriliği, bir hastada dil alanında izole gerilik saptanmıştır. İzole dil alanında geriliği olan hastanın biyotinidaz aktivitesi %25'di. Diğer hastaların ağır biyotinidaz eksikliği vardı, ortanca biyotinidaz aktiviteleri %5,5 ve ortanca tanı yaşları sekiz yaştı. Hastalardan üçünün mutasyon analizi çalışılmış, c.1438G>A (p.Gly480Arg) homozigot, c.470G>A (p.Arg157His) homozigot ve c.1330G>C (p.Asp444His) ve c.511G>A (p.Ala171Thr) her iki allelde birden bileşik heterozigot saptanmıştır.

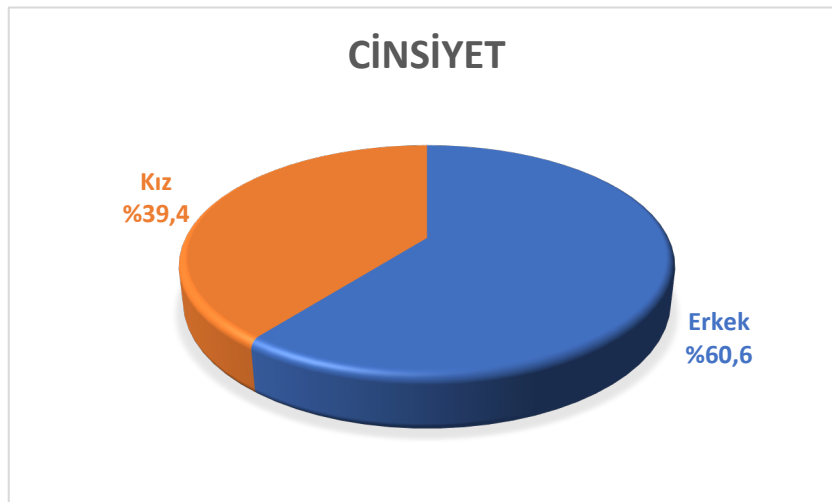
İki yaşında kısmi eksiklik tanısı alan bir hastanın altı yaşında jeneralize tonik klonik vasıfta nöbetleri başlamış, karbamazepin ile nöbetleri kontrol altına alınmıştır. Hastalardan görme problemi saptanan olmamıştır.

### **4.3. Semptomatik Başvuran Hastalar**

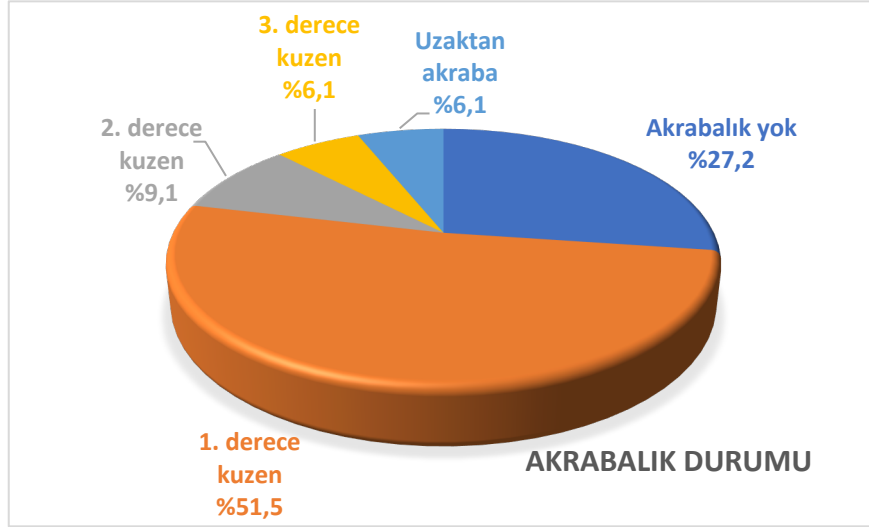
Çalışma grubunda bir yakınma ile hastaneye getirilen ve biyotinidaz eksikliği tanısı alan 33 hasta vardı. Bu grup tüm hastaların %3,6'sını oluşturmaktadır, 20'si (%60,6) erkek, 13'ü (%39,4) kızdır. Ortanca tanı yaşı dört ay (5gün-15 yaş), ortalama biyotinidaz aktivitesi %2,6'dır. Hastaların %90,9'u (n=30) ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alırken, sadece üç hasta (%9,1) kısmi biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır.

**Tablo 4.7.** Semptomatik başvuran hastaların dökümü.

		Sayı(n=)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Erkek	20	%60,6
	Kız	13	%39,4
Tanısı	Kısmi eksiklik	3	%9,1
	Ağır eksiklik	30	%90,9
Akrabalık Durumu	Akrabalık yok	9	%27,2
	1. derece kuzen	17	%51,5
	2. derece kuzen	3	%9,1
	3. derece kuzen	2	%6,1
	Uzaktan akraba	2	%6,1
Geldiği Bölge	İç Anadolu	11	%33,3
	Doğu Anadolu	5	%15,3
	Güneydoğu Anadolu	11	%33,3
	Akdeniz	4	%12,1
	Kıbrıs	1	%3
	Irak	1	%3

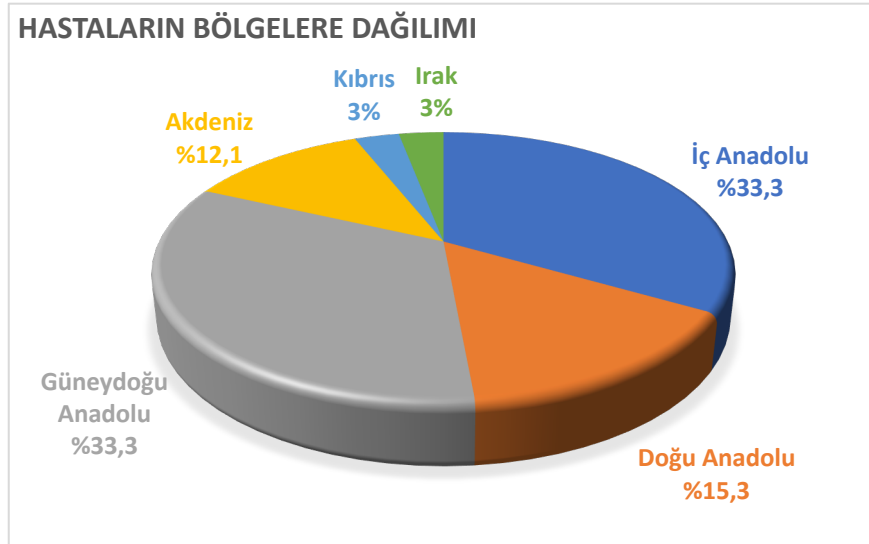
**Şekil 4.17.** Semptomatik başvuran hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Hastalardan dokuzun (%27,2) anne babaları arasında akrabalık bulunmazken 17'sinin (%51,5) birinci derece, üçünün (%9,1) ikinci derece, ikisinin (%6,1) üçüncü derece kuzendi; iki hastanın (%6,1) ebeveynleri uzaktan akrabaydı.



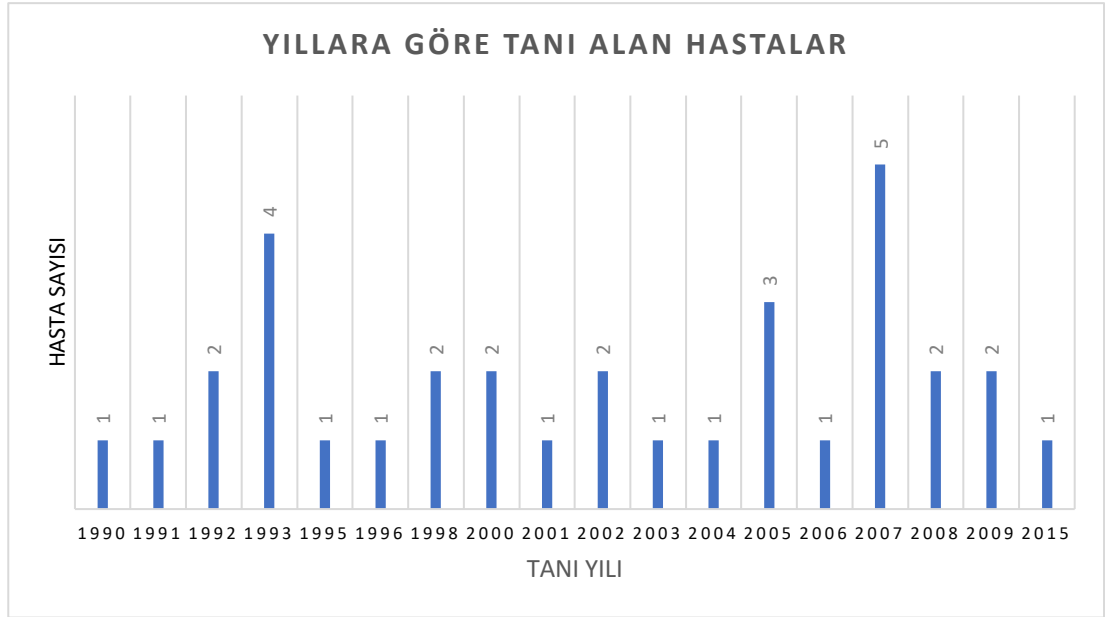
**Şekil 4.18.** Semptomatik başvuran hastaların akrabalık durumu.

Başvuruların yaklaşık 2/3'ü İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinden olmuştur; bir hasta Kıbrıs'tan, bir hasta da Irak'tan gelmiştir.



**Şekil 4.19.** Semptomatik başvuran hastaların bölgelere göre dağılımı.

Yıllara göre tanı alan hastalar grafikte belirtilmiştir.



**Şekil 4.20.** Semptomatik başvuran hastaların yıllara göre dağılımı.

Semptomatik başvurarak tanı alan hastaların başvuru şikayetleri nöbet (%66), ensefalopati (%30,3), gelişme geriliği (%18,1), hipotoni (%18,1), yürüme güçlüğü (%9,1), ataksi (%9,1), spastisite (%6), alopesi (%45,4), döküntü (%30,3), konjonktivit (%18,1), keratit (%6), solunumun sıkıntısı (%42,4), yutma güçlüğü (%3), kusma (%15,1), metabolik asidoz (%33,3). Yapılan değerlendirmelerde %42,4'ünde (n=14) sensörinöral işitme kaybı, %15,1'inde (n=5) optik atrofi görülmüştür.

**Tablo 4.8.** Semptomatik başvuran hastaların başvuru şikayet ve muayenelerinin dağılımı

Semptom	Hasta sayısı (n=)	Yüzde (%)
<b>Nöbet</b>	22	%66
<b>Alopesi</b>	15	%45,5
<b>Solunum sıkıntısı/takipne</b>	14	%42,4
<b>Sensörinöral işitme kaybı</b>	14	%42,4
<b>Metabolik asidoz</b>	11	%33,3
<b>Döküntü</b>	10	%30,3
<b>Ensefalopati</b>	10	%30,3

<b>Gelişme geriliği</b>	6	%18,1
<b>Hipotoni</b>	6	%18,1
<b>Konjonktivit</b>	6	%18,1
<b>Kusma</b>	5	%15,1
<b>Optik atrofi</b>	5	%15,1
<b>Yürüme güçlüğü</b>	3	%9,1
<b>Ataksi</b>	3	%9,1
<b>Spastisite</b>	2	%6
<b>Keratit</b>	2	%6
<b>Yutma güçlüğü</b>	1	%3

Bu grupta özelliği olan ve vaka takdimi olarak literatüre kazandırılmış birkaç hastanın özellikli öyküleri şöyledir;

Hastanemizde Aralık 1990'da ilk tanı alan hasta (M.C) (Hasta No:44) 2,5 yaşında nefes darlığı, yürümede dengesizlik ve saçlarda dökülme yakınması ile getirilen, 10 aylıkken hırıltılı nefes alıp verme, ciltte döküntü nedeni ile başka bir hastanede izlenme öyküsü olan kız idi. Fizik muayenede laringeal stridoru olan hastada takipne, suprasternal retraksiyon ve kaba raller, hiperemik zeminde püstüller ve kurutlu cilt lezyonları, konjonktivit, alopesi mevcuttu. Akut larenjit, akciğer enfeksiyonu, konjonktivit tanıları ile yatırılan hasta metabolik asidozun saptanması nedeni metabolizma bölümüne danışılınca tanı aldı, oral biyotin tedavisi ile saatler içinde solunum güçlüğü kayboldu. Kalitatif enzim tayininde enzim aktivitesi yoktu, idrar organik asit profili biyotinidaz eksikliği ile uyumlu bulunan hastanın Bayley testi ile gelişim değerlendirilmesinde zihinsel ve motor alanda yaşitlarından geri olduğu görüldü. On üç yaşında bir ay süreyle biyotin almadığı dönemde saçlarda dökülme yakınması tedavi başladıktan sonra düzeldi. Bilateral hafif SNIK, görme kaybı olan hasta halen 32 yaşındadır ve ankilozon spondilit tanısı da almıştır (133).

On dört yaşında 15-20 gündür yürüyüşünde bozulma nedeni ile hastaneye getirilen ve "multiple skleroz" ön tanısı ile yatırılan, alt ekstremitelerde kuvvet kaybı olan, derin tendon reflekslerinde artış saptanan, bilateral klonusu olan kız hastanın



(P.C.) (Hasta No:52) sık ve derin soluduğu fark edilince kan gazı ve kan pH'ına bakılmış, metabolik asidoz saptanmıştır. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant gösterilemeyen, kranial ve spinal MR değerlendirilmesinde her iki lateral ventrikül frontal hornları arasında forniks anterior ve anterior komissür üzerinde 3mm çapında nodüler lezyon saptanan hastanın 15 aylıkken cilt lezyonları olduğu, akrodermatitis enteropatika tanısı aldığı, beş yaşından itibaren bilateral işitme kaybı nedeni ile işitme cihazı kullandığı öğrenildi. Kalitatif bakılan biyotinidaz enzim aktivitesi hiç yoktu, idrar organik asit analizinde biyotinidaz eksikliği için tipik atılımlar saptanan hasta yüksek doz biyotine çok iyi yanıt verdi. Kas kuvveti artan hasta destekle adım atabilir halde taburcu oldu. Halen 41 yaşında olan hasta alt ekstremitelerde spastisite nedeni ile bastonla yürüyebiliyor (134).

Hastalardan diğer ikisi çeşitli merkezlerde infantil spazm olarak değerlendirilmiş ve dirençli nöbetleri olması üzerine hastanemize yönlendirilmiş vakalardır.

İki aylıkken (D.K.) (Hasta No:48) gözleri dikme, kol ve bacaklarda kasılma şeklinde nöbeti başlayan, fenobarbital ve valproat ile tedaviye rağmen nöbetleri artan, infantil spazm düşünülerek pridoksin ve ACTH başlanarak hastanemize sevk edilen, EEG'de solda paroksizmal anomali saptanan hasta hastanemizde yatırıldı. İzleminde ateş, solunum sıkıntısı, takipne, letarji, laktik asidoz gelişen, saçlarında dökülme başlayan hasta ciddi metabolik asidozu gelişince metabolizma bölümüne danışıldı. Biyotinidaz enzim eksikliği düşünülen ve kalitatif enzim aktivitesi hiç olmayan hasta biyotine yanıt verdi, asidozu düzelen gene durumu iyileşen hastanın nöbetleri durdu, antiepileptikler azaltılarak kesildi. İzleminde bilateral hafif- orta SNİK saptandı, görmesi normaldi, 14 yaşında WISC-R testi ile total ZB 70 olarak belirlendi (135).

İki aylıkken (H.A.) (Hasta No:50) seboreik dermatiti, 2,5 aylıkken fokal nöbetleri başlayan hastaya EEG'de "burst supresyonu" olması sebebiyle infantil spazm düşünülerek ACTH ve fenobarbital başlanmış, sıklığı azalmış olmakla birlikte nöbetler devam ettiği için 3,5 aylıkken hastanemize getirilen hastada ciltte yaygın makülopapüler döküntü ve seboreik dermatit, alopesi, keratokonjonktivit ve

spastisite mevcuttu. Metabolik asidoz saptanan hastaya biyotinidaz enzim eksikliği düşünülerek biyotin başlandı, asidozu düzelen hastanın nöbetleri durdu, 10 günün sonunda cilt bulguları belirgin düzelmşti. Antiepileptik azaltılarak kesildi, izleminde nöbeti olmadı. Göz muayenesinde optik atrofi saptanan hastanın çok ileri derecede SNİK saptandı. Enzim aktivitesi düşük olan hastanın 11 yaşında psikometrik değerlendirmede ZB 40 olarak belirlendi. On beş yaşında beyin MR'da pontoserebellar atrofi, bilateral pariyetal beyaz cevherde yama tarzında hafif, bilateral frontal beyaz cevherde noktasal T2 hiperintens lezyonlar saptanan hasta, son kontrolünde 28 yaşında idi ve bilateral alt ekstremitelerde spastisitesi vardı (135).

Takiplerde 33 hastanın 14'üne DGTE ya da psikometrik değerlendirme uygulanmış, sadece ikisinin değerlendirilmesi normal bulunmuştur. İki hastada dil alanında izole gerilik, iki hastada global gelişme geriliği, birinde motor alanda gerilik saptanırken, yedi hastada ise hafif ya da orta zihinsel yetersizlik saptanmıştır.

Göz muayenesi hastanemizde yapılan, kayıtlarda değerlendirme sonucu bulunabilen 16 hastadan beşinde (Hasta No:44, 45, 50, 61, 72) optik atrofi, dördünde kırma kusuru saptanmıştır.

Nöbet öyküsü olan 22 hastanın 21'inde nöbetler biyotin tedavisi ile durmuş, ancak bir hastada dokuz yaşına kadar nöbetler devam etmiş. Başka bir hasta (Hasta No:57) ise tanı ve tedaviden sonraki üç ay içinde seyrekleşen ve duran nöbetler üç yıl sonra tekrar başlamıştır.

Semptomatik başvuran hastaların üçü (Hasta No:45, 47, 49) (%9,1) tanı, biri (Hasta No:75) (%3) tedavi sürecinde vefat etmiştir. Tedavi sürecinde kaybedilen hastanın tedaviyi aksatıp aksatmadığı bilinmiyor.

