

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

SİVAS, MALATYA, ERZİNCAN, YOZGAT VE TOKAT İLLERİNDE
34.378 YENİDOĞAN'DA BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ TARAMASI

Dr. Murat SANCAKTAR
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2007

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

SİVAS, MALATYA, ERZİNCAN, YOZGAT VE TOKAT İLLERİNDE
34.378 YENİDOĞAN'DA BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ TARAMASI

Dr. Murat SANCAKTAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatoş TANZER

SİVAS
2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarıma, bu çalışmanın her aşamasında değerli katkılarından dolayı hocam Prof.Dr. Fatoş TANZER'e, laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Ünitesi teknikerlerinden Meltem CESUR ve Derya IŐIKSAL'a, mesai arkadaşlarıma, gösterdikleri destek ve fedakarlıklar için aileme ve eşim Dyt. Fatma SANCAKTAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat SANCAKTAR

ÖZET

Biotinidaz eksikliği, biotin metabolizmasının otozomal resesif bir bozukluğudur. Biotinidaz, biotinin biositinden ve diyetdeki kaynağında bağlı bulunduğu proteinden ayrılmasından ve biotin siklusuna katılmasından sorumlu bir enzimdir. Biotin vitamini, karboksilasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonlarında görev alan, dört karboksilaz enzimin kofaktörü olup tüm yaşayan organizmalar için esansiyeldir. İnsan hücrelerinde, glukoneogenez, aminoasit katabolizması ve yağ asidi sentezini katalizleyen anahtar reaksiyonlarda beş biotin bağımlı karboksilasyon vardır.

Biotinidaz eksikliği biotin metabolizmasının bir bozukluğu olup nörolojik belirtiler, deri bulguları ve organik asidüri ile karakterizedir. Gözlenen klinik bulgular koma, psikomotor retardasyon, konvulziyon, deri döküntüsü, seboreik dermatit, kısmi alopesi, tam alopesi, hipotoni yada hipertoni, dispne, insipiratuvar stridor, tekrarlayan enfeksiyonlar ve metabolik asidozdan oluşur. Biotinidaz eksikliği ile ilgili yeterli çalışma yoksa da otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalığın akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde sık görülmesi olasıdır.

Yaptığımız çalışmada, 34.378 yenidoğan biotinidaz eksikliği için Para amino benzoik asit (PABA) kolorimetrik test ile tarandı. Biotinidaz eksikliği (BE), serum biotinidaz aktivitesi ölçümü ile doğrulanmıştır (belirgin BE; ortalama normal aktivitenin %10'undan düşük saptanan olgular, kısmi BE; %10-30 arasında saptananlar). Çalışmamızda bir vakada kısmi biotinidaz eksikliği tespit edilmiştir.

Geç tanıli semptomatik çocuklarda nörolojik bulguların ağırlığı, biotinidaz eksikliği için yenidoğan taraması ve erken başlatılan tedavinin önemini artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan taraması, biotinidaz eksikliği, biotin.

SUMMARY

Biotinidase deficiency is an autosomal disorder of biotin metabolism. Biotinidase is the enzyme responsible for cleaving and recycling biotin from biocytin and from dietary protein-bound sources. The vitamin biotin is an essential nutrient for all living organisms because of its role as cofactor of four enzymes involved in carboxylation and decarboxylation reactions. In human cells, there are five biotin dependent carboxylases that catalyze key reactions in gluconeogenesis, amino acid catabolism and fatty acid synthesis.

Biotinidase deficiency is a disorder of biotin metabolism and most symptomatic patients with biotinidase deficiency have both neurologic and cutaneous symptoms and typical organic aciduria. Clinical findings include coma, psychomotor retardation, seizures, skin rash, seborrheic dermatitis, partial alopecia, total alopecia, hypotonia or hypertonia, dyspnea, inspiratory stridor, recurrent infections and metabolic acidosis. Although there is not enough investigation about biotinidase deficiency, their incidence is expected to be high because of the high rate of consanguineous marriage in our country.