**Tablo 4.9. Semptomatik başvuran hastaların özellikleri.**

Hasta No (H.N.)	Hasta	Doğum Tarihi	Doğum Yeri	Tan Yaşı	Cinsiyet	Başvuru Şikayeti	pH	HCO3	PCO2	Laktat mg/dl	pirüvat mg/dl	İdrar Organik Asit Profili	Acil Karnitin Profili	Gelişim değerlendirme	Görme	İşitme	Enzim aktivitesi	Genetik	İzlem
44	M.C.	22.06.1988	Hastane	2,5 yaş	K	Döküntü Alopesi Konjonktivit Solunum sıkıntısı Ataksi	7,35	14,2	26,1	41,8	1,6	Laktik asit 6600, 2-OH bütirik asit 420, 3-OH bütirik asit 6000	-	Öyküde normal	Optik atrofi	Hafif SNIK	%5	c.587C>G (p.Tyr196Arg) c.587C>G (p.Tyr196Arg)	Son kontrol 32 yaş Ayaklarda spastisitesi var Bastonla yürüyor Ankilozan spondilit tanısı aldı
45	S.A.	01.01.1991	Ev	6 ay	E	Hipotoni Hipoaktivite Oral monilliazis Konjonktivit, Diaper dermatit Bilinçte bozulma	7,37	21,1	37	28	1,03	-	-	Öyküde global geri	Optik atrofi	-	%0	-	İlk başvuruda biyotinidaz aktivitesi sonuçlanmadan önce vefat etti.
46	V.K.	01.01.1991	Ev	18 ay	E	Alopesi Solunum sıkıntısı Kusma Yutma güçlüğü Ataksi Kuvvet kaybı Keratit Bilinçte bozulma Nöbet	7,42	13,5	21	65	4	-	-	Öyküde normal	Normal	Normal	%1	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.171T>G (p.Tyr57Ter)	Son kontrol 23 yaş Hafif yürüyüş bozukluğu var
47	B.K.	12.02.1992	Hastane	13 gün	E	Preeklemsi IUGR doğum Nöbet Apne Metabolik asidoz	7,13	16,1	49,1	26,2	1	-	-	-	-	-	%5	-	Hasta 13 günlükken vefat etti. Vefat sonrası tanı aldı.
48	D.K.	02.04.1993	Hastane	4 ay	K	Nöbet Alopesi Solunum sıkıntısı Laktik asidoz	6,9	3,4	14,9	79,3	5,6	-	-	8 yaş normal 14 yaş donuk	Normal	Hafif-orta SNIK	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 24 yaş
49	E.B.	31.08.1993	Hastane	7 ay	K	Seboreik dermatit Nöbet	-	-	-	-	-	Multiple karboksilaz eksikliği ile uyumlu	-	-	-	-	%0	-	Yatışı esnasında biyotinidaz eksikliği tanısı aldı, ancak genel durumu kötüleşerek vefat etti.
50	H.A.	02.11.1992	Hastane	3,5 ay	E	Seboreik dermatit Fokal nöbet Emmede azalma Solunum sıkıntısı Alopesi Keratokonjonktivit	7,25	7,9	18,6	38	1,3	-	-	19 yaş hafif zihinsel yetersizlik	Optik atrofi	Bilateral çok ileri derecede işitme kaybı	%0	c.171T>G (p.Tyr57Ter) c.171T>G (p.Tyr57Ter)	Son kontrol 27 yaş Yürüme problemi var
51	i.K.	11.07.1993	Hastane	4 ay	E	Hırıltı öksürük Alopesi	7,35	24,9	-	36,8	0,5	-	-	-	-	-	%21	-	İzlemi yok

52	P.C.	01.01.1980	Hastane	15 yaş	K	Nöbet Döküntü İştihme kaybı Solunum sıkıntısı Alt ekstremitede kuvvetsizlik	7,45	9,5	14,1	18	2,2	3-OH izovalerik asit, 3-metil krotonil glisin ve tiğililglisin artmış, propionil glisin, 3-OH propionik asit, 1-metilsitrik asit atılımı mevcut	-	Öyküde normal	konjonktivit	Bilateral SNIK	%1	c.1612C>T (p.Arg538Cys) c.1612C>T (p.Arg538Cys)	Son kontrol 41 yaş Alt ekstremitelerde spastisitesi mevcut
53	T.T.	06.01.1996	Hastane	3,5 ay	K	Hipoaktivite Nöbet Emmede azalma Alopesi	-	-	-	69	0,53	-	-	Orta zihinsel yetersizlik	-	Bilateral SNIK	%20	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	9 yaş kontrolde EEG bozukluğu sebebiyle valproat başlandı.
54	M.K	19.07.1997	Hastane	11 ay	E	Hipotoni Gelişim basamağı kaybı Nöbet Kusma Döküntü Solunum sıkıntısı	7,38	10,9	18,8	45	2,35	3-hidroksi bütirik asit 28,6(<11,1) 3-hidroksi izovalerik asit 17,6 (10,4_67)	-	9 yaş hafif zihinsel yetersizlik	-	Normal	%0	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.235C>T (p.Arg79Cys)	Son kontrol 12 yaş
55	İ.Ç.	18.04.1998	Hastane	2 ay	E	Kusma Nöbet Alopesi Blefarit	7,36	20,8	35,6	74,8	1,25	-	-	7 yaş PMD sınır	Normal	Hafif SNIK	%0	c.1493dup (p.Pro498Phefs*13) c.1493dup (p.Pro498Phefs*13)	Son kontrol 15 yaş
56	U.B.	21.06.2000	Hastane	3 ay	E	Nöbet Belafarit Cilt kuruluk	7,3	22,7	-	23,3	0,4	780 mmol/molkre Laktik asit, 1630 mmol/molkre Pürvik asit 60 mmol/molkre 3-OH propionik asit, 790 mmol/molkre 2-OH glutarik asitiç standartın(200mmol/molkre) 8 katı 3-OH izovalerik asit, 1x3-metilcrotonil glisin	-	Normal	-	Hafif SNIK	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 17 yaş
57	G.E.	01.01.2000	Veri yok	3 ay	K	Nöbet	-	-	-	-	-	-	-	PMD orta zihinsel yetersizlik	-	SNIK	%0	c.171T>G (p.Tyr57Ter) c.171T>G (p.Tyr57Ter)	Son kontrol 19 yaş
58	M.O	30.09.2000	Veri yok	6 ay	E	Nöbet	7,4	23,1	-	-	-	-	-	Öyküde geri	-	-	%0	-	Son kontrol 2 yaş
59	Z.G.	17.08.2004	Hastane	6 ay	K	Nöbet	7,36	22,5	-	9,7	0,53	eser n-asetil tirozin, tiğililglisin	-	Öyküde geri	-	Bilateral İleri derecede SNIK	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	3 yaşında bir yıl süreyle biyotin kullanmadı. O dönemde döküntü, dengesiz yürüme, alopesi oldu, tedavi başlanmasıyla düzeldi.
60	İ.A.	03.09.2001	Hastane	6 ay	K	Gelişme geriliği Hipotoni Hırıltılı solunum Kusma Konjonktivit Alopesi Seboreik dermatiti	7,29	19,2	40,5	28	0,6	-	-	Öyküde normal	Kırma kusuru var	Normal	%0	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.235C>T (p.Arg79Cys)	Son kontrol 10 yaş
61	T.E.	11.05.1998	Hastane	4,5 yaş	E	Solunum sıkıntısı Alt ekstremite kuvvetsizlik Alopesi	7,48	14,7	20,3	29,3	1,42	İç standartın 2 katı 3-OH izovalerik asit, 3 metil krotonil glisin	-	Öyküde normal	Bilateral optik atrofi	Normal	%0	c.643C>T (p.Leu215Phe) c.643C>T (p.Leu215Phe)	Son kontrol 17 yaş

62	M.Y.	21.06.2000	Hastane	2,5 yaş	E	Hırıltı Ataksii Alopesii	7,35	21,1	38,3	14,6	0,38	İç standartin ¼ katı metilmalonik asit 2 katı 3-OH fenilasetik asit, 4katı 3-irdolasetik asit	-	PMD 4yaş donuk zeka	Kırma kusuru var	Normal	%1	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.235C>T (p.Arg79Cys)	Son kontrol 16 yaş
63	Ş.Ç.	06.08.2005	Veri yok	2,5 ay	E	Nöbet	7,42	22,9	33,5	1,81	-	-	-	-	-	-	%0	-	Son kontrol 9 yaş
64	S.G.	28.06.2004	Veri yok	6 ay	K	Nöbet, Gelişme geriliği Alopesii Asidoz	7,4	25,2	41,4	7,07	0,57	-	-	Öyküde geri	Kırma kusuru var	-	%13	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.235C>T (p.Arg79Cys)	Son kontrol 14 yaş
65	F.K.	05.01.2005	Hastane	4 ay	K	Nöbet Mikrosefali	7,38	25,2	-	22	0,5	11200 mmol/mol kreatin 3-OH bütirik asit, 790 mmol/mol kre süksinik asit, 370 mmol/mol kre laktik asit, iç standart kadar 3-OH İVA (130mmol/mol kre)	-	Öyküde geri. Özel eğitim alıyor	-	Bilateral ileri derecede SNİK	%0	c.202-205dupATCC (p.His56fs) c.202-205dupATCC (p.His56fs)	Son kontrol 5 yaş
66	S.D.	03.12.2005	Veri yok	7 ay	K	Gelişme geriliği Hipotoni Seboreik dermatiti Metabolik asidoz	-	-	-	99	1,9	-	-	Öyküde geri	Normal	Normal	%0	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.235C>T (p.Arg79Cys)	Son kontrol 8,5 yaş
67	M.K .A.	18.07.2007	Hastane	3,5 ay	E	Nöbet Solunum sıkıntısı	7,49	22,1	29,4	34,7	-	propionil karnitin ve 3-hidroksiizovaleril karnitin atılımı orta düzeyde artmış	C5-OH 3 hidroks i isovaler il karnitin artış.	Normal	Normal	Normal	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 8 yaş
68	M.U .	09.05.2007	Hastane	40 gün	E	Uyulu hali Emmede azalma Alopesii	7,37	22,3	39,6	13,7	2,4	artmış 2-OH bütirik asit, 3-metil krotonilglisin, 4-OH fenilpirüvik asit, ½ katı 3-OH metil glutarik asit, eser asetil glisin, N-asetil tirozin, 2katı laktik asit, 1,6 katı pürvik asit, 2,3 katı 3-OH bütirik asit, 1,4 katı 3-OHizovalerik asit	-	Dil gelişimi geri	-	Bilateral ileri derecede SNİK	Negatif	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 11 yaş
69	M.A .A.	20.08.2007	Hastane			Uyulu hali Emmede azalma Nöbet Solunum sıkıntısı	7,44	21,4	-	2,7	0,84	pirüvik asit 435 (<25), betahidroksi bütirik asit 1850 (<10), 3-h propionik asit 475 (<25) LA 2350(<100)beta hidroksi izovalerik asit 1000 (<45),	C5 OH karnitin de artış."	Dil gelişimi geri	Normal	Normal	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 5 yaş 3 ay
70	M.S. K.	04.12.2007	Hastane	10 ay	E	Nöbet Gelişme geriliği	7,33	20	-	13,4	1,08	-	-	Öyküde geri	-	-	%0	c.235C>T (p.Arg79Cys) c.235C>T (p.Arg79Cys)	Son kontrol 3 yaş 2 ay
71	S.T.	15.06.2007	Evde	3 ay	E	Uyku hali Döküntü Solunum sıkıntısı Asidoz	7,26	7,9	18	11	0,26	-	-	Global gelişme geriliği	-	Bilateral ileri derecede SNİK	%0	-	Son kontrol 3 yaş 9 ay
72	N.Ş.	17.07.2003	Veri yok	4 yaş 3 ay	K	Nöbet Saçta dökülme	7,41	23,2	36,6	16,9	0,9	Normal	Normal	Öyküde geri	Bilateral optik atrofi, Kırma kusuru var	Bilateral orta ileri derecede işitme kaybı,	Negatif	-	Son kontrol 5 yaş 3 ay

73	M.E. D.	10.07. 2008	Hastane	3,5 ay	E	Nöbet Alopesi Diaper dermatiti Döküntü Konjonktivit	7,39	22,5	37,3	21,9	0,63	2-OH glutarik asit artış	C5-OH karnitin yüksek	İnce ve kaba motor alanda geri	Normal	Bilateral ileri dercede SNİK	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 5 yaş 3 ay
74	A.T.	20.10. 2008	Veri yok	4 ay	E	Nöbet Hipotoni Alopesi	7,37	24,4	42,4	27,8	0,2	İç standartın 2/3x oksalik asit, Pürüvik asit, 3-OH bütirik asit, adipik asit, süksinik asit, süberik asit, ¼ katı metilmalonik asit, 1,5 katı etilmalonik asit, homovanilik asit, iç standart kadar vanillik asit	-	-	-	-	%0	c.98_104delGCGGCTGinsTCC c.98_104delGCGGCTGinsTCC	Son kontrol 2 yaş 4 ay
75	A.K.	12.08. 2009	Hastane	4 gün	E	Emmede azalma Asidoz Hipoglisemi Hipotoni	7,33	9,2	17,8	57,8	2,57	13 katı laktik asit, 2 katı 2-OH bütirik asit, 4 katı pirüvit asit, 6 katı 3-OH bütirik asit, 20 katı 4-OH fenillaktik asit, iç standart kadar N- asetiltirozin, 2 katı 4-OH fenilpirüvik asit	-	Öyküde geri	-	Normal	%2, 8	c.202-205dupATCC (p.His56fs)	Takipte direk hiperbilirubiniemi, transaminaz yüksekliği saptanmış, mitokondriyal hastalık ön tanısı ile yapılan karaciğer biyopsisi neonatal kolestatik hepatit olarak sonuçlandı, ancak kısa süre sonravafat etti.
76	A.P.	22.10. 2014	Hastane	1 yaş	K	Kusma Malnütrisyon Bilinçte bozulma Gelişim geriliği	7,26	21,1	37,9	16,1 1	1,75	İç standart kadar etilmalonik asit, 2/3 kadar fumarik asit	C6 hekzan oil karnitin 1,01 µmol/L (0-0,59) tirozin 19,85 µmol /L (32- 275)	Global gelişme geriliği	-	-	%26	c.1330G>C (p.Asp444His) c.1330G>C (p.Asp444His)	Hasta kısmi biyotindaz eksikliği tanısı ve mitokondriyal hastalık ön tanısı ile takipte

SNİK:sensörinöral işitme kaybı, µmol: mikromol, PMD:psikometrik değerlendirme

#### 4.4. Hastaların Genotip Özellikleri

Toplamda 901 hastanın 638'una genetik analiz yapılmıştır. Bu hastaların 542/733 tarama ile saptanan, 71/135 aile taraması saptanmış vakalar, 25/33'ü semptomatik başvurarak tanı alan hastalardır.

Ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalarımızda 35 farklı mutasyon, kısmi biyotinidaz eksikliği olan hastalarımızda ise 47 farklı mutasyon görülmüştür.

DNA dizi analizi çalışılan ve her iki allelde patojenik değişiklik saptanan ağır biyotinidaz eksikliği olan 170 hastadan 135'inde (%79,4), kısmi eksikliği olan 391 hastanın 134'ünde (%34,2) homozigot mutasyon saptanmıştır.

- Yedi hastada her iki allelde de mutasyon bulunamamıştır, ancak bu hastaların ortalama biyotinidaz aktiviteleri %14,3'dür.
- Mutasyon analizi ile 70 hastada tek allelde mutasyon saptanırken diğer allelde mutasyon gösterilememiştir. Bu hastaların ortalama biyotinidaz aktivitesi %24,5'dir.
- Kalan 561 hastada homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon vardır.
- Ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastalarda c.470G>A (p.Arg157His), c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, c.1368A>C (p.Gln456His), c.1595C>T (p.Thr532Met), c.235C>T (p.Arg79Cys), kısmi biyotinidaz eksikliği olanlarda ise c.1330G>C (p.Asp444His) en sık görülen mutasyonlardır.
- Bir ailede üç kardeş ağır biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır, kardeşlerden ikisi c.235C>T (p.Arg79Cys) homozigotken diğer kardeş c.98\_104delGCGGCTGinsTCC için homozigottur. Ancak bu ailede anne baba biyotinidaz aktivitesi ve mutasyon analizlerine ait tıbbi kayıtlar bulunamamıştır.
- c.470G>A (p.Arg157His) için homozigot olan 74 hastanın 62'sinin, c.98\_104delGCGGCTGinsTCC için homozigot olan 20 hastanın 17'sinin, c.1368A>C (p.Gln456His) için homozigot 16 hastanın 7'sinde, c.1595C>T (p.Thr532Met) için homozigot 13 hastanın 11'inin, c.235C>T (p.Arg79Cys) için 12 homozigot hastanın tamamının ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttur.

**Tablo 4.10.** Varyantların ağır eksikliğe göre dağılımı.

<b>Genotip Allel 1</b>	<b>Allel 2</b>	<b>Hasta sayısı</b>
<b>c.470G&gt;A (p.Arg157His)</b>	<b>c.470G&gt;A (p.Arg157His)</b>	<b>44</b>
	c.98_104delGCGGCTGinsTCC	17
	c.202-205dupATCC (p.His56fs)	1
	c.298G>A, p.Ala100Thr	1
<b>c.98_104delGCGGCTGinsTCC</b>	<b>c.98_104delGCGGCTGinsTCC</b>	<b>19</b>
	c.594_596del (p.Val199del)	1
	c.1595C>T 8p.Thr532Met)	1
	c.393del (p.Phe131 Leufs*28x)	1
<b>c.1368A&gt;C (p.Gln456His)</b>	<b>c.1368A&gt;C (p.Gln456His)</b>	<b>15</b>
	c.1330G>C (p.Asp444His)	1
<b>c.1595C&gt;T (p.Thr532Met)</b>	<b>c.1595C&gt;T (p.Thr532Met)</b>	<b>13</b>
	c.278A>G (p.Tyr93Cys)	1
	c.1330G>C (p.Asp444His)	1
<b>c.235C&gt;T (p.Arg79Cys)</b>	<b>c.235C&gt;T (p.Arg79Cys)</b>	<b>12</b>
<b>c.511G&gt;A/c.1330G&gt;C (p.Ala171Thr/p.Asp444His)</b>	<b>c.511G&gt;A/c.1330G&gt;C (p.Ala171Thr/p.Asp444His)</b>	<b>7</b>
<b>c.557G&gt;A (p.Cys186Tyr)</b>	<b>c.557G&gt;A (p.Cys186Tyr)</b>	<b>4</b>
	c.701C>A (p.Thr234Asn)	1
<b>c.171T&gt;G (p.Tyr57X)</b>	<b>c.171T&gt;G (p.Tyr57Ter)</b>	<b>2</b>
	c.235C>T (p.Arg79Cys)	1
<b>c.1438G&gt;A (p.Gly480Arg)</b>	<b>c.1438G&gt;A (p.Gly480Arg)</b>	<b>3</b>
c.731 C>T, p.Thr244Ile	c.1330G>C (p.Asp444His)	3
<b>c.643C&gt;T (p.Leu215Phe)</b>	<b>c.643C&gt;T (p.Leu215Phe)</b>	<b>1</b>
	c.1330G>C (p.Asp444His)	1
<b>c.393del (p.Phe131 Leufs*28x)</b>	<b>c.393del (p.Phe131 Leufs*28x)</b>	<b>2</b>
<b>c.202-205dupATCC (p.His56fs)</b>	<b>c.202-205dupATCC (p.His56fs)</b>	<b>1</b>
<b>c.1493dup (p.Pro498fs*13)</b>	<b>c.1493dup (p.Pro498fs*13)</b>	<b>1</b>
<b>c.1612C&gt;T (p.Arg538Cys)</b>	<b>c.1612C&gt;T (p.Arg538Cys)</b>	<b>1</b>
<b>c.587C&gt;G (p.Tyr196Arg)</b>	<b>c.587C&gt;G (p.Tyr196Arg)</b>	<b>1</b>
c.511G>A (p.Ala171Thr)	c.1330G>C (p.Asp444His)	2
<b>c.278A&gt;G (p.Tyr93Cys)</b>	<b>c.278A&gt;G (p.Tyr93Cys)</b>	<b>1</b>
<b>c.458A&gt;G (p.Glu153Gly)</b>	<b>c.458A&gt;G (p.Glu153Gly)</b>	<b>1</b>
<b>c.428G&gt;T (p.Cys143Phe)</b>	<b>c.428G&gt;T (p.Cys143Phe)</b>	<b>1</b>
c.235C>T/c.470G>A (p.Arg79Cys/p.Arg157His)	c.1361A>G (p.Tyr454Cys)	1
<b>c.559C&gt;T/c.572G&gt;A (p.Pro187Ser/p.Arg191Lys)</b>	<b>c.559C&gt;T/c.572G&gt;A (p.Pro187Ser/ p.Arg191Lys)</b>	<b>1</b>
c.631C>T (p.Arg211Cys)	c.1330G>C (p.Asp444His)	1
<b>c.1613G&gt;C (p.Arg538Pro)</b>	<b>c.1613G&gt;C (p.Arg538Pro)</b>	<b>1</b>
<b>c.1339 C&gt;T (p.His447Tyr)</b>	<b>c.1339 C&gt;T (p.His447Tyr)</b>	<b>1</b>
<b>c.1489C&gt;T (p.Pro497Ser)</b>	<b>c.1489C&gt;T (p.Pro497Ser)</b>	<b>1</b>
<b>c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</b>	<b>c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</b>	<b>1</b>
<b>c.731C&gt;T (p.Thr244Ile)</b>	<b>c.731C&gt;T (p.Thr244Ile)</b>	<b>1</b>



**Tablo 4.11.** Varyantların kısmi eksikliğe göre dağılımı.

<b>Genotip Allel 1</b>	<b>Allel 2</b>	<b>Hasta sayısı</b>
<b>c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</b>	<b>c.1330G&gt;C (p.Asp444His)</b>	<b>96</b>
	c.470G>A (p.Arg157His)	81
	c.98_104delGCGGCTGinsTCC	23
	c.1368A>C (p.Gln456His)	24
	c.1595C>T (p.Thr532Met)	17
	c.511G>A/c.1330G>C (p.Ala171Thr/p.Asp444His)	11
	c.511G>A (p.Ala171Thr)	11
	c.557G>A (p.Cys186Tyr)	10
	c.235C>T (p.Arg79Cys)	7
	c.1253G>C (p.Cys418Ser)	5
	c.731C>T (p.Thr244Ile)	5
	c.968A>C (p.His323Arg)	3
	c.1369G>A (p.Val457Met)	4
	c.309+4A>G	3
	c.458A>G (p.Glu153Gly)	2
	c.1106C>T (p.Pro369Leu)	2
	c.1324delG (p.Val442Serfs*59)	6
	c.559C>T/ c.572G>A (p.Pro187Ser/p.Arg191Lys)	2
	c.625C>T (p.Arg209Cys)	2
	c.631C>T (p.Arg211Cys)	2
	c.1210A>T (p.Thr 404Ser)	1
	c.1314T>A (p.Tyr438Ter)	1
	c.1439G>A (p.Gly480Glu)	1
	c.1471A>G (p.Ser491Gly)	1
	c.1475C>T (p.Thr492Ile)	1
	c.184G>A (p.Val62Met)	1
	c.287-288 delA (p.Gln96Glnfs*1)	1
	c.393del (p.Phe131 Leufs*28)	1
	c.500delT (p.Met167Serfs*97)	1
	c.626G>A (p.Arg209His)	1
	c.632G>A (p.Arg211His)	1
	c.643C>T (p.Leu215Phe)	1
	c.701C>A (p.Thr234Asn)	1
	c.926C>G (p.Thr309Arg)	1
	c.938T>C (p.Ile313Thr)	1
	c.968A>C (p.His323Arg)	1
	c.680T>G/ c.683A>G (p.Val227Gly/p.Asp228Gly)	1
	chr3:15643233-15643273delinsCTCT 5'UTR long indel	2
<b>c.470G&gt;A (p.Arg157His)</b>	<b>c.470G&gt;A (p.Arg157His)</b>	<b>30</b>
	c.133G>A (p.Gly45Arg)	1

	c.1368A>C (p.Gln456His)	2
	c.1595C>T (p.Thr532Met)	1
	c.467A>G (p.Gln156Arg)	1
	c.98_104delGCGGCTGinsTCC	3
	c.202-205dupATCC (p.His56fs)	1
	c.968A>C (p.His323Arg)	1
<b>c.1368A&gt;C (p.Gln456His9)</b>	<b>c.1368A&gt;C (p.Gln456His)</b>	<b>1</b>
	c.1595C>T (p.Thr532Met)	2
<b>c.98_104delGCGGCTGinsTCC</b>	<b>c.98_104delGCGGCTGinsTCC</b>	<b>1</b>
	c.133G>A (p.Gly45Arg)	1
<b>c.511G&gt;A/c.1330G&gt;C (p.Ala171Thr/p.Asp444His)</b>	<b>c.511G&gt;A/c.1330G&gt;C (p.Ala171Thr/p.Asp444His)</b>	<b>1</b>
<b>c.1253G&gt;C (p.Cys418Ser)</b>	<b>c.1253G&gt;C (p.Cys418Ser)</b>	<b>2</b>
c.1361A>G (p.Tyr454Cys)	c.235C>T (p.Arg79Cys)	1
c.397C>A (p.Pro133Thr)	c.1411insC (p.Cys471Leufs*12)	1
<b>c.625C&gt;T (p.Arg209Cys)</b>	<b>c.625C&gt;T (p.Arg209Cys)</b>	<b>1</b>
<b>c.641A&gt;G (p.Asn214Ser)</b>	<b>c.641A&gt;G (p.Asn214Ser)</b>	<b>1</b>
c.1471A>G (p.Ser491Gly)	c.1627G>C (p.Asp543His)	1
<b>c.605A&gt;T (p.Asn202Ile)</b>	<b>c.605A&gt;T (p.Asn202Ile)</b>	<b>1</b>
c.557G>A (p.Cys186Tyr)	c.1439G>A (p.Gly480Glu)	2

Bu çalışmada dokuz yeni mutasyon tanımlanmıştır. Tanımlanan mutasyonlara bakıldığında;

- c.1613 G>C (p.Arg538Pro) ağır biyotinidaz eksikliği olan bir hastada homozigot olarak tanımlanmıştır. Bu hastanın enzim aktivitesi %6'dır.
- c.397C>A (p.Pro133Thr) ve c.1411insC (p.Cys471Leufs\*12) kısmi biyotinidaz eksikliği olan bir hastada bileşik heterozigot olarak tanımlanmıştır.
- c.1471A>G (p.Ser491Gly) kısmi eksikliği olan iki hastada tanımlanmıştır. Hastalardan birinde c.1627G>C (p.Asp543His) ile diğerinde c.1330G>C (p.Asp444His) ile bileşik heterozigottur.
- c.701C>A (p.Thr234Asn) biri ağır biri kısmi eksikliği olan iki hastada tanımlanmıştır. Ağır eksikliği olan hasta c.557G>A (p.Cys186Tyr) ile kısmi eksikliği olan hastada ise c.1330G>C (p.Asp444His) ile bileşik heterozigottur.
- c.287-288 delA (p.Gln96Glnfs\*1) c.926C>G (p.Thr309Arg) c.500delT (p.Met167Serfs\*97) kısmi biyotinidaz eksikliği olan birer hastada c.1330G>C (p.Asp444His) ile bileşik heterozigot olarak tanımlanmıştır.
- c.467A>G (p.Gln156Arg) kısmi biyotinidaz eksikliği olan bir hastada c.470G>A (p.Arg157His) ile bileşik heterozigot olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 4.12.** Varyantlar ve ortalama enzim aktiviteleri.

Mutasyon	Homozigot ortalama enzim aktivitesi (%)	Homozigot hasta sayısı	Bileşik heterozigot hasta sayısı	Toplam hasta sayısı	Toplam allel sayısı
c.1330G>C (p.Asp444His)	28,7	97	248	345	442
c.470G>A (p.Arg157His)	10	74	112	186	260
c.98_104delGCGGCTGinsTCC	1,4	20	47	67	87
c.1368A>C (p.Gln456His)	3,7	16	29	45	61
c.1595C>T (p.Thr532Met)	2,3	13	23	36	49
c.235C>T (p.Arg79Cys)	1	12	9	21	33
c.511G>A/c.1330G>C (p.Ala171Thr/p.Asp444His)	7	8	11	19	27
c.511G>A (p.Ala171Thr)	-	-	13	13	13
c.557G>A (p.Cys186Tyr)	1,3	4	13	17	21
c.171T>G (p.Tyr57Ter)	0	2	1	3	5
c.1438G>A (p.Gly480Arg)	1,5	3	-	3	6
c.731C>T (p.Thr244Ile)	1	1	8	9	10
c.643C>T (p.Leu215Phe)	0	1	2	3	4
c.393del (p.Phe131 Leufs*28x)	2	2	2	4	6
c.202-205dupATCC (p.His56fs)	0	1	2	3	4
c.1493dup (p.Pro498Phefs*13)	0	1	-	1	2
c.1612C>T (p.Arg538Cys)	1	1	-	1	2
c.587C>G (p.Tyr196Arg)	5	1	-	1	2
c.278A>G (p.Tyr93Cys)	0	1	1	2	3
c.458 A>G (p.Glu153Gly)	2	1	2	3	4
c.428G>T (p.Cys143Phe)	0	1	-	1	2
c.235C>T/c.470G>A (p.Arg79Cys/p.Arg157His)	-	-	1	1	1
c.559C>T/c.572G>A (p.Pro187Ser/ p.Arg191Lys)	4	1	2	3	4
c.631C>T (p.Arg211Cys)	-	-	3	3	3
c.1613G>C (p.Arg538Pro)	6	1	-	1	2
c.1339C>T (p.His447Tyr)	0	1	-	1	2
c.1489C>T (p.Pro497Ser)	0	1	-	1	2
c.1253G>C (p.Cys418Ser)	11	2	5	7	9
c.1361A>G (p.Tyr454Cys)	-	-	2	2	2
c.397C>A (p.Pro133Thr)	-	-	1	1	1
c.625C>T (p.Arg209Cys)	34	1	2	3	4
c.641A>G (p.Asn214Ser)	23	1	-	1	2
c.1471A>G (p.Ser491Gly)	-	-	2	2	2
c.605A>T (p.Asn202Ile)	11	1	-	1	2
c.298G>A (p.Ala100Thr)	-	-	1	1	1
c.594_596del (p.Val199del)	-	-	1	1	1

c.701C>A (p.Thr234Asn)	-	-	2	2	2
c.968A>C (p.His323Arg)	-	-	5	5	5
c.1369G>A (p.Val457Met)	-	-	4	4	4
c.309+4A>G	-	-	3	3	3
c.1106C>T (p.Pro369Leu)	-	-	2	2	2
c.1324delG (p.Val442Serfs*59)	-	-	6	6	6
c.1210A>T (p.Thr404Ser)	-	-	1	1	1
c.1314T>A (p.Tyr438Ter)	-	-	1	1	1
c.1439G>A (p.Gly480Glu)	-	-	3	3	3
c.1475C>T (p.Thr492Ile)	-	-	1	1	1
c.184G>A (p.Val62Met)	-	-	1	1	1
c.287-288 delA (p.Gln96Glnfs*1)	-	-	1	1	1
c.500delT (p.Met167Serfs*97)	-	-	1	1	1
c.626G>A (p.Arg209His)	-	-	1	1	1
c.632G>A (p.Arg211His)	-	-	1	1	1
c.926C>G (p.Thr309Arg)	-	-	1	1	1
c.938T>C (p.Ile313Thr)	-	-	1	1	1
c.680T>G/c.683A>G (p.Val227Gly/ p.Asp228Gly)	-	-	1	1	1
chr3:15643233- 15643273delinsCTCT 5'UTR long indel	-	-	2	2	2
c.467A>G (p.Gln156Arg)	-	-	1	1	1
c.133G>A (p.Gly45Arg)	-	-	2	2	2
c.1411insC (p.Cys471Leufs*12)	-	-	1	1	1
c.1627G>C (p.Asp543His)	-	-	1	1	1

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 901 hastanın %53,1'i (n=478) erkek, %46,9'u (n=423) kızdır. Tüm grupta kız/erkek oranı 1:1,13 iken, bu oran Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile biyotinidaz eksikliği tanısı alan bebeklerde 1:1,14, semptomatik başvuran hastalarda 1:1,5'dur. Otozomal resesif kalıtmımlı hastalıklarda kız erkek hasta sayısı benzer olmalıdır. Yenidoğan taramasıyla saptanan hastalarda K:E oranı beklendiği gibiyken semptomatik başvuran hastalarda erkeklerin sayısı biraz daha fazlaydı. Toplumda var olan cinsiyet ayırımı nedeni ile semptomatik hastalardan erkek olanların hastaneye getirilip kız çocukların getirilmemesi bunun nedeni olarak düşünülebilir.

Hastaların geldikleri bölgeler sıklıkla İç Anadolu, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleridir. Ege, Akdeniz ve Marmara bölgelerinden gelen hastalar da vardır. Ankara ve Ankara'nın doğusundan taramada saptanan şüpheli vakalar, eğer daha yakın bir metabolizma ünitesi yoksa, Ankara'ya yönlendirilmektedir. Çalışma grubundaki hastaların çoğunluğunun yenidoğan taraması ile yönlendirilen hastalar olması nedeni ile bölgeler arası farklılık olmuştur. Ayrıca ünitemiz en eski metabolizma merkezlerinden biridir ve bu nedenle bilinirliği fazladır. Özellikle taramanın ilk yıllarında bu nedenle tercih edilmekte idi. Az sayıda da olsa Ankara'nın batısından gelen hastaların olmasının nedeni de muhtemelen bu bilinirlik olarak düşünüldü.

Biyotinidaz eksikliği insidansı dünya genelinde yenidoğan tarama programı ile 1/61.067 olarak bildirilmiştir (6). Ağır biyotinidaz eksikliği insidansının 1/80.000, kısmı eksikliğin ise 1/31.000 ile 1/40.000 arasında olduğu düşünülmektedir (136). Yunanistan'da 2013 yılında yapılmış olan bir çalışmada biyotinidaz eksikliği insidansı 1/4.508 olarak bulunmuştur ve şu ana kadar bildirilmiş en yüksek insidanstır (137). İtalya'da 2020'de yapılmış çalışmada ise biyotinidaz eksikliği insidansı 1/6.300 olarak bulunmuştur (138). Biyotinidaz eksikliğinin yenidoğan taraması kapsamında tarandığı

ülkelere bakıldığında insidansın Akdeniz ülkelerinde dünya geneline göre daha sık olduğu görülmektedir.

Biyotinidaz eksikliği ülkemizde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında Ekim 2008'den beri taranmaktadır. Ancak Sağlık Bakanlığı'ndan elde edilen veriler tüm yılları kapsamamakta, 2013 ve sonraki yıllara ait verileri içermektedir. Bu nedenle değerlendirme bu tarihten sonraki yıllar için yapılabilmektedir. Tablo5.1. 'de görüldüğü gibi son sekiz yıl için Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında taranan bebek sayısı benzer kalmakla, hatta bir miktar azalmakla beraber yıllar içinde tanı alan hasta sayısı artmıştır (139).

**Tablo 5.1.** 2013-2020 döneminde yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların yıllara göre insidansı ve hastanemizde tanı alan hasta yüzdesi.

Yıl	Tanı alan hasta sayısı(139)	Doğan bebek sayısı	NTP tarama oranı(139)	İnsidans	Merkezimizde tanı alan hasta sayısı	Merkezimizde tanı alan hasta yüzdesi
2013	369	1.283.062(140)	%98,6	1/3428	33	%8,9
2014	504	1.337.504(141)	%98,1	1/2603	37	%7,3
2015	864	1.325.783(142)	%97,5	1/1496	56	%6,5
2016	991	1.309.771(143)	%97,5	1/1288	84	%8,5
2017	970	1.291.055(144)	%97,3	1/1295	83	%8,6
2018	1934	1.248.847(145)	%98,5	1/636	108	%5,6
2019	1811	1.183.652(146)	%97,4	1/637	72	%4
2020	1715	1.112.859(147)	%97,5	1/633	60	%3,5

Örneğin 2013 yılında TÜİK verilerine göre 1.283.062 bebek doğmuştur (140). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2013 yılı tarama oranı %98,6'dır ve buna göre yaklaşık 1.265.099 bebek taranmış, 580 bebek biyotinidaz eksikliği şüphesi ile sevk edilmiş, 369'u tanı almıştır (139). İnsidansı yaklaşık 1/3.428'dir. 2020 yılında ise 1.112.859 bebek doğduğu, tarama oranının %97,5 olduğu, buna göre yaklaşık 1.085.037 bebek tarandığı, 4.321 bebeğin biyotinidaz eksikliği şüphesiyle sevk edildiği ve 1.715 bebeğe biyotinidaz eksikliği tanısı konduğu, görülme sıklığının 1/633 olduğu görülmüştür (139, 147). Bu verilere göre yıllar içinde biyotinidaz eksikliği insidansı artmıştır. Taranan bebek sayısı benzer olduğu için bu insidans değişikliğini bu yolla açıklamak

mümkün değildir. Tanı kriterleri de değişmediği için bu artışın açıklamasını mevcut verilerle yapmak mümkün olamamaktadır.