In our study, we screened 34,378 newborns for biotinidase deficiency with PABA colorimetric test. Biotinidase deficiency was confirmed by biotinidase activity measurement (profound biotinidase deficiency ; <10% of mean normal serum activity partial biotinidase deficiency; 10%-30% of mean normal serum activity). One partial biotinidase deficiency was defined.

The poor neurologic outcome of late diagnosed symptomatic patients indicates the necessity for newborn screening and early treatment of biotinidase deficiency.

Key words: newborn screening, biotinidase deficiency, biotin.

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında “TIPTA UZMANLIK TEZİ” olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE: :

ÜYE: :

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../..../2007

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun kararı ile kabul edilen "TEZ YAZMA YÖNERGESİ"ne ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 15.12.2004 tarih ve 2004-8/9 No'lu kararına göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1. TEŞEKKÜR.....	iii
2. ÖZET.....	iv
3. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	v
4. KISALTMALAR	vi
5. TABLO VE ŞEKİLLER.....	vii
6. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
7. GENEL BİLGİLER.....	3
Tanım	3
Biotinidaz Eksikliği'nin Tarihiçesi.....	4
Biotinidaz Eksikliği'nin Epidemiyolojisi.....	6
Biotin Metabolizması.....	8
Günlük alınması gereken biotin miktarı.....	13
Biotin eksikliği.....	14
Hazırlayıcı nedenler.....	16
Biotin düzeyinin değerlendirilmesi.....	17
Biotinidaz eksikliğinin biyokimyasal ve immünolojik özellikleri	18
Doğumsal biotin metabolizması bozuklukları.....	19
Holokarboksilaz sentetaz eksikliği (HSE).....	19
Biotinidaz eksikliği (BE).....	21
8. YÖNTEM VE GEREÇLER	40
8.1. Biotinidaz enzimi yenidoğan taraması	40
8.2. Kantitatif yöntem.....	40
9. BULGULAR	42
10. TARTIŞMA.....	43
11. SONUÇLAR	47
12. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

ACC:	Asetil koenzim A karboksilaz
ATP:	Adenozin trifosfat
BA:	Biotinidaz aktivitesi
BAEP:	Beyinsapı işitsel uyarma potansiyelleri
BBT:	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BE:	Biotinidaz eksikliği
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
β -MCC:	β -metil krotonil koenzim A karboksilaz
CRM:	Cross reacting material
CMV:	Sitomegalovirüs
DIC:	Dissemine intravasküler koagulasyon
DMH:	Doğumsal metabolizma hastalığı
GC/MS:	Gaz kromatografisi-kütle spektrofotometrisinde
HS:	Holokarboksilaz sentetaz
HSE:	Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
İKAA:	İdrar-kan amino asitleri
LA:	Laktik asidemi
PA:	Piruvik asidemi
PABA:	Para amino benzoik asit
PC:	Pirüvat karboksilaz
PCC:	Propionil koenzim A karboksilaz
RDA:	Recommended daily allowances
MRI:	Magnetik rezonans görüntüleme
NSİK:	Nörosensoryel işitme kaybı
TPN:	Total paranteral nütrisyon
VEP:	Görsel uyarma potansiyeli
YT:	Yenidoğan taraması