Ülkemizde biyotinidaz eksikliği için ulusal kayıt sistemi yoktur, hasta sayısı, tanıların gerçekliği gibi detaylar elde edilememektedir. Ulusal verilerin toplanması, kayıt altına alınması mutlaka sağlanmalıdır.

Ayrıca biyotinidaz aktivitelerinin ölçüm yöntemi de tanı alan hasta sayısına etki etmektedir. Merkezimizde 2016 yılında yapılan çalışmada biyotinidaz aktivitesi ölçümü için kullanılmakta olan spektrofotometrik yöntemle fluorimetrik yöntem karşılaştırılmış, fluorimetrik yöntemin daha sensitif olduğu görülmüştür (99). Bizim merkezimiz dahil olmak üzere ülkemizde çoğu merkezde biyotinidaz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle çalışılmaktadır, sensitivitesi daha az olan bir yöntem olduğu düşünüldüğünde ülkemizde yıllar içinde görülen hasta sayısındaki artışa sebep olabilir. Hasta olan bireyleri tespit etmek için fluorimetrik yöntemle enzim aktivitesi çalışmak ve genetik analizle de tanıyı desteklemek faydalı olabilir.

Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile tanı alan hastaların yıllara göre dağılımına bakıldığında 2013 yılında tanı alan 369 bebeğin 33'ü (%8,94), 2020 yılında 1715 bebeğin 60'ı (%3,5) merkezimizde tanı almıştır. Kliniğimizde biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların sayısı 2013-2018 yılları arasında artmış ancak son iki yılda azalmıştır. Bunun sebebi ülkemizde son yıllarda metabolizma kliniklerinin sayısının artması olabilir.

Çalışma grubunda yer alan ve kayıtlardan anne baba akrabalığı bilgisine ulaşılan hastaların %35'inde değişik derecelerde akrabalık olduğu saptandı. Bu ülkemizde %24 olan orandan yüksektir (148). Otozomal resesif kalıtılan hastalıkların görülme sıklığının aile içi evlenmelerle artacağı beklenen bir durumdur ve bu hasta grubunda da beklendiği gibi, akraba evliliği oranı genel popülasyondan yüksek bulunmuştur. Bu konuda dikkati çeken bir özellik ağır eksiklik vakalarında anne baba akrabalığı sıklığının daha yüksek olmasıdır. Tarama programı ile gelen hastalarda %33,1 olan anne baba akrabalık oranı, bu grupta yer alan ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan 171 hasta için %61,4 olarak hesaplanmıştır. Çoğunun ağır biyotinidaz eksikliği tanısı aldığı semptomatik başvuran grupta da benzer şekilde anne baba

akrabalığı oranı yüksek (%72,8) idi. Genetik çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, ağır eksiklik vakalarının homozigot oluşu, kısmi eksiklik vakalarının çoğunlukla bileşik heterozigot oluşu bu farkı açıklayabilmektedir. Daha hafif hastalığa sebep olan, c.1330G>C (p.Asp444His), mutasyonunun toplumumuzda en sık görülen mutasyon olması, bileşik heterozigot pek çok hastada bir allelde bu mutasyonun bulunuşu bileşik heterozigot vakalarının, anne baba akrabalığının olmadığı kısmi eksiklik grubunda olmasının nedeni olabilir.

## 5.2. Klinik Özellikler

Bir yakınma ile hastaneye getirilen ve biyotinidaz eksikliği tanısı alan 33 hasta vardır. Yıllar içinde merkezimize farklı merkezlerden biyotinidaz eksikliği şüphesi ya da ön tanısı ile hastalar yönlendirilmiştir. Yıllar içinde hastanemize biyotinidaz eksikliği şüphesiyle yönlendirilen hastalardaki artışın sebebi ülkemizde biyotinidaz eksikliği farkındalığının yıllar içinde artması olabilir.

Bu grupta biyotinidaz eksikliğinin Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında taranmaya başlandığı Ekim 2008 tarihten sonra doğan üç hasta vardır. Bu hastalar (Hasta No:74, 75, 76) 4 gün, 2 ay ve 1 yaşında semptomatik olarak tanı almıştır. Hastalardan biri henüz yenidoğan taraması sonuçlanmadan semptomatik olmuş, diğer iki hastanın ise yenidoğan taraması yoktur.

Dört günlük olan bebek (Hasta No:75) sarılık nedeni ile getirilmiş, direkt hiperbilirubinemi saptanmış, karaciğer biyopsisi ile kolestatik hepatit tanısı almış ve daha sonra kaybedilmiştir. Bu hastanın yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği saptandığı öğrenilmiş, enzim düşüklüğü gösterilmiştir. Genetik çalışmada c.202-205dupATCC (p.His56fs) mutasyonu tek allelde gösterilebilmiştir.

Bir yaşında tanı alan hastada (Hasta No:76) ise dört aylık olduktan sonra tekrarlayan kusma, ishal atakları ve kilo alımında azalma ile araştırılmış, bir yaşında biyotinidaz aktivitesinin normalin %26'sı gelmesi üzerine kısmi biyotinidaz eksikliği ile izleme alınmış, takiplerinde hepatomegali, gastrointestinal sistem kanaması gelişmiş, MR'da dilate ventriküler sistemde yüksek genlikli laktat pikleri saptanmıştır, hasta mitokondriyal hastalık ön tanısı ile takip edilmektedir.



Bu iki hastanın klinik semptomatolojisi biyotinidaz eksikliği ile ilgili değilken, iki aylıkken semptomatik olan üçüncü hasta (Hasta No:74) nöbet geçirerek getirilmiş kardeşinde biyotinidaz eksikliği olması ile tanı almıştır, tanı sonrası nöbetleri devam etmemiştir.

Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda atipik prezentasyonla başvuran ya da klinik gidişi atipik olan hastalarda eşlik edebilecek başka kalıtsal ya da kalıtsal olmayan hastalıkların da akılda tutulması gereklidir.

### **5.2.1. Yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran hastalar**

Yenidoğan taraması sonucu ile yönlendirilen ancak başvuru anında semptomatik olan 10 hastanın ortanca tanı yaşı 44 gün olarak hesaplanmıştır. Bazıları tarama sonucunun kendilerine geç ulaştığını söylerken, diğerleri sosyal ve ekonomik nedenlerle hastaneye gelmekte geciktiklerini ifade etmişlerdir. Başvuruda semptomatik olmalarının sebeplerinden biri geç getirilmeleri olabileceği gibi, hastaların genotipleri de bunda etkin olabilir. Zira bu 10 hastanın beşinde ağır enzim yokluğuna sebep olan c.98\_104delGCGGCTGinsTCC mutasyon homozigot olarak saptanmıştır.

### **5.2.2. Prematürite**

Prematürite, biyotinidaz aktivitesinin daha düşük olabileceği bilinen bir durumdur. Çalışma grubunda prematüre doğum öyküsü olan 10 bebeğin hepsi tarama ile merkezimize yönlendirilen bebeklerdir ve ortanca tanı yaşı 38 gündür. Taramada ikinci kan örneği değerlendirilmesine gerek duyulan, bu değerlendirmede enzim aktivitesi normal bulunan, ilk düşüklüğün prematüriteye bağlandığı kaç bebek olduğu Sağlık Bakanlığı verilerinden öğrenilemediği gibi tarama sonucu ile hastanemize yönlendirilen toplam kaç prematüre bebek olduğuna dair bir veri de yoktur. Dolayısı ile prematüritenin tarama sonucunu ne kadar yanılttığına dair bir veri elde edilememiştir.

### 5.2.3. Gelişme Geriliği

Bizim hasta grubumuzda semptomatik olarak başvurarak tanı alan 33 hastanın altısında (%18,1) başvuru anında gelişim geriliği mevcuttu, ayrıca izlemde 14'ünün gelişimi objektif değerlendirilmiş, yedi hastada zihinsel yetersizlik, ikisinde global gelişme geriliği olduğu görülmüştür. Yenidoğan taraması ile semptomatik tanı alan 10 hastanın üçü takibe gelmediği için gelişim açısından objektif takipleri yapılamamış, gelişim değerlendirmesi yapılan beş hastanın sadece biri "normal" olarak saptanmıştır.

Aile taraması ile belirlenen 135 hastadan ikisinde tanı anında gelişme geriliği vardı. Bunlardan birinin hipotiroidi tanısı olması nedeni ile mevcut gelişme geriliğinin neye bağlı olduğu konusuna cevap bulunamadı. Diğer hasta gönderilen kan örneği ile tanı alan, ailenin verdiği bilgiye göre belirgin gelişme geriliği olan, kliniğe hiç getirilmemiş hastadır. Bu nedenlerle bu iki hasta semptomatik hasta grubuna alınmamıştır. Yine aile taraması ile tanı alan çocuk yaş grubundaki 84 hastadan DGTE veya psikometrik değerlendirme uygulanan 12 hastanın dördünde saptanan hafif zihinsel gerilik, birinde gösterilen global gelişme geriliği, birinde belirlenen izole dil alanındaki geriliği biyotinidaz eksikliğine bağlamak mümkün olabilir ancak tanı almadan önceki döneme ait tıbbi kayıtları olmayan hastalarda bu ilişkilendirme spekülatif olacaktır. Bu hastalar da semptomatik hasta grubunda değerlendirilmemiştir.

Bizim hasta grubumuzda da görüldüğü üzere aile taraması ile tanı alan hastalar tanı anında asemptomatik olarak değerlendirilse bile ayrıntılı değerlendirmelerde zihinsel yetersizlik, işitme kaybı gibi geri dönüşümsüz bulguları barındırıyor olabilirler, bu açıdan özellikle ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların dikkatli değerlendirilmesi gereklidir.

Biyotinidaz eksikliği tanısı alan ve başvuruda semptomatik olan tüm hastalar yani 43 (33+10) hasta birlikte değerlendirildiğinde en sık saptanan belirti ve bulgular literatürde de belirtildiği gibi, nörolojik belirti ve bulgulardır (7). Bizim hasta grubunda başvuruda gelişim geriliği olması literatürle benzer bir durumdur.

Daha önce ilk 31 hastaların bildirildiği çalışmada başvuru şikayeti olarak 29 hastanın üçünde (%10,3), izlemde ise 31 hastanın 19'unda (%61,3) gelişme geriliği görülmüştür (7).

Semptomatik tanı alan dokuz hasta ile aile taraması ile tanı alan bir hastanın uzun dönem izlemini içeren bir başka çalışmada iki hastada başvuruda gelişme geriliği görülmüş, uzun dönem izlemde bu hastalardan birinde zihinsel yetersizlik devam ederken diğeri normal olarak değerlendirilmiş. Ancak izlemde başka bir hastada da gelişimsel gerilik görülmüş (62).

Literatürde de gelişim geriliği, işitme kaybı ve optik atrofi dışındaki semptomların tedavi sonrası hızla düzeldiği, zamanla da olsa hastaların bazı gelişim basamakları kazanmaya devam edebileceği de belirtilmiştir (62). Avusturya'da 2001 yılında yenidoğan taraması ile 4-8 haftalık arasında tanı alan hastalarla yapılmış bir çalışmada, üç hastanın 5-8 haftalıkken hipotoni, nöbet, ensefalopati, dermatit ile getirildiği, biyotinidaz aktivitelerinin çok düşük bulunduğu, ancak uzun dönem takiplerinde bir patolojinin kalmadığı bildirilmiştir (149).

Hasta grubumuzda yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların sadece %18,7'sine objektif bir gelişim değerlendirilmesi yapılmış, bunların %23'ünde gelişim geriliği olduğu, %42'sinde global gelişme geriliği olduğu görülmüştür. Gelişme geriliği saptanan hastalardan biri izlemde OSB tanısı almıştır. Literatürde de biri ülkemizden olmak üzere, kısmi biyotinidaz eksikliği olan ve OSB tanısı alan üç hasta bildirilmiştir (87, 150, 151).

İdeal olan her hastada gelişim değerlendirilmesinin yapılmasıdır. Hastaların bir kısmının aynı gün memleketlerine dönmek istemeleri nedeni ile gelişimsel değerlendirmeyi yaptıramamaları, bir kısmının da gelişimin öykü ve muayeneyle yaş ile uyumlu değerlendirilmesi, objektif değerlendirmeye gerek görülmemesi bu oranın düşük olmasının nedenidir.

Merkezimizde 2020 yılında yapılan bir çalışmada yenidoğan taraması ile tanı alan biyotinidaz eksikliği olan 49 hasta ile 23 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve gelişimsel açıdan her iki grup arasında fark bulunmamıştır (152).

2014-2020 yılları arasında İtalya’da yenidoğan taraması ile tanı alan 37 ve aile taraması ile tanı alan beş hastayla yapılan çalışmada kısmi eksikliği olan iki kardeşin takibinde konuşma alanında gerilik görülmüş, bunlardan aile taraması ile tanı alan kardeşte eşlik eden öğrenme güçlüğü de saptanmış, altta yatan sebebin biyotinidaz eksikliği olmadığı düşünülmüştür (153).

ABD’de 1988 ile 2012 yılları arasında yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği tanısı alan 229 hastanın 11’inde gelişme geriliği saptanmış, dördünde dil konuşma alanında gerilik varken üç hastanın da okul başarısı düşük olarak değerlendirilmiş, bir hastaya da otizm tanısı konmuş (87).

Bizim çalışmamızda yenidoğan taramasıyla başvuran ve gelişimi objektif değerlendirilen 135 hastada gelişim geriliği olanların literatüre göre daha sık olmasının (%23) sebebi, gelişimi objektif değerlendirilmeyen hastaların büyük çoğunun gelişiminin normal olmasıdır. Yenidoğan taramasıyla tanı alan tüm hastalar beraber düşünüldüğünde gelişim geriliği olanlarda normal topluma göre belirgin bir artış olmadığı düşünülebilir.

Yenidoğan taramasıyla saptanan hastaların daha erken hastaneye başvurması ile semptomatik olmadan önce tedavi başlanması sağlanarak, ileri dönemde gelişim geriliği, işitme ve/veya görme kaybı gibi geri dönüşümsüz semptomların gelişmesi önlenir. Bunun için taramada saptanan hastalara daha hızlı ulaşılması, yenidoğan taraması ile enzim aktivitesi belirgin düşük olanlarla, sosyoekonomik nedenler ile kesin tanının konulacağı metabolizma kliniğine başvurusu geciken vakalara tarama sonucu ile biyotin tedavisi başlanması önerilebilir.

#### **5.2.4. Nöbet**

Semptomatik başvuran 33 hastanın 22’sinin (%66), yenidoğan taraması ile saptandığı halde başvuruda semptomatik 10 hastanın üçünde ilk başvuruda nöbet öyküsü vardı, izlemde tarama ile saptanan altı hastada nöbet görülmüştür. Hastaların büyük kısmında nöbetler jeneralize tonik klonikken iki hastada infantil spazm şeklindeydi.

Literatürde de 1993 yılında yayınlanan 78 hastalık seride nöbet %38 hastanın başvuru şikayeti iken, izlemde nöbet geçiren hastalarla birlikte hastaların %55'inde nöbet görülmüştür (154). Nöbet, hipotoni ve alopesi ile beraber en sık görülen bulgulardandır (7). Nöbetler sıklıkla jeneralize tonik klonik ve myoklonik özellikte olmakta, antiepileptiklerle kontrol altına alınamayan nöbeti olan hastaların %75'inde biyotin tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınmaktadır (154).

Bizim hasta grubunuzda da başvuruda nöbeti olan 25 hastanın 24'ünün biyotin ile tedavi başlanması ile nöbetleri aynı gün içinde durmuş, bir hastanın ise sıklığı azalmakla beraber, dokuz yaşına kadar nöbetleri devam etmiştir. Özellikle bebeklik dönemde başlayan dirençli nöbetleri olan hastalarda, eşlik eden başka bulgular da varsa, biyotinidaz eksikliği düşünülmeli ve biyotin tedavisi başlanmalıdır.

İnfantil spazm düşünülerek değerlendirilen, sonuçta biyotinidaz eksikliği tanısı alan iki hastada tanıya yönlendiren özellikler solunum sıkıntısı, ciltte döküntü ve alopesi, metabolik asidoz varlığı olmuştur.

Literatüre bakıldığında en sık görülen nöbet jeneralize tonik klonik ve myoklonik nöbetler olmakla beraber infantil spazm düşündürülen nöbetler de bildirilmiştir (90, 154-157). Literatürde yer alan infantil spazm düşünülen hastalardan birinde asfiktik doğum öyküsü ve beyin atrofisi, kısmi biyotinidaz eksikliği saptanmış, 10 haftalıkken infantil spazm düşündürülen nöbetleri başlayan diğer bir hasta da ensefalopati, hipotoni, döküntü, alopesi, görme ve duyma problemleri olduğu için biyotinidaz eksikliği yönünden araştırılmış ve tanı almıştır (155, 156).

Nöbetle başvuran hastalardan, dirençli nöbetleri olan ya da nöbetle beraber biyotinidaz eksikliği düşündürülen başka bir klinik veya laboratuvar bulgusu olan hastalarda biyotinidaz eksikliği nöbet semiyolojisinden bağımsız olarak düşünülmelidir.

Yenidoğan taraması ile asemptomatik tanı alan hastalardan altısında (%0,8) izlemde nöbeti olmuş, ikisinde nöbet HİE ile ilişkilendirilmiş ve tekrar nöbetleri olmamıştı. Fokal nöbeti olan bir hastanın nöbetleri ise levetrisetam ile kontrol altına alınmıştır. Bir hastanın sadece bir defa nöbeti olmuş, nöbetleri tekrarlamamıştır. İzlemde bu hastalardan sadece birinin gelişim değerlendirilmesi normal olarak

bulunmuştur. 2014 yılında yayınlanan, yenidoğan taraması ile tanı alan 229 biyotinidaz eksiliği tanılı hastayı değerlendiren çalışmada sadece bir hastada nöbet görüldüğü, nöbet nedeninin neonatal inme olduğu bildirilmiştir (87). Zaten literatürde çocuklarda nöbet görülme sıklığının %0,6 ile %1 arasında olduğu bildirilmektedir (158, 159).

Biyotinidaz eksikliği tanılı hastalarda nöbetler tedavi ile büyük ölçüde kontrol altına almaktadır. Bu çalışmada da yenidoğan taraması ile saptanan ve izlemde nöbeti olan bu hastaların nöbetleri biyotinidaz eksikliği ile ilişkilendirilmemiş, nöbet sıklığında da topluma göre artmış bulunmamıştır.

### **5.2.5. Hipotoni**

Çalışma grubumuzda semptomatik olarak başvuran 33 hastanın altısı ve yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran 10 hastanın üçü tanı anında hipotonikti.

Daha önce yapılan çalışmalarda semptomatik başvuran biyotinidaz eksikliği hastalarının %24'ünün, başka bir çalışmada ise dokuz hastanın altısının tanı anında hipotonik olduğu bildirilmiştir (7, 62). Lübnan'da 2008 ve 2019 yılları arasında semptomatik ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan beş hastanın tanı ve izlemini içeren yayında hastaların hepsinin tanı anında nöbetinin olduğu, hipotonik oldukları, ikisinin tanı anında, birinin ise takipte global gelişme geriliği olduğu bildirilmekte, bu hastaların takiplerinde, iki hastada iyileşmenin olduğu ancak diğer iki hastada nörolojik geriliğin devam ettiği bildirilmiştir (160).

2003 yılında Macaristan'dan yayınlanan 20 hastanın değerlendirildiği çalışmada 12 gün ile 3 ay arasında tanı almış altı hastanın başvuru anında hipotonik olduğu, ikisinin ağır, dördünün kısmi biyotinidaz eksikliği olduğu belirtilmiştir (161).

Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hipotoninin sıklıkla başvuru semptomlarından biri olduğu görülmüştür.

### 5.2.6. İşitme Kaybı

Hasta grubumuzda semptomatik olarak tanı alan ve işitmesi değerlendirilen hastaların %60,8'inde (14/23) bilateral SNİK saptanmış, işitme cihazı kullanan bu hastaların uzun dönem izlemlerde işitme kayıplarında düzelme olmamıştır. Bu çalışmada da semptomatik başvuran hastalarda işitme kaybının sık görülen ve geri dönüşümsüz bir bulgu olduğu görülmüştür. İşitme testi yapılmamış 10 hastadan üçü tanı sürecinde kaybedilen hastalardır, diğer yedi hastanın kayıtlarında işitme testi sonucuna rastlanmamıştır. Bu yedi hastanın gerçekten değerlendirmesinin olup olmadığı kesin değildir. Zira hastalar bazen yaşadıkları yerde işitme testi yaptırmakta, bazen sonuç hasta dosyasında yer almamaktadır. Ya da işitme ile ilgili yakınmaları olmadığı için test edilmedikleri düşünülebilir.

Aile taraması ile tanı alan hastalardan 28 hastanın işitme değerlendirilmesi yapılmış, iki hastada işitme kaybı saptanmıştır. İletim tipi işitme kaybı saptanan hastanın işitme kaybının biyotinidaz eksikliği ile ilgili olmadığına karar verilmiştir. Diğer hafif bilateral işitme kaybı (iletim ya da sensörinörol belirtilmemiş) saptanan hastanın ağır biyotinidaz eksikliği saptandığı için bunun biyotinidaz eksikliği nedeni ile geliştiği söylenebilir.

Literatürde de semptomatik başvuran hastaların yaklaşık yarısında işitme kaybı olduğu bildirilmektedir (7, 62). 2002 tarihli bir yayında, semptomatik olarak tanı almış 33 hastanın 25'inde (%76) işitme kaybı saptanmıştır, ikisi yakınması olmadığı halde SNİK saptanan hastalardır (71).

Merkezimizde de semptomatik olup tanı alan 16 hasta ve aile taraması ile asemptomatik saptanan dört kardeşe işitme değerlendirilmesi yapılan çalışmada sensörinöral işitme kaybının %55 vakada olduğu, işitme kaybı olan hastaların sıklıkla enzim yokluğu ile giden “null” mutasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (79).

Literatürde yakınması olmadığı halde odyolojik test ile işitme kaybı olduğu belirlenen hastaların varlığı nedeni ile biyotinidaz eksikliği olan her hastaya odyolojik değerlendirme yapılması gereklidir.

Mevcut hasta grubumuzda tarama ile belirlenip yenidoğan döneminde biyotin tedavisi başlanan 733 hastanın çok azında dosya kayıtlarında yenidoğan işitme taraması sonucu belirtilmişti.

Bu çalışmada yenidoğan taraması ile tanı alan hastalardan 183'üne izlemde (%24,9) işitme testi yapılmış, sadece 40 günlükken semptomatik olarak ağır biyotinidaz eksikliği, 17 aylıkken sitrülünemi tanısı almış bir hastada 3,5 aylıkken ilk defa yapılan işitme testinde bilateral SNİK saptanmış ve hasta işitme cihazı kullanmaya başlamıştır.

ABD'de 1988 ile 2012 yılları arasında yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği tanısı alan 229 hastanın dördünde işitme kaybı saptanmış, ama ikisi konjenital işitme kaybı olarak değerlendirilmiş, birine biyotin uzun yıllar boyunca başlanmamış ve tedavi başladıktan sonra da işitmede düzülme görülmemiştir (87).

Literatürde yer alan yenidoğan işitme taraması ile SNİK'nın sıklığını belirlemeye yönelik ABD'de yapılmış olan bir çalışmada bilateral işitme kaybının sıklığı çok yüksek (1/500) hesaplanmıştır (162). Ülkemizde de Eylül 2000 tarihinde pilot çalışma olarak başlanan yenidoğan işitme taraması 2008 yılından itibaren 81 ilde ulusal program haline getirilmiştir. Ancak ülkemizdeki insidansa ait bir bilgiye erişilememiştir. Sağlık Bakanlığı Çocuk ve Ergen Sağlığı web sayfasında Yenidoğan İşitme Tarama oranları ve yapılan merkez sayısı verileri dışında bilgi bulunmamaktadır. Dolayısı ile tarama sonucu belirlenen ve işitme kaybı olan hastanın bu kaybı 40 günlükken tanı aldığı biyotinidaz eksikliği ile ilgili olabileceği gibi ilgili olmayabileceği de akla gelmektedir.

Yenidoğan taraması ile asemptomatik başvuran ve izlemde gelişme geriliği saptanan hastalardan sekizine (üç dil alanında izole gerilik, beş global gelişme geriliği) işitme testi yapılmış, hiçbirinde işitme kaybı saptanmamıştır.

Tarama ile yönlendirilen ve biyotinidaz eksikliği tanısı alan her bebeğin işitme taramasından geçmesi sağlanmalı, değerlendirme sonucu tıbbi kayıtlarda mutlaka yer almalıdır.



### 5.2.7. Göz Bulguları

Bizim hasta grubumuzda semptomatik tanı alan beş hastada (%15,1) optik atrofi, yedi hastada (%21,2) keratit ve/veya keratokonjonktivit, yenidoğan taraması ile başvuran ancak başvuru anında semptomatik olan bir hastada da konjonktivit ve nistagmus saptanmıştır.

Literatürde de semptomatik hastaların başlangıç bulgularını bildiren, semptomatik hastaların izlemine konu eden yayınlarda görme problemleri yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir (7, 62). 1993 yılında biyotinidaz eksikliği olan 78 semptomatik çocuğun göz bulgularını değerlendiren bir çalışmada ise optik nöropati %19 hastada görülmüştür (77).

Bizim hasta grubumuzda elde edilen veriler son literatürle benzer olarak bulunmuştur.

### 5.2.8. Cilt Bulguları

Hastalıkta cilt bulguları tanı anında sıklıkla bulunmakla beraber biyotin tedavisi ile hızla düzelen, kalıcı olmayan semptomlardandır.

Semptomatik olarak tanı almış olan 33 hastanın 19'u, yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran 10 hastanın beşi alopesi, döküntü ve dermatit gibi cilt semptomları ile başvurmuştur. Tedavi sonrası solunum sıkıntısı ve nöbetle beraber ilk düzelen bulgular cilt bulguları olmuştur.

1985 yılında 10 hastanın başvuru şikayetlerinin değerlendirildiği bir çalışmada yedi hastanın başvuru anından alopesi veya dermatitinin olduğu, 1988 yılında 31 hasta dökümünün yapıldığı çalışmada ise altı hastada başvuru anında alopesi, yedi hastada döküntü olduğu bildirilmiştir (7, 62). 2003 yılında Macaristan'dan yapılan çalışmada 20 hastanın beşinde tanı anında döküntü olduğu görülmüştür (161).

Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların 13'ünde (%1,8) döküntü, dermatit, soyulma başta olmak üzere cilt bulguları görülmüştür.

İtalya'da 2014-2020 yılları arasında yenidoğan taraması ile belirlenen 37 hastanın değerlendirilmesinde iki hastada biyotinle düzelen dermatit görülmüştür (153). ABD'de 1988 ile 2012 yılları arasında yenidoğan taraması ile biyotinidaz

eksikliği tanısı alan 229 hastanın 29'unun da izleminde cilt kuruluğu, döküntü, dermatit, saçlarda azalma gibi kalıcı olmayan cilt bulguları saptanmıştır(87).

Bizim hasta grubumuzda cilt bulguları gerek tanıda gerek izlemde, daha önceki çalışmalara göre, nispeten daha az görülmüştür. Bunu sebebi hastalara yenidoğan döneminden itibaren uygun dozda tedavi başlanması ve tedavi uyumunun iyi olması olabilir. Ancak cilt kuruluğu gibi belirti ve bulguların hasta notlarına kaydedilmemiş olmasına bağlı düşük bulunmuş da olabilir.

### 5.2.9. Solunum Sıkıntısı

Bu çalışma grubunda semptomatik başvuran hastaların %42,4'ünde tanı anında solunum sıkıntısı ya da takipne veya stridor görülmüştür.

1988'de biyotinidaz eksikliği tanılı 10 hastanın bildirildiği bir yayında hastaların beşinde tanı anında takipne veya stridorun mevcut olduğu, diğer bir yayında ise 31 hastalardan birkaçının tanı anında solunum sıkıntısı ya da hiperventilasyonu olduğu belirtilmiştir (7, 62). Çin'de 2003 ve 2005 yılları arasında metabolik hastalık düşünülerek araştırılan ve biyotinidaz eksikliği tanısı alan dört hastanın bildirildiği yayında ise bir hastada tanı anında solunum sıkıntısının olduğu belirtilmiştir (163).

Bu yayınlarda solunum bulgularının birbirinden farklı oranlarda olmasının sebeplerinden biri eşlik edebilecek solunum yolu enfeksiyonları ile ayırt etmenin güçlüğü olabilir. Mevcut solunum bulgularının metabolik asidoz kompensasyonu için geliştiğini söylemek için o andaki kan gazı değeri ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır.

### 5.2.10. Geç Prezantasyon

Çalışma grubundaki dört hasta literatürde "geç prezantasyon" olarak değerlendirilen gruptadır.

Literatürde "geç prezantasyonlu" olarak bildirilen hastaların yaşı 19 ay ile 22 yaş arasında değişmekte, hastalar progresif kuvvet kaybı, ataksi, kazanılmış gelişim basamaklarında kayıp, görmede azalma, solunum sıkıntısı, döküntü ve alopesi ile başvurmuştur. Nöromiyelitis optika, transvers miyelit, multiple skleroz gibi tanılarla

tedaviye başlanan hastalarda izlemde düzelme olmayıp aksine kötüleşmişler ya da yakınmaları tekrarlamıştır. Zamanla işitme kaybı, optik atrofi, asidoz gelişmesi ile ya da tekrar değerlendirilmeleri esnasında metabolik hastalık olabileceği düşünülerek kan karnitin açıl karnitin profili ve idrar organik asit analizi ile tanı almışlardır (63-68, 164-169).

Merkezimizde 1990 yılında ilk tanı alan hastanın 2,5 yaşında yürümede bozulma nedeni ile sevk edildiği, hırıltılı solunum, stridor, cilt mukoza birleşim yerlerinde dermatit, konjonktivit, alopesi ve metabolik asidozun saptandığı biyotine saatler içinde cevap verdiği, asidoz ve stridorun kaybolduğu bilinmektedir(133).

Demiyelizan hastalık düşünülerek merkezimize yönlendirilen 18 aylık, 4,5 ve 15 yaşlarında üç hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile biyotinidaz eksikliği düşünülerek tanı konmuştur. Bunlardan 15 yaşındaki hasta ile 4,5 yaşındaki hasta vaka sunumu olarak literatüre kazandırılmıştır (134, 170).

Özellikle yenidoğan taraması öncesi doğan ya da yenidoğan taraması yapılmamış olan ve demiyelizan hastalık ya da miyelopati düşünülen ya da bu tanımlar ile izlenirken standart tedaviden fayda görmeyen, hastalarda biyotinidaz eksikliği de ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

#### **5.2.11. Metabolik Asidoz**

Çalışma grubunda semptomatik başvuran hastalarımızın %33'ünde tanı anında metabolik asidoz saptanmıştır. Tarama ile saptanan ancak başvuruda semptomatik olan hastaların hiçbirinde tanı anında metabolik asidoz görülmemiştir.

1988 yılında yapılan biyotinidaz eksikliği tanılı 10 hastanın tanı ve takibini içeren çalışmada hastalardan yedisinin tanı anında metabolik asidozunun olduğu, görölmüştür (62).

#### **5.2.12. İzlemde Eksitus Olan Hastalar**

Bu hasta serisinde semptomatik başvuran iki hasta vefat ettikten sonra tanı alabilmiş, üç hasta da tanı sonrası biyotin başlandıktan sonra hayatını kaybetmiştir. Bu hastalardan biri yenidoğan taraması ile ağır eksiklik tanısı almış, 10 mg/gün biyotin

tedavisi başlanmış, aile tarafından ilaç dozunun aksatılmadan verildiği söylendiği halde dört aylıkken enfeksiyon sonrası metabolik asidoz tablosu ile getirildiğinde ilaç dozu artırılmıştır, ancak hasta altı aylıkken metabolik asidozun geliştiği başka bir atakta kaybedilmiştir. Ailenin aksi beyanına karşın ilacın kullanılmadığı düşünülmüştür.

Diğer bir hasta üç aylıkken nöbetleri başlamış, altı aylıkken gelişim geriliği olması üzerine başvurusundan biyotinidaz eksikliği tanısı almış, ancak aynı gün kaybedilmiştir.

Hayatını kaybeden son hasta ise dört günlükken metabolik asidoz ile getirildiğinde ailede biyotinidaz eksikliği öyküsü de olması ile kolayca tanı almış, ancak mevcut belirti ve bulgular ile düşünülen mitokondriyal hastalıklar için araştırma yapılması sürecinde vefat etmiştir.

Biyotinidaz eksikliği düşündürülen bulgular olması halinde biyotin başlanıp enzimatik tanı sonraya bırakılmalıdır. Daha sonra enzimatik ve genetik olarak eksiklik gösterilmediği takdirde tedavi kesilecektir. Ayrıca biyotinidaz eksikliği olan hastalarda enfeksiyon, cerrahi gibi stres durumlarında doz artırımı yapılabilir. Tanı almış ve izlenen her hastada tedavinin düzenli kullanıldığından, metabolik kontrolün iyi olduğundan emin olunmalıdır.

### **5.2.13. Komorbid Durumlar**

Bu çalışma grubundaki hastalarda başka kalıtsal olaylar da saptanmıştır.

Ağır biyotinidaz eksikliği olan bir hasta izlemde hiper IgE sendromu tanısı almış ve akraba dışı hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. Bu işlemten sonra hastanın biyotinidaz enzim aktivitesi yine ağır eksiklik düzeyinde bulunmuştur. Plazmada bulunan biyotinidaz enzimin ana kaynağı karaciğer olduğu göz önünde bulundurulursa sağlıklı donörden kök hücre naklinin plazma biyotinidaz aktivitesinde belirgin değişiklik yaratmaması beklenir. Ayrıca plazma biyotinidaz aktivitesine de lökositlerin belirgin katkı sağlamadığı söylenebilir. Eğer biyotinidaz enzim aktivitesine lökositlerde bakılsaydı aktivitenin daha yüksek saptanması olasıdır.

Yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği alan hastalardan biri 17 aylıkken sitrulinemi tanısı almıştır.

Anne baba akrabalığının yüksek sıklıkta oluşu birden fazla kalıtsal hastalığın aynı bireyde olmasının nedeni olarak söylenebilir. Biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastalarda atipik bir seyir görülmesi halinde başka tanılarında eşlik edebileceği düşünülerek araştırmaya devam edilmelidir.

Hastalardan yedisinde (%0,9) konjenital malformasyon saptanmıştır. Toplumda majör konjenital malformasyon sıklığının doğumda %2-3, ilk beş yaşta %4-6 olduğu düşünüldüğünde biyotinidaz eksikliği olan kişilerde sıklığında artış görülmemiştir.

Yenidoğan taraması ile saptanan hastalara semptomatik olmadan tedavinin başlanması ve tedavinin aksatılmadan sürdürülmesi hastalığın belirti ve bulgularının gelişmesinin önüne geçecektir. Diğer bir ifade ile biyotinidaz eksikliğini presemptomatik dönemde tanımak, böylece hastayı geri dönüşümsüz etkilerden korumak için önemlidir. Özellikle ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu, OR olarak kalıtılan hastalık insidansının daha yüksek olduğu ülkelerde, hastalıkların yenidoğan döneminde tanınması, semptomatik saptanması halinde oluşacak uzun dönem etkilerden korumak için önemlidir.

Hasta grubumuzda yenidoğan taraması ile yaşamın ilk günlerinde tanı alan, herhangi bir belirti ve bulgusu olmayan, tedavi başlanan hastalarda hastalığa bağlı uzun dönem komplikasyonu olan işitme kaybı sadece bir hastada görülmüş, optik atrofi hiçbir hastada saptanmamıştır. Yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği tanısı almış olmasına karşın tanı anında semptomatik olan hastalarda gelişme geriliği ve işitme kaybı gibi geri dönüşsüz sorunlar geliştiğini gördük. Bu hastaların başvuru yaşı diğer yenidoğan taraması ile saptanan hastalardan farklı değildi ancak enzim aktiviteleri taramayla saptanan diğer bebeklerden anlamlı şekilde düşüktü. Bu sonuca göre semptomatik olabilecek hastaların önceden fark edilmesinin ve tedaviye hemen başlanmasının hastanın geleceği üzerinde fark yaratabileceği düşünülebilir.