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo: 1 Biotin'in özellikleri.....	8
Tablo: 2 Yaşlara ve fizyolojik duruma göre günlük yeterli biotin alımı	13
Tablo: 3 Biotin eksikliğinin oluştuğu durumlar.....	15
Tablo: 4 İnsan biyolojik sınırlarında normal biotin değerleri	17
Tablo: 5 Holokarboksilaz sentetaz eksikliği (HSE)'nde görülen klinik ve biyokimyasal bozuklukların sıklığı.....	20
Tablo: 6 Klinik belirtilerin ortaya çıkma yaşı ve klinik tablonun değişikliği.....	24
Tablo: 7 Biotinidaz eksikliği klinik bulguları.....	25
Tablo: 8 Biotinidaz eksikliği semptomlarının görülme sıklığı.....	26
Tablo: 9 Deri bulguları gösteren doğumsal metabolik hastalıklar.....	29
Tablo: 10 Holokarboksilaz sentetaz ve biotinidaz eksikliği klinik bulgularının karşılaştırılması.....	38
Tablo: 11 Holokarboksilaz sentetaz ve biotinidaz eksikliği biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması.....	39
Şekil 1. Biotinin biyokimyasal yapısı.....	8
Şekil 2. Biotinin kofaktör olarak rol aldığı metabolik yollar.....	10
Şekil 3. İnsanda biotin döngüsü.....	12

GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde sosyo kültürel ve ekonomik gelişme, temel sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması, bağışıklama konusundaki atılımlar, çocukluk döneminin önemli sağlık sorunları olan yetersiz beslenme ve enfeksiyon hastalıklarının sıklığını azaltırken, kalıtsal hastalıkların mortalite ve morbidite nedeni olarak üst sıralara çıkmasına yol açmaktadır.

Özellikle akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde kalıtsal hastalıkların önemi daha artmaktadır(1). Kalıtsal metabolik hastalıkların bir çoğunda geç kalınması halinde hasta, ya yenidoğan döneminde kaybedilmekte ya da değişik derecelerde zeka ve gelişme geriliği oluşmaktadır. Bu nedenle kalıtsal metabolik hastalıkların erken tanı ve tedavisi şarttır. Yapılan çalışmalar kalıtsal metabolik hastalıkların ülkemizde çok fazla olduğunu göstermektedir(2).

Yenidoğanların doğuştan metabolizma hastalıkları için taramaları, özellikle diyet ve/veya ilaç tedavisine yanıt verenlerinin erken tanı konulmasına olanak sağlayan en etkin yöntemdir. Bir tarama programında her biri çeşitli özellikler taşıyan komponentler vardır. Bunlar; a) klinik ve biyokimyasal olarak iyi tanımlanmış hastalık olması, b) sıklığının yüksek olduğunun gösterilmiş olması, c) erken tedavi edilmediğinde mortalite ve morbiditenin yüksek olması, d) etkin tedavisinin olması, e) etik, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir tarama testinin bulunmasıdır. Biotinidaz eksikliği (BE) tarama programları kapsamına alınabilmesi için bu özelliklere sahiptir(3,4).

Biotinidaz serumda, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarlarda bulunan biositinden biotini serbestleştirerek kullanılır hale getiren bir enzimdir. Eksikliğinde aktiviteleri için biotine gereksinimi olan 4 farklı karboksilazın (piruvat karboksilaz, propionil-CoA karboksilaz, β -metil krotonil CoA karboksilaz ve asetil CoA karboksilaz) fonksiyonu bozulur ve geriye dönüşümsüz nörolojik zedelenme meydana gelir (5,6).

Türkiyede BE'nin görülme sıklığını ortaya koyan ülke çapında bir çalışma yoktur. Ancak İstanbul İli Yenidoğan Tarama Programı çerçevesinde Biotinidaz eksikliği oranı 1:11.763 olarak bulunmuştur(7). İstanbul ilinde tespit edilen bu oran dünya genelinde bildirilen en yüksek orandır.

Ülkemizde akraba evliliklerinin sıklığının Orta ve Doğu Anadolu bölgesinde daha yüksek olduğu bilinmektedir(1). Fakültemiz Pediatrik Metabolizma ve Tarama merkezinde uyguladığımız Sivas, Tokat, Erzincan, Malatya ve Yozgat yöresinde yenidoğan fenilketonüri taraması yanında otozomal resesif kalıtım gösteren BE'nin görülme sıklığında yüksek olması beklenebilir. Bu nedenle otozomal resesif geçen hastalığın bu yöredeki sıklığını belirlemek ve hastalığın tanımlandığı vakalarda tedaviye başlamak, oluşabilecek geriye dönüşümsüz nörolojik zedelenmeyi önlemek hedeflenmiştir(8).