Biyotin tedavisi alıyor olmanın enzim aktivitesine etkisinin olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle semptomatik olma ihtimali yüksek olan ağır biyotinidaz

eksikliği olan bebekleri, yenidoğan taramasındaki enzim aktiviteleri ile belirlemek, belli bir değerin altında enzim aktivitesi olan vakalara metabolizma merkezine ulaşmadan tedavi başlanmasını önermek için “sınır değeri” belirlemek istedik. Değerlendirme sonucunda bu sınır değerin ilk 48 saatte bakılan enzim aktivitesi 21,5 MRU ve daha sonraki dönemde bakılan enzim aktivitesi 33,9 MRU olduğu hesaplandı. Bu değerlerin “kritik değeri” olarak alınması, enzim aktivitesi bu değerlerin altında olan hastaların metabolizma kliniklerine yönlendirilmeden önce birinci basamakta biyotin tedavisi başlanmasının hastaların hastaneye başvuruda semptomatik olmasının önlenebileceğini düşünmekteyiz.

Bizim hasta serimizde semptomatik olarak başvuran ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan 33 hastanın biyotinidaz aktivitesi ortalaması %0,5 iken yenidoğan taraması ile ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların biyotinidaz aktivitesi ortalaması %4,1’dir. Bunun sebebi semptomatik hastaların çoğunun enzim yokluğu ile sonuçlanan mutasyonlara sahip olması, yenidoğan taramasıyla tanı alanların enzim aktivitesinde azalmaya yol açan mutasyonlarının da mevcut olması olabilir.

#### **5.2.14. Aile Taraması ile Tanı Alan Hastalar**

Aile taraması ile 57 hasta ağır biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır ve çoğunluğu tanı esnasında asemptomatiktir. Literatüre bakıldığında da semptomatik vakaların aile taraması yapılarak ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan asemptomatik ebeveyn ve kardeşleri olduğu gösterilmiştir (112, 113). Bazı yayınlarda ise aile taraması ile saptanan aile bireylerinin kısmi eksikliği olduğu görülmüştür (87, 149, 153). Bu durum epigenetik faktörlerin etkisi ile açıklanmaktadır.

Ege Üniversitesi’nde 259 hasta ile yapılan çalışmada ise aile taraması ile saptanan 31 hastanın 11’inin ağır, 20’sinin kısmi eksikliği olduğu, sadece bir annenin saç dökülmesi şikayeti dışında hastaların asemptomatik olduğu belirtilmiştir (171).

Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamız beraber değerlendirildiğinde aile çalışmaları ile ülkemizde ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan bireylerin oranı farklı ülkelerden yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında çok daha

fazladır. Bunun sebebi ülkemizde akraba evlilikleri ile ağır eksiklik yapan mutasyonların sıklığının artmış olması olabilir.

Aile taraması ile tanı alan grupta çocuk yaş grubundaki 84 hastadan DGTE veya psikometrik değerlendirme uygulanan 12 hastadan dördünde hafif zihinsel yetersizlik, birinde global gelişme geriliği, birinde izole dil alanındaki gerilik saptanmıştır. Bu hastalardan izole dil alanında gerilik saptanan hasta dışındaki hastalar ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalardır.

Ülkemizden 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise 121 biyotinidaz eksikliği tanılı hastanın 32'si aile taraması ile tanı almış, 17'sinde ağır eksiklik saptanırken sadece üçü tanı anında semptomatik bulunmuştur. Bu hastalardan birinde dermatit diğer iki hastada nöbet, ataksi ve gelişme geriliği olduğu görülmüş, kısmi eksikliği olan hastaların birinde ise sınırda zihinsel yetersizlik saptanmıştır (113).

Hasta grubumuzda da aile taraması ile saptanan gelişim geriliği ve zihinsel yetersizlik olan, işitme kaybı saptanan bireyler vardır. Bu deneyimlerden faydalanılarak aile taraması ile belirlenmiş hastaların ayrıntılı olarak ele alınması ve eşlik edebilecek nörolojik bulgular, işitme kaybı görme problemleri gibi geri dönüşsüz bulgular açısından detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yenidoğan taramasının ülkede gerek sağlık kuruluşlarında gerekse evde doğan her bebeği kapsayacak şekilde uygulanması mutlak gerekir. Sağlık Bakanlığı verilerinde taramada doğan bebeklerin %95'inden fazlasına ulaşıldığı belirtilmiş olmasına karşın, organizasyonun sadece sağlık kurumlarında doğan bebeklere ulaşmayı hedeflediği bilinmektedir. Ülkemizde son yıllara ait ne kadar bebeğin evde doğduğuna dair veri olmadığı için gerçekte tarama ile tüm doğan bebeklerin kaçına ulaşılmış olabileceği ile ilgili öngöründe bulunmak mümkün değildir.

Her bebeğe taramanın uygulanması gerekliliği yanında ailelere her başvuruda akraba evliliğinden kaçınmaları konusunda bilgi verilmesi başka hasta bireylerin doğmasını engelleyebilir. Ancak geleneksel davranışların toplumda bilginin önüne geçtiğini düşündüren örnekler daha fazladır. Örneğin yenidoğan taraması ile tanı alan bir hastanın aile taraması ile kız ve erkek kardeşlerinde de biyotinidaz eksikliği saptanmış ve aileye genetik danışma verilmiştir. Ancak bu kardeşlerden birinin birinci

derece kuzeniyle evlendiği ve ağır biyotinidaz eksikliği olan bir çocuğu doğduğu, bebek taramadan merkezimize yönlendirilince anlaşılmış, takibe alınmıştır.

### 5.3. Genotip Özellikleri

Bu çalışmada ağır biyotinidaz eksikliği olan ve DNA dizi analizi çalışılan 170 hastadan 135'inde (%79,4), kısmi eksikliği olan ve DNA dizi analizi çalışılan 391 hastanın 134'ünde (%34,2) homozigot mutasyon saptanmıştır.

Ülkemizde Ege Üniversitesi'nde yapılmış olan bir çalışmada da benzer şekilde ağır eksikliği olan hastaların %85'inde, kısmi eksikliği olanların %33'ünde, toplam hastaların %43,6'sında homozigot mutasyon saptanmıştır (171). Oysa değişik ülkelerden homozigot mutasyon oranı %1,8, %14,2, %19,2, %18 olarak bildirilmiştir (87, 172-174). Ülkemizde homozigot mutasyona sahip hastaların çok daha fazla olmasının sebebi akraba evliliklerinin çok daha sık olmasıdır.

Hasta grubumuzda ağır biyotinidaz eksikliği olan hastaların mutasyon analizlerine bakıldığında en sık görülen mutasyonların c.470G>A (p.Arg157His), c.98\_104delGCGGCTGinsTCC, c.1368A>C, (p.Gln456His), c.1595C>T (p.Thr532Met) olduğu belirlenmiştir. Semptomatik biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastalarda ise en sık görülen mutasyonlar c.98\_104delGCGGCTGinsTCC ve c.235C>T (p.Arg79Cys) olarak saptanmıştır.

Bunlardan c.98\_104delGCGGCTGinsTCC mutasyonu enzim yokluğu ile sonuçlanan "null" mutasyonlardan biridir. Daha önceki yayınlarda semptomatik hastalarda en sık görülen mutasyon olarak bildirilmiş, ülkemizde de İstanbul Üniversitesi'nde semptomatik olup tanı alan hastalarda en sık görülen mutasyon olarak saptanmıştır (81, 103, 175). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak semptomatik hastalarda en sık görülen mutasyon olarak c.98\_104delGCGGCTGinsTCC mutasyonu saptanmıştır.

Çalışma grubumuzda da semptomatik başvuran 43 hastanın 13'ü bu mutasyon için homozigot, biri bileşik heterozigottur ve tüm hastalar için ortalama enzim aktivitesi %1,4'tür Bu *null* mutasyon için yani c.98\_104delGCGGCTGinsTCC için homozigot olan hastalar ağır eksiklik gösterirken sadece birinde tekrarlanan enzim düzeyleri kısmi biyotinidaz eksikliğine uymakta idi.



Semptomatik hastalarda en sık görülen ikinci mutasyon c.235C>T (p.Arg79Cys) olarak saptanmış, 43 hastanın altısının homozigot, birinin bileşik heterozigot olduğu görülmüştür. Homozigot hastaların ortalama biyotinidaz aktivitesi ise %1 olarak hesaplanmıştır. Bu mutasyonun ülkemizde semptomatik hastalarda en sık görülen ikinci mutasyon olduğu daha önceden saptanmıştır (81). Yenidoğan taraması ile saptanan, semptomatik olmadan tedavi başlanan hastalarda da bildirilmiştir ve bildirilmiş hastalar sıklıkla ülkemizden vakalardır. (171, 176-178).

Enzim düzeyi ile ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan tüm hastaların geneline bakıldığında ise en sık görülen mutasyonun c.470 G>A (p.Arg157His) olduğu, ağır eksikliği olan hastaların 44'ünde, kısmi eksikliği olanların ise 30'unda homozigot mutasyonun olduğu, homozigot olan hastaların ortalama enzim aktivitesinin normalin %10'u olduğu belirlenmiştir. Bu mutasyon 160. pozisyondaki sisteinden hemen iki aminoasit önce gelmektedir ve disülfid bağlarını etkileyerek enzim aktivitesini bozduğu düşünülmektedir (175). Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla da ağır biyotinidaz eksikliği tanılı hastalarda en sık görülen mutasyonun bu mutasyon olduğu, homozigot olan hastaların çoğunlukla ağır biyotinidaz eksikliği olmakla beraber kısmi eksikliği vakalarının da homozigot olduğunu bildirilmiştir (171, 178). Avusturya'da 2001 yılında yenidoğan taraması ve aile taraması ile tanı alan 34 hastayla yapılan çalışmada ağır biyotinidaz eksikliği alan üçü kardeş Türk kökenli dört hastada bileşik heterozigot olarak bu mutasyon saptanmıştır (179). Hollanda'da yenidoğan taramasını değerlendiren 2016 tarihli çalışmada ise ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan beş hastadan birinde homozigot, kısmi eksikliği olan 36 hastadan birinde ise bileşik heterozigot olarak bu mutasyon görülmüştür (180). Farklı ülkelerden yenidoğan taraması ile tanı alan hastalarla yapılmış yayınlarda İtalya'da 42 hastanın üçünde, Yunanistan'da 16 hastanın birinde, ABD'de 111 hastanın birinde c.1330G>C (p.Asp444His) ile bileşik heterozigot olarak bulunmuştur (87, 137, 153). Ülkemizde c.470 G>A (p.Arg157His) mutasyonun Batı ülkelerine göre daha sık olmasının sebeplerinden biri ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranı ile nadir mutasyonların sıklığının giderek artması olabilir.

ABD'den 1997 yılında yapılan çalışmada yenidoğan taraması ile tanı alan hastalarda en sık görülen mutasyonun c.1368A>C (p.Gln456His) olduğu görülmüş, daha sonra farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (87, 105, 110, 153, 173, 179, 180). Bizim hasta grubumuzda ise tüm hastalara bakıldığında c.1330G>C (p.Asp444His) (sıklıkla kısmi eksikliğe yol açmaktadır) c.470G>A (p.Arg157His) ve c.98\_104delGCGGCTGinsTCC sonrası en sık görülen dördüncü, ağır eksikliği olanlarda ise üçüncü varyant olmuştur, homozigot hastaların ortalama enzim aktiviteleri ise %3,7 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizden Ege Üniversitesi'nden yapılan çalışmada ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalarda üçüncü sıklıkta, 203 biyotinidaz eksikliği olan hastayla çok merkezli olarak yapılan başka bir çalışmada ise yedinci sıklıkta saptanan varyanttır (171, 177).

Bizim çalışma grubumuzda ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalarda dördüncü sıklıkta görülen mutasyon c.1595C>T (p.Thr532Met) olarak saptanmış, homozigot olduğunda ortalama enzim aktivitesinin normalin %2,3'ü olduğu görülmüştür. Homozigot mutasyonlarının ağır biyotinidaz eksikliği ile ilişkili olduğu bilinen c.1595C>T (p.Thr532Met)'nin görülme sıklığının dünya genelinde ve ülkemizde dağılımı değişmektedir. ABD'de ise aynı mutasyon 40 farklı mutasyon arasında sıklık bakımından 8. sırada saptanmıştır (181). Bazı çalışmalarda ise daha düşük sıklıkta gösterilmiştir (153, 179, 180). Bu mutasyon Ege Üniversitesinin yayınında 259 hastanın yedisinde homozigot ya da bileşik heterozigot olarak bulunmuşken, ülkemizin güneyinden yapılan çok merkezli 205 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise c.1330G>C (p.Asp444His) varyantından sonra en sık görülen varyant olmuştur (171, 177). Bu bölgede mutasyonun batıya göre çok yüksek sıklıkta görülmesi kurucu etkisi olduğunu akla getirmektedir.

ABD'den yapılmış çalışmada semptomatik başvuran hastalarda ikinci en sık görülen mutasyon olarak bildirilen 1612C>T (p.Arg538Cys) ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmemiştir (104, 171, 177). Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların incelendiği çalışmalarda İtalya'da 42 hastadan sadece birinde bulunurken, Yunanistan'da 25 hastanın hiçbirinde bu mutasyon gösterilmemiştir (137, 153). Mutasyonun görülme sıklığının bu kadar farklı olması grupların etnik

kökenden kaynaklanmaktadır. Hasta grubumuzda ise sadece semptomatik başvuran bir hastada bu mutasyon gösterilmiştir. Ancak bu hastanın aile kökeni hakkında tıbbi kayıtlarda bilgiye erişilememiştir.

Ağır biyotinidaz eksikliğine yol açtığı bilinen c.511G>A/c.1330G>C (p.Ala171Thr/p.Asp444His) çift homozigot mutasyonunu hasta grubumuzda da 7. sıklıkta görülmüştür ve çift homozigot olması halinde ortalama enzim aktivitesi normalin %7'si olarak hesaplanmıştır (108).

Kısmi biyotinidaz eksikliği hastalarının %85,8'inde en az bir allelinde c.1330G>C (p.Asp444His) varyantının olduğu görülmektedir. Bu hastaların 96'sı (%28,6) c.1330G>C (p.Asp444His) için homozigottur ve ortalama enzim aktivitesi %28,7'dir. Literatürden farklı olarak kısmi biyotinidaz eksikliği hastaların yaklaşık %15'inde c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyonu bulunmamıştır. 1997 yılında yapılan çalışmada bu mutasyonun ortalama enzim aktivitesinde bulunduğu allel için %50 azalmaya yol açtığı gösterilmiş, c.1330G>C (p.Asp444His) için homozigot olan bireylerin ağır biyotinidaz eksikliğine yol açan mutasyonlar için heterozigot olanlara benzer biyotinidaz aktivitesine sahip oldukları ve semptomatik olmaları beklenmediği için tedavi verilmeyebileceğine dair öneriler mevcuttur(108)(182).

Çalışma grubumuzda ise semptomatik başvuran bir hasta bu mutasyon için homozigot saptanmıştır, ancak bu hastanın klinik bulguları biyotinidaz eksikliği ile açıklanamamış ve eşlik edebilecek başka metabolik hastalıklar açısından da araştırılmasına karar verilmiştir. Ayrıca homozigot olan hastalardan biri (Hasta No:37) takiplerde OSB tanısı almış, birer hasta da izole dil ve ince motor alanlarında gerilik sebebi ile takibe alınmıştır.

Ege Üniversitesi'nden 2018 yılında yapılan çalışmada da kısmi biyotinidaz eksikliği olan 167 hastanın 38'inde bu mutasyon homozigot olarak saptanmış, bu hastalardan dördünün semptomatik olduğu (motor mental gerilik ve nöbet, OSB, diaper dermatit, işitme kaybı) bildirilmiştir (171).

Literatürde tedavi verilmeyebileceği bilgisine karşın, kendi deneyimiz ve Ege Üniversitesi deneyimi nedeni ile merkezimizde enzim aktivitesi sınırda normal ya

da düşük olan, c.1330G>C (p.Asp444His) için homozigot olan hastalara biyotin ile tedavi verilmektedir.

Literatürde kısmi biyotinidaz eksikliği tanılı hastalar değerlendirildiğinde hastaların %95-97'sinin c.1330G>C (p.Asp444His) için bileşik heterozigot olduğu görülmüştür (87, 106). Bizim çalışmamızda kısmi eksiklik ile en sıklıkla ilişkilendiren c.1330G>C (p.Asp444His) bulunmayan hastalara baktığımızda en sık görülen varyant 39 hasta (%10,2) ile c.470 G>A (p.Arg157His) olmuştur. Daha öncede bahsettiğimiz gibi bu varyant için homozigot olan hastaların ortalama enzim aktivitesi normalin %10'udur ve Türk toplumuna diğer ülkelerden yapılan çalışmalardan farklı olarak çok daha sıklıkla görülmektedir. Ayrıca semptomatik başvuran hastalarımıza bakıldığında dört aylıkken dermatit ile başvuran hasta dışında hastaların hiçbiri c.470 G>A (p.Arg157His) için homozigot değildir. Bu sonuçlardan yola çıkarak ülkemizde c.1330G>C (p.Asp444His) mutasyonunun ardından en sık görülen mutasyon olup sıklıkla ağır eksikliğe yol açsa da, ağır biyotinidaz eksikliğinde görülen diğer mutasyonlar gibi enzim aktivitesinde belirgin azalma ve semptomatik başvurulara yol açmadığı düşünülebilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Biyotinidaz eksikliği asemptomatik saptanması halinde oral biyotin tedavisi ile asemptomatik kalması sağlanabilen kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalar yenidoğan döneminden erişkin yaşa kadar semptomatik olabilir ve klinik oldukça değişkendir. Bu çalışmada 30 yıllık süreçte Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde takip edilmiş 901 biyotinidaz eksikliği tanılı hasta değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışma ile elde ettiğimiz sonuçlar;

- Bu 901 hastanın 733'ü (%81,4) yenidoğan taramasıyla, 135'i (%15) aile taramasıyla, 33'ü (%3,6) semptomatik hastaneye başvurarak biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır.
- Biyotinidaz eksikliği olan hastaların %71,4'ünde (n=643) kısmi, %28,6'sında (n=258) ağır eksiklik saptanmıştır.
- Yenidoğan taraması ile tanı alan 10 hastanın tanı anında semptomatik olduğu görülmüştür. Bu hastaların ortanca biyotinidaz aktivitesi %0'dır ve yenidoğan taraması ile tanı alan diğer hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=000).
- Ensefalopatik başvuran ve global gelişme geriliği olan bir hasta 17 aylıkken sitrulinemi tanısı almıştır.
- Yenidoğan taraması kapsamında ilk 48 saat içinde alınan kan örneğinden enzim aktivitesi değerlendirildiğinde %87 sensitivite ve %80 spesifite ile yönlendirilme aktivitesinin 21,5 MRU ve altında olduğunda, ikinci yönlendirme aktivitesinde ise enzim aktivitesinin 33,9 MRU ve altı olduğunda hastaların %87 sensitivite ve %88 spesifiteyle ağır eksiklik tanısı aldığı görülmüştür.
- Semptomatik olarak tanı alan 33 hastanın altısında (%18,1) başvuru anında gelişme geriliği, izlemde gelişimi objektif değerlendirilen 14 hastanın yedisinde zihinsel yetersizlik, ikisinde global gelişme geriliği olduğu görülmüştür. Yenidoğan taraması ile semptomatik tanı alan ve gelişim değerlendirmesi yapılan beş hastanın sadece birinin gelişimi yaşıyla uyumlu saptanmıştır.

- Aile taraması ile tanı alan ve gelişimi objektif değerlendirilen 12 hastadan dördünde hafif zihinsel yetersizlik, birinde global gelişme geriliği, birinde izole dil alanındaki gerilik saptanmıştır. Bu hastalardan izole dil alanında gerilik saptanan hasta dışındaki hastalar ağır biyotinidaz eksikliği olan hastalardır.
- Semptomatik başvuran 33 hastanın 22'sinin (%66), yenidoğan taraması ile saptandığı halde başvuruda semptomatik 10 hastanın üçünde ilk başvuruda nöbet öyküsü vardı, izlemde tarama ile saptanan altı hastada nöbet görülmüştür. Başvuruda nöbeti olan 25 hastanın 24'ünün biyotin başlanması ile nöbetleri aynı gün içinde durmuş, bir hastanın ise sıklığı azalmakla beraber, dokuz yaşına kadar nöbetleri devam etmiştir.
- Çalışma grubumuzda semptomatik olarak başvuran 33 hastanın altısı ve yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran 10 hastanın üçü tanı anında hipotonikti.
- Semptomatik başvuran hastalarımızın %33'ünde tanı anında metabolik asidoz saptanmıştır. Tarama ile saptanan ancak başvuruda semptomatik olan hastaların hiçbirinde tanı anında metabolik asidoz görülmemiştir.
- Bu çalışma grubunda semptomatik başvuran hastaların %42,4'ünde tanı anında solunum sıkıntısı ya da takipne veya stridor görülmüştür.
- Semptomatik olarak tanı alan ve işitmesi değerlendirilen hastaların %60,8'inde (14/23) bilateral SNİK saptanmış, işitme cihazı kullanan bu hastaların uzun dönem izlemlerde işitme kayıplarında düzelme olmamıştır.
- Semptomatik tanı alan beş hastada (%15,1) optik atrofi, yedi hastada (%21,2) keratit ve/veya keratokonjonktivit, yenidoğan taraması ile başvuran ancak başvuru anında semptomatik olan bir hastada da konjonktivit ve nistagmus saptanmıştır.
- Hasta grubumuzda yenidoğan taraması ile yaşamın ilk günlerinde tanı alan, herhangi bir belirti ve bulgusu olmayan, tedavi başlanan hastalarda hastalığa bağlı uzun dönem komplikasyonu olan işitme kaybı sadece bir hastada görülmüş, optik atrofi hiçbir hastada saptanmamıştır.

- Semptomatik olarak tanı almış olan 33 hastanın 19'u, yenidoğan taraması ile semptomatik başvuran 10 hastanın beşinde başvuruda cilt lezyonları saptanmıştır. Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların 13'ünde (%1,8) cilt bulguları görülmüştür.
- Yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği tanısı almış olmasına karşın tanı anında semptomatik olan hastalarda gelişme geriliği ve işitme kaybı gibi geri dönüşsüz sorunlar geliştiği izlenmiştir. Bu hastaların başvuru yaşı diğer yenidoğan taraması ile saptanan hastalardan farklı değildi, ancak enzim aktiviteleri taramayla saptanan diğer bebeklerden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.
- Demiyelizan hastalık düşünülerek merkezimize yönlendirilen 18 aylık, 4,5 ve 15 yaşlarında üç hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile biyotinidaz eksikliği düşünülerek tanı konmuştur.
- Serimizde semptomatik olarak başvuran ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan 33 hastanın biyotinidaz aktivitesi ortalaması %0,5 iken yenidoğan taraması ile ağır biyotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların biyotinidaz aktivitesi ortalaması %4,1'dir.
- Aile taraması ile saptanan, gelişim geriliği ve zihinsel yetersizlik olan, işitme kaybı saptanan bireyler vardır. Bu deneyimlerden faydalanılarak aile taraması ile belirlenmiş hastaların ayrıntılı olarak ele alınması ve eşlik edebilecek nörolojik bulgular, işitme kaybı görme problemleri gibi geri dönüşsüz bulgular açısından detaylı değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
- Bu hasta serisinde semptomatik başvuran iki hasta vefat ettikten sonra tanı alabilmiş, üç hasta da tanı sonrası biyotin başlandıktan sonra hayatını kaybetmiştir.
- DNA dizi analizi çalışılan ve her iki allelde patojenik değişiklik saptanan ağır biyotinidaz eksikliği olan 171 hastadan 136'inde (%79,5), kısmi eksikliği olan 391 hastanın 134'ünde (%34,2) homozigot mutasyon saptanmıştır.
- Semptomatik hastalarda en sık görülen semptomlar nöbet (%66), alopesi (%45,5) ve solunum sıkıntısıdır (%42,4).

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda şu öneriler akla gelmektedir:

- Biotinidaz eksikliği tanısı için enzim aktivite ölçümleri daha sensitif olan florometrik yöntemle yapılmalı, tanı genetik çalışmalarla desteklenmeli.
- Yenidoğan taraması ile saptanan hastalara hızla dönüş sağlanmalı ve ağır biotinidaz eksikliği olan hastalar semptomatik başvurabileceği göz önünde tutularak ilk tarama aktivitesi 21,5 MRU ve altında, ikinci aktivitesi 33,9 MRU ve altında olan hastalar biyotin tedavisi başlanarak metabolizma merkezine sevk edilmeli,
- Çoklu antiepileptik gerektiren nöbet, hipotoni, döküntü, solunum sıkıntısı semptomlarından birden fazlası olan ya da standart tedavilere dirençli hastalarda biyotinidaz eksikliği düşünülmeli ve aktivitesi bakılmalı,
- Özellikle semptomatik tanı alan hastalar izlemlerde işitme, görme ve gelişim açısından objektif olarak değerlendirilmeli,
- Uygun tedavi almasına rağmen gelişme geriliği, nöbet, asidoz ya da biyotinidaz eksikliği ile açıklanamayan bulguları olan hastalar eşlik edebilecek başka nörometabolik hastalıklar açısından tekrar değerlendirilmeli,
- Prematürite gibi biyotinidaz aktivitesinin geçici olarak düşük saptanabileceği durumlarda kontrol biyotinidaz aktivitesi bakılmalı ve genetik incelemeler yapılmalı,
- Biotinidaz eksikliği tanısı alan hastaların asemptomatik olsa bile anne baba ve yenidoğan taraması yapılmamış kardeşlerinden de biyotinidaz aktivitesi bakılarak hasta bireylerin tespit ve tedavi edilmesi,
- Aile taraması ile saptanan hastalar asemptomatik olsa bile işitme, görme ve gelişimsel açıdan objektif olarak değerlendirilmeli,
- Biotinidaz eksikliği tanısı sonrası genetik danışmanlık verilmeli ve hasta bireyler doğmasının önüne geçilmelidir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesidir. Bu sebeple özellikle tarama öncesi dönemde semptomatik olarak tanı alan bazı hastaların dosyalarına ulaşamamıştır, aile taraması ile tanı alan bazı



hastaların da belki tanı anında klinik olarak asemptomatik olmalarından dolayı dosyaları bulunamamıştır. Dosyalarda ise döküntü, kuruluk, dermatit, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi pek çok sebebi olan ve geri dönüşümlü semptomların belirtilmediği görülmüştür. Bu sebeple cilt bulguları ve tekrarlayan enfeksiyonlar daha sık saptanmış olabilir. Hastaların işitmesi ve gelişimi ise çoğunlukla klinik olarak bir problem düşünülmesi halinde değerlendirilmiş, rutin değerlendirilmesi yapılmamıştır. Ayrıca hastaların çoğunlukla şehir dışından geliyor olması ve tedavi ile asemptomatik olmaları dolayısıyla düzenli olarak takiplerle gelmeyen hastalarda siktir.

Çalışmanın güçlü yönlerine bakacak olursak daha önce yapılmış pek çok çalışmaya göre çok daha fazla hasta dahil edilmiştir ve hastaların 2/3'sine genetik çalışma yapılarak genotip özellikleri de gösterilmiştir. Bu sayede yeni mutasyonlar da tanımlanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Said HM. Biotin: Biochemical, Physiological and Clinical Aspects. In: Stanger O, editor. Water Soluble Vitamins: Springer; 2012. p. 1-19.
2. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019;42(4):647-54.
3. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors*. 2009;35(1):36-46.
4. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2005;16(7):441-5.
5. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. 1983.
6. Wolf B, Heard GS. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics*. 1990;85(4):512-7.
7. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JRS, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Annals of neurology*. 1985;18(5):614-7.
8. McVoy JRS, Levy HL, Lawler M, Schmidt MA, Ebers DD, Hart PS, et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *The Journal of pediatrics*. 1990;116(1):78-83.
9. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;100(1):6-13.
10. Baumgartner MR, Suormala T. Biotin-responsive Disorders. In: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases*: Springer; 2016. p. 376-83.
11. Information TNCfB. Biotinidase Deficiency 2020 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=biotinidase+deficiency>].
12. Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The biotinidase gene variants registry: a paradigm public database. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 2013;3(4):727-31.
13. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency. *Human mutation*. 2001;18(5):375-81.
14. Wolf B. Why screen newborns for profound and partial biotinidase deficiency? *Molecular genetics and metabolism*. 2015;114(3):382-7.
15. Heard GS, Secor McVoy J, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clinical chemistry*. 1984;30(1):125-7.
16. Müdürlüğü HSG. Yenidoğan metabolik ve endokrin hastalık tarama programı (NTP) 2017 [Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan\\_tarama\\_programi.html](https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html)].
17. Said HM. Biotin bioavailability and estimated average requirement: why bother? : Oxford University Press; 1999.
18. Mock DM, Quirk JG, Mock NI. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(2):295-9.
19. Mock DM. Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice. *The Journal of nutrition*. 2009;139(1):154-7.

20. Zempleni J, Mock DM. Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(3):504-8.
21. Said HM, Redha R, Nylander W. A carrier-mediated, Na<sup>+</sup> gradient-dependent transport for biotin in human intestinal brush-border membrane vesicles. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1987;253(5):G631-G6.
22. Said HM, Redha R, Nylander W. Biotin transport in basolateral membrane vesicles of human intestine. *Gastroenterology*. 1988;94(5):1157-63.
23. Said HM. Cellular uptake of biotin: mechanisms and regulation. *The Journal of nutrition*. 1999;129(2):490S-3S.
24. Shriver BJ, Roman-Shriver C, Allred JB. Depletion and repletion of biotinyl enzymes in liver of biotin-deficient rats: evidence of a biotin storage system. *The Journal of nutrition*. 1993;123(6):1140-9.
25. Petrelli F, Moretti P, Paparelli M. Intracellular distribution of biotin-14 COOH in rat liver. *Molecular biology reports*. 1979;4(4):247-52.
26. Zempleni J, McCormick DB, Mock DM. Identification of biotin sulfone, bisnorbiotin methyl ketone, and tetranorbiotin-I-sulfoxide in human urine. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(2):508-11.
27. Zempleni J, Green GM, Spannagel AW, Mock DM. Biliary excretion of biotin and biotin metabolites is quantitatively minor in rats and pigs. *The Journal of nutrition*. 1997;127(8):1496-500.
28. Rodriguez-Melendez R, Zempleni J. Regulation of gene expression by biotin☆. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2003;14(12):680-90.
29. Dakshinamurti K, Cheah-Tan C. Liver glucokinase of the biotin deficient rat. *Canadian journal of biochemistry*. 1968;46(1):75-80.
30. Rodríguez-Meléndez Ro, Cano SI, Méndez ST, Velázquez A. Biotin regulates the genetic expression of holocarboxylase synthetase and mitochondrial carboxylases in rats. *The Journal of nutrition*. 2001;131(7):1909-13.
31. Solórzano-Vargas RS, Pacheco-Alvarez D, León-Del-Río A. Holocarboxylase synthetase is an obligate participant in biotin-mediated regulation of its own expression and of biotin-dependent carboxylases mRNA levels in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(8):5325-30.
32. Crisp SE, Griffin JB, White BR, Toombs CF, Camporeale G, Said HM, et al. Biotin supply affects rates of cell proliferation, biotinylation of carboxylases and histones, and expression of the gene encoding the sodium-dependent multivitamin transporter in JAr choriocarcinoma cells. *European journal of nutrition*. 2004;43(1):23-31.
33. Gralla M, Camporeale G, Zempleni J. Holocarboxylase synthetase regulates expression of biotin transporters by chromatin remodeling events at the SMVT locus. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2008;19(6):400-8.
34. Zempleni J, Helm RM, Mock DM. In vivo biotin supplementation at a pharmacologic dose decreases proliferation rates of human peripheral blood mononuclear cells and cytokine release. *The Journal of nutrition*. 2001;131(5):1479-84.

35. Rodriguez-Melendez R, Camporeale G, Griffin JB, Zempleni J. Interleukin-2 receptor- $\gamma$ -dependent endocytosis depends on biotin in Jurkat cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003;284(2):C415-C21.
36. Cronan Jr JE. The E. coli bio operon: transcriptional repression by an essential protein modification enzyme. *Cell*. 1989;58(3):427-9.
37. Narang MA, Dumas R, Ayer LM, Gravel RA. Reduced histone biotinylation in multiple carboxylase deficiency patients: a nuclear role for holocarboxylase synthetase. *Human molecular genetics*. 2004;13(1):15-23.
38. Hymes J, Wolf B. Human biotinidase isn't just for recycling biotin. *The Journal of nutrition*. 1999;129(2):485S-9S.
39. Hymes J, Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clinica chimica acta*. 1996;255(1):1-11.
40. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;104(1-2):27-34.
41. Camporeale G, Giordano E, Rendina R, Zempleni J, Eissenberg JC. *Drosophila melanogaster* holocarboxylase synthetase is a chromosomal protein required for normal histone biotinylation, gene transcription patterns, lifespan, and heat tolerance. *The Journal of nutrition*. 2006;136(11):2735-42.
42. Knowles JR. The mechanism of biotin-dependent enzymes. *Annual review of biochemistry*. 1989;58(1):195-221.
43. Tong L. Structure and function of biotin-dependent carboxylases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70(5):863-91.
44. Attwood PV, Wallace JC. Chemical and catalytic mechanisms of carboxyl transfer reactions in biotin-dependent enzymes. *Accounts of chemical research*. 2002;35(2):113-20.
45. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(34):30409-12.
46. Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace John C, Attwood Paul V. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *Biochemical Journal*. 2008;413(3):369-87.
47. Ballard F, Hanson RW. The citrate cleavage pathway and lipogenesis in rat adipose tissue: replenishment of oxaloacetate. *Journal of lipid research*. 1967;8(2):73-9.
48. Wongkittichote P, Mew NA, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase—a review. *Molecular genetics and metabolism*. 2017;122(4):145-52.
49. Abu-Elheiga L, Almarza-Ortega DB, Baldini A, Wakil SJ. Human acetyl-CoA carboxylase 2 molecular cloning, characterization, chromosomal mapping, and evidence for two isoforms. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(16):10669-77.
50. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have”. *Genetics in medicine*. 2012;14(6):565-75.
51. Hart PS, Hymes J, Wolf B. Isoforms of human serum biotinidase. *Clinica chimica acta*. 1991;197(3):257-64.
52. Chauhan J, Dakshinamurti K. Role of human serum biotinidase as biotin-binding protein. *Biochemical Journal*. 1988;256(1):265-70.

53. Sweetman L. Two forms of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 1981;4(1):53-4.
54. Pardini NR, Bailey LM, Booker GW, Wilce MC, Wallace JC, Polyak SW. Microbial biotin protein ligases aid in understanding holocarboxylase synthetase deficiency. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2008;1784(7-8):973-82.
55. Baumgartner E, Suormala T. Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 1997;67(5):377-84.
56. Michalski A, Berry G, Segal S. Holocarboxylase synthetase deficiency: 9-year follow-up of a patient on chronic biotin therapy and a review of the literature. *Journal of inherited metabolic disease*. 1989;12(3):312-6.
57. Suormala TM, Baumgartner ER, Bausch J, Holick W, Wick H. Quantitative determination of biocytin in urine of patients with biotinidase deficiency using high-performance liquid chromatography (HPLC). *Clinica chimica acta*. 1988;177(3):253-69.
58. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2010;12(7):464-70.
59. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Pædiatrica*. 1998;87(10):1102-3.
60. Wolf B, Grier R, McVoy JS, Heard G. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *Journal of inherited metabolic disease*. 1985;8(1):53-8.
61. Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, et al. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(2):362-5.
62. Wastell H, Bartlett K, Dale G, Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. *Archives of disease in childhood*. 1988;63(10):1244-9.
63. Chedrawi AK, Ali A, Al Hassnan ZN, Faiyaz-Ul-Haque M, Wolf B. Profound biotinidase deficiency in a child with predominantly spinal cord disease. *Journal of child neurology*. 2008;23(9):1043-8.
64. Yang Y, Li C, Qi Z, Xiao J, Zhang Y, Yamaguchi S, et al. Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients. *Journal of child neurology*. 2007;22(2):156-60.
65. Rahman S, Standing S, MA RND, Pike MG. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39(12):830-1.
66. Cabasson S, Rivera S, Mesli S, Dulubac E. Brainstem and spinal cord lesions associated with skin changes and hearing loss: think of biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(3):771-. e1.
67. Girard B, Bonnemains C, Schmitt E, Raffo E, Bilbault C. Biotinidase deficiency mimicking neuromyelitis optica beginning at the age of 4: a treatable disease. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(1):119-22.
68. Yilmaz S, Serin M, Canda E, Eraslan C, Tekin H, Ucar SK, et al. A treatable cause of myelopathy and vision loss mimicking neuromyelitis optica spectrum

disorder: late-onset biotinidase deficiency. *Metabolic Brain Disease*. 2017;32(3):675-8.