GENEL BİLGİLER

TANIM

Biotinidaz, vücutta biotin döngüsü adı verilen bir reaksiyon zinciri içinde serbest biotin oluşum basamağı için gerekli bir enzimdir. BE olan çocuklar, biotini yeniden kullanılabilir hale getiremediği için gelişen sekonder biotin eksikliğine bağlı bulgular görülür. Biotin, memelilerde amino asit katabolizması, yağ asidi sentezi ve glukoneogenez için önemli olan dört karboksilaz enzimin kofaktörü olarak görev yapan önemli bir vitamindir. Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olan biotinidaz eksikliği, organizmada biotin döngüsünü bozarak metabolik asidoz, deri bulguları ve nörolojik belirtiler gibi değişik klinik ve laboratuvar bulgularının görüldüğü bir hastalık tablosuna yol açar(5,6,9,10).

Biotinidaz, biotini bağlı halde bulunduğu biositinden serbestleştirerek kullanılır hale getiren bir enzimdir. Biotinidaz eksikliğinde biotin döngüsünde aksama nedeniyle aktiviteleri için biotine gereksinimi olan ve glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve amino asit katabolizmasında önemli rolleri olan dört karboksilazın fonksiyonu bozulur ve geriye dönüşümsüz nörolojik zedelenme meydana gelir. Başlıca bulguları; hipotoni, konvülsiyon, ataksi, solunum problemleri, deri döküntüsü, alopesi, işitme kaybı, optik atrofi, konjunktivit, gelişme geriliği, fungal enfeksiyonlar, metabolik asidoz, organik asidürü ve hiperamonyemidir (11-13).

BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ'NİN TARİHÇESİ

1920 ve 1930'lu yıllarda diyetinde yüksek miktarda çiğ yumurta bulunan farelerde dermatit, alopesi ve nörolojik bozukluklar belirlenmiştir. Bu semptomların karaciğer, süt gibi ürünlerde bulunan 'koruyucu faktör x' denilen bir maddenin eklenmesiyle kaybolduğu dikkati çekmiştir(14). Bu madde daha sonra vitamin H (biotin) olarak tanımlanmıştır. 1936'da, suda eriyen B kompleks vitamin grubunun bir üyesi olan biotinin, yaşayan organizma için gerekli bir faktör olduğu anlaşılmıştır(15). Biotinin, 1942 yılında kimyasal yapısı bulunmuş, 1943'de sentezi gerçekleştirilmiştir (14).

Biotinidaz enzimi ilk kez 1956'da Thoma ve Peterson (16) tarafından domuz karaciğer ve böbreği ile tavuk pankreasında gösterilmiştir. 1970'li yıllarda karboksilaz enzimlerin prostetik grubu olarak bir çok metabolik olayda rol aldığı belirlenmiştir(17).

İzole karboksilaz eksikliği olarak bildirilen olgularda, biotin tedavisine yanıt alınmamış, daha sonra ise karboksilaz aktivitesi düşük saptandığı halde, biotin tedavisine cevap veren bir başka grup hastalık tanımlanmıştır(12). Bunlardan biri, ilk kez 1971 yılında tanımlanan ve biotin tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar alınan idrar organik asit gaz kromatografisi-kütle spektrofotometrisinde (GC/MS) β -metilkrotonilglisinüri saptanan bir olgudur(18). Bu olgu doğumda başlayan kusma ve 6. haftada ortaya çıkan eritematöz döküntü sonrası, 5 aylıkken hızlı nefes alma, dalgınlık yakınmaları ile hastaneye başvurmuştur. Metabolik asidoz, ketozis, idrar organik asit değerlendirmesinde β -metilkrotonik