69. Ramaekers VT, Suormala T, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner E. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(1):115-9.
70. Wolf B. Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss. *Molecular genetics and metabolism*. 2015;116(3):113-8.
71. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):242-6.
72. Yang Y, Yang J-Y, Chen X-J. Biotinidase deficiency characterized by skin and hair findings. *Clinics in Dermatology*. 2020.
73. Navarro PC, md, Guerra A, md, Alvarez JG, md, et al. Cutaneous and neurologic manifestations of biotinidase deficiency. *International journal of dermatology*. 2000;39(5):363-5.
74. Tomar R, Vashisth D, Vasudevan R. Biotinidase deficiency. *Medical journal, Armed Forces India*. 2012;68(1):81.
75. Ataman M, Sözeri B, Özalp I. Biotinidase deficiency: a rare cause of laryngeal stridor. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1992;23(3):281-4.
76. Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, Probst A, Blauenstein U, Bachmann C, et al. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatric research*. 1989;26(3):260-6.
77. Salbert BA, Astruc J, Wolf B. Ophthalmologic findings in biotinidase deficiency. *Ophthalmologica*. 1993;206(4):177-81.
78. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Current treatment options in neurology*. 2003;5(4):321-8.
79. Sivri HSK, Genç GA, Tokatlı A, Dursun A, Coşkun T, Aydın Hİ, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(4):439-42.
80. Burton BK, Roach ES, Wolf B, Weissbecker KA. Sudden death associated with biotinidase deficiency. *Pediatrics*. 1987;79(3):482-3.
81. Pomponio R, Coskun T, Demirkol M, Tokatli A, Ozalp I, Hüner G, et al. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *Journal of inherited metabolic disease*. 2000;23(2):120-8.
82. Fischer A, Munnich A, Saudubray J, Mamas S, Coude F, Charpentier C, et al. Biotin-responsive immunoregulatory dysfunction in multiple carboxylase deficiency. *Journal of clinical immunology*. 1982;2(1):35-8.
83. Hurvitz H, Ginat-Israeli T, Elpeleg O, Klar A, Amir N. Biotinidase deficiency associated with severe combined immunodeficiency. *The Lancet*. 1989;334(8656):228-9.
84. Kardas F, Patiroglu T, Unal E, Chiang SC, Bryceson YT, Kendirci M. Hemophagocytic syndrome in a 4-month-old infant with biotinidase deficiency. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(1):191-3.

85. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Zeybek CAA. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. *Case Reports*. 2015;2015:bcr2014209275.
86. Wolf B. Why screen newborns for profound and partial biotinidase deficiency? *Molecular genetics and metabolism*. 2015;114(3):382.
87. Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genetics in Medicine*. 2015;17(3):205-9.
88. Duran M, Baumgartner E, Suormala T, Bruinvis L, Dorland L, Smeitink J. Cerebrospinal fluid organic acids in biotinidase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 1993;16(3):513-6.
89. Mock DM, Henrich CL, Carnell N, Mock NI. Indicators of marginal biotin deficiency and repletion in humans: validation of 3-hydroxyisovaleric acid excretion and a leucine challenge. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(5):1061-8.
90. Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: a reversible metabolic encephalopathy. *Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients*. *Pediatric Radiology*. 2008;38(8):848-56.
91. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL, Parker WD, et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1983;103(2):233-7.
92. Galit Tal M, Yoav Zehavi M, Waheeb Sakran M, Ronen Spiegel M. Biotinidase Deficiency: A Treatable Neurological Inborn Error of Metabolism.
93. Bousounis D, Camfield P, Wolf B. Reversal of brain atrophy with biotin treatment in biotinidase deficiency. *Neuropediatrics*. 1993;24(04):214-7.
94. Ranjan RS, Taneja S, Singh A, Gupta V. Congenital biotinidase deficiency—MRI findings in two cases. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2019;29(1):99.
95. Schulz PE, Weiner SP, Belmont JW, Fishman MA. Basal ganglia calcifications in a case of biotinidase deficiency. *Neurology*. 1988;38(8):1326-.
96. Hayakawa K, Oizumi J. Determination of biotinidase activity by liquid chromatography with fluorimetric detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1986;383:148-52.
97. Bankson D, Martin R, Forman D. A qualitative assessment of biotinidase deficiency. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1987;17(6):424-8.
98. Wastell H, Dale G, Bartlett K. A sensitive fluorimetric rate assay for biotinidase using a new derivative of biotin, biotinyl-6-aminoquinoline. *Analytical biochemistry*. 1984;140(1):69-73.
99. İşeri-Erten SÖ, Dikmen ZG, Ulusu NN. Comparison of spectrophotometric and fluorimetric methods in evaluation of biotinidase deficiency. *Journal of medical biochemistry*. 2016;35(2):123.
100. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2008;3(6):715-24.
101. Cole H, Reynolds TR, Lockyer JM, Buck GA, Denson T, Spence JE, et al. Human serum biotinidase. cDNA cloning, sequence, and characterization. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(9):6566-70.
102. Pindolia K, Jordan M, Wolf B. Analysis of mutations causing biotinidase deficiency a. *Human mutation*. 2010;31(9):983-91.

103. Pomponio RJ, Reynolds TR, Cole H, Buck GA, Wolf B. Mutational hotspot in the human biotinidase gene causes profound biotinidase deficiency. *Nature genetics*. 1995;11(1):96-8.
104. Pomponio RJ, Norrgard KJ, Hymes J, Reynolds TR, Buck GA, Baumgartner R, et al. Arg538 to Cys mutation in a CpG dinucleotide of the human biotinidase gene is the second most common cause of profound biotinidase deficiency in symptomatic children. *Human genetics*. 1997;99(4):506-12.
105. Norrgard KJ, Pomponio RJ, Swango KL, Hymes J, Reynolds TR, Buck GA, et al. Mutation (Q456H) is the most common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Biochemical and molecular medicine*. 1997;61(1):22-7.
106. Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, et al. Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. *Human genetics*. 1998;102(5):571-5.
107. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Blom HJ, Schwartz IV. Effect of BTB gene variants on in vitro biotinidase activity. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;127(4):361-7.
108. Norrgard KJ, Pomponio RJ, Swango KL, Hymes J, Reynolds T, Buck GA, et al. Double mutation (A171T) and (D444H) is a common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Human mutation*. 1998;11(5):410-.
109. Karaca M, Özgül RK, Ünal Ö, Yücel-Yılmaz D, Kılıç M, Hişmi B, et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *European journal of pediatrics*. 2015;174(8):1077-84.
110. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: a 30-year single center experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2017;13:80-2.
111. Kaye CI. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006;118(3):e934-e63.
112. Wolf B, Norrgard K, Pomponio RJ, Mock DM, Secor McVoy JR, Fleischhauer K, et al. Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults. *American journal of medical genetics*. 1997;73(1):5-9.
113. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2005;28(6):903-12.
114. Rajabi F. Updates in newborn screening. *Pediatric annals*. 2018;47(5):e187-e90.
115. Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(2):209-18.
116. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86:317-9.



117. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, et al., editors. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Seminars in Perinatology; 2015: Elsevier.
118. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. 1968.
119. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Şahman H, Özbaş S, Acıcan D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. Journal of clinical laboratory analysis. 2014;28(1):63-9.
120. Müdürlüğü HSG. Yenidoğan Görme Taraması. 2017.
121. Müdürlüğü HSG. Gelişimsel Kalça Displazisi (GKD) Tarama Programı. 2017.
122. Müdürlüğü HSG. Yenidoğan İşitme Taraması Programı 2017 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan-işitme-taraması-programı.html>].
123. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. Pediatrics. 2006;117(Supplement 3):S296-S307.
124. Carvalho NdO, Januário JN, Felix GLP, Nolasco DM, Ladeira RVP, Del Castillo DM, et al. Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the newborn screening program in Minas Gerais, Brazil. Journal of medical screening. 2020;27(3):115-20.
125. Wolf B, Heard G, Jefferson L, Weissbecker K, McVoy JS, Nance W, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: an update. Practical Developments in Inherited Metabolic Disease: DNA Analysis, Phenylketonuria and Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Springer; 1986. p. 303-6.
126. Wolf B, McVoy JS. A sensitive radioassay for biotinidase activity: deficient activity in tissues of serum biotinidase-deficient individuals. Clinica chimica acta. 1983;135(3):275-81.
127. Vallejo-Torres L, Castilla I, Couce ML, Pérez-Cerdá C, Martín-Hernández E, Pineda M, et al. Cost-effectiveness analysis of a national newborn screening program for biotinidase deficiency. Pediatrics. 2015;136(2):e424-e32.
128. Sourmala T, Wick H, Baumgartner E. Low biotinidase activity in plasma of some preterm infants: possible source of false-positive screening results. European journal of pediatrics. 1988;147(5):478-80.
129. Heard GS, Wolf B, Jefferson LG, Weissbecker KA, Nance WE, McVoy JRS, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study. The Journal of pediatrics. 1986;108(1):40-6.
130. Müdürlüğü HSG. Biotinidaz eksikliği sonuç değerlendirme 2017 [Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk\\_ergen\\_db/dokumanlar/BIO\\_Akis\\_Semasi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/BIO_Akis_Semasi.pdf)].
131. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü çesdb. Program İstatistikleri 2019 [
132. MŞ Ş. Temel Kavramlar ve Klinik Biyoistatistik. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2009.

133. Tokatli A, Coskun T, Özalp I, Gunay M. The major presenting symptom in a biotinidase-deficient patient: laryngeal stridor. *Journal of inherited metabolic disease*. 1992;15(2):281-2.
134. Tokatli A, Coskun T, Özalp İ. Biotinidase deficiency with neurological features resembling multiple sclerosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 1997;20(5):707-8.
135. Kalayci Ö, Coskun T, Tokatli A, Demir E, Erdem G, Güngör C, et al. Infantile spasms as the initial symptom of biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1994;124(1):103-4.
136. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2017;19(10):1079-.
137. Thodi G, Schulpis KH, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, et al. High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene*. 2013;524(2):361-2.
138. Funghini S, Tonin R, Malvagia S, Caciotti A, Donati MA, Morrone A, et al. High frequency of biotinidase deficiency in Italian population identified by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2020;25:100689.
139. Başkanlığı SBHSGMÇvESD. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Taraması (NTP) 2021 [Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk\\_ergen\\_db/dokumanlar/istatistikler/NTP.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/NTP.pdf)].
140. Kurumu Tİ. Doğum İstatistikleri (internet) 2013 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2013-16048>].
141. İşleri NvV. Doğum İstatistikleri, 2014 2014 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Birth-Statistics-2014-18621>].
142. Kurumu Tİ. Doğum İstatistikleri, 2015 2015 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2015-21514>].
143. İşleri NvV. Doğum İstatistikleri, 2016 2016 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2016-24647>].
144. İşleri NvV. Doğum İstatistikleri, 2017 2017 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2017-27588>].
145. İşleri NvV. Doğum İstatistikleri, 2018 2018 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2018-30696>].
146. İşleri NvV. Doğum İstatistikleri, 2019 2019 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2019-33706>].
147. İşleri NvV. Doğum istatistikleri, 2020 2020 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2020-37229>].
148. Enstitüsü HÜNE. Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 [Available from: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf)].
149. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *European journal of pediatrics*. 2001;160(5):277-82.

150. Kiykim E, Zeybek CA, Zubarioglu T, Cansever S, Yalcinkaya C, Soyucen E, et al. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. *Autism Research*. 2016;9(2):217-23.
151. Zaffanello M, Zamboni G, Fontana E, Zoccante L, Tatò L. A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. *Child Neuropsychology*. 2003;9(3):184-8.
152. Akkus PZ, Ciki K, Yesil AM, Bahadur EI, Karahan S, Ozmert E, et al. Developmental and behavioral outcomes of preschool-aged children with biotinidase deficiency identified by newborn screening. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(1):217-24.
153. Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, et al. Newborn Screening for Biotinidase Deficiency. The Experience of a Regional Center in Italy. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
154. Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology*. 1993;43(7):1351-.
155. Abouelarais M, Mekaoui N, Oudghiri FZ, Mammad K, Karboubi L, Dakhama BSB. West syndrome secondary to biotinidase deficiency about a case. *Neuroscience and Medicine*. 2017;8(3):29-32.
156. Mikati MA, Zalloua P, Karam P, Habbal M-Z, Rahi AC. Novel mutation causing partial biotinidase deficiency in a Syrian boy with infantile spasms and retardation. *Journal of child neurology*. 2006;21(11):978-81.
157. Salar S, Moshé SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):134-66.
158. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):256-64.
159. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: Results from the metropolitan Atlanta developmental disabilities study. *Epilepsia*. 1995;36(9):866-72.
160. Sayegh LN, Daher RT, Bassyouni A, Karam PE. Diagnosis and management of symptomatic profound biotinidase deficiency in a tertiary care center in Lebanon. *Clinical Biochemistry*. 2020.
161. Laszlo A, Schuler E, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Varkonyi A, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003;26(7):693-8.
162. Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening: the great omission. *Pediatrics*. 1998;101(1):e4-e.
163. Ye J, Wang T, Han L, Qiu W, Zhang H, Zhang Y, et al. Diagnosis, treatment, follow-up and gene mutation analysis in four Chinese children with biotinidase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2009;32:295-302.
164. Raha S, Udani V. Biotinidase deficiency presenting as recurrent myelopathy in a 7-year-old boy and a review of the literature. *Pediatric neurology*. 2011;45(4):261-4.

165. Bottin L, Prud'hon S, Guey S, Giannesini C, Wolf B, Pindolia K, et al. Biotinidase deficiency mimicking neuromyelitis optica: initially exhibiting symptoms in adulthood. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(12):1604-7.
166. Honavar M, Janota I, Neville B, Chalmers R. Neuropathology of biotinidase deficiency. *Acta neuropathologica*. 1992;84(4):461-4.
167. Casado de Frías E, Campos-Castelló J. Biotinidase deficiency: result of treatment with biotin from age 12 years. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 1997;1(5-6):173-6.
168. Bhat MD, Bindu P, Christopher R, Prasad C, Verma A. Novel imaging findings in two cases of biotinidase deficiency—a treatable metabolic disorder. *Metabolic brain disease*. 2015;30(5):1291-4.
169. Mc Sweeney N, Grunewald S, Bhate S, Ganesan V, Chong W, Hemingway C. Two unusual clinical and radiological presentations of biotinidase deficiency. *European journal of paediatric neurology*. 2010;14(6):535-8.
170. Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokatli A, Coskun T, Karasimav D, Topaloglu H. A boy with spastic paraparesis and dyspnea. *Journal of child neurology*. 2004;19(5):397-8.
171. Canda E, Yazici H, Er E, Kose M, Basol G, Onay H, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(8):917-26.
172. C Neto E, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2004;37(3):295-9.
173. Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, Napier M, Goobie S, Potter M, et al. Biotinidase deficiency: spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007–2014). *Molecular genetics and metabolism*. 2015;116(3):146-51.
174. Dobrowolski SF, Angeletti J, Banas RA, Naylor EW. Real time PCR assays to detect common mutations in the biotinidase gene and application of mutational analysis to newborn screening for biotinidase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2003;78(2):100-7.
175. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, Meyers GA, Fleischhauer K, Buck GA, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatric research*. 1997;42(6):840-8.
176. Szymańska E, Średzińska M, Ługowska A, Pajdowska M, Rokicki D, Tyłki-Szymańska A. Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency—Twenty years follow-up. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2015;5:33-5.
177. Yilmaz BS, Mungan NO, Kor D, Bulut D, Seydaoglu G, Öktem M, et al. Twenty-seven mutations with three novel pathogenic variants causing biotinidase deficiency: a report of 203 patients from the southeastern part of Turkey. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(3):339-43.

178. Kasapkara ÇS, Akar M, Özbek MN, Tüzün H, Aldudak B, Baran RT, et al. Mutations in BTD gene causing biotinidase deficiency: a regional report. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(3-4):421-4.
179. MuÈhl A, MoÈslinger D, StoÈckler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(4):237-43.
180. Wiltink RC, Kruijshaar ME, van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, et al. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: consequences and considerations. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(10):1424-9.
181. Norrgard KJ, Pomponio RJ, Hymes J, Wolf B. Mutations Causing Profound Biotinidase Deficiency in Children Ascertained by Newborn Screening in the United States Occur at Different Frequencies than in Symptomatic Children. *Pediatric Research*. 1999;46(1):20-7.
182. Wolf B. Biotinidase deficiency. 2016.

## 8. EKLER

### Ek 1: Veri elde etme formu

Hasta takip numarası:

Cinsiyeti:

Yaşı:

Anne-baba arasında akrabalık var mı: Evet:

Hayır:

Memleketi:

Tanı: Yenidoğan taraması:

Aile taraması:

Semptomatik:

Semptomatik ise semptomu yazınız:

Tanı yaşı (gün):

Yönlendirme aktivitesi:

Tanı biyotinidaz aktivitesi:

Varsa kontrol biyotinidaz aktiviteleri:

Biyotinidaz eksikliği: Kısmi Tam:

Ailede başka biyotinidaz eksikliği olan kimse var mı: Evet:

Hayır:

Evet ise kim:

Anne biyotinidaz aktivitesi:

Baba biyotinidaz aktivitesi:

Kardeş biyotinidaz aktivitesi:

Aşağıdakiler hastadan alınmışsa doldurulacaktır.

Kan gazı:

Laktik asit:

Pürivik asit:

İdrar organik asit analizi:

İşitme testi yapılmış mı: Evet:

Hayır:

İşitme problemi var mı: Evet:

Hayır:

İşitme cihazı kullanıyor mu: Evet:

Hayır:

Evet ise açıklayınız:

Görme muaynesi yapılmış mı: Evet:

Hayır:

Görme problemi var mı: Evet:

Hayır:

Evet ise açıklayınız:

Nöbet geçirmiş mi: Evet:

Hayır:

Geçirdiyse EEG :

Cilt bulgusu var mı: Evet:  
Evet ise açıklayınız:

Hayır:

Ek hastalığı var mı: Evet:  
Evet ise açıklayınız:

Hayır:

Ek ilaç kullanıyor mu: Evet:  
Evet ise açıklayınız:

Hayır:

Denver yapılmış mı: Evet:  
Denver yapıldıysa zamanı ve sonucu:

Hayır:

Mutasyon analizi yapılmış mı: Evet:  
1.allel gen analizi:  
2.allel gen analizi:

Hayır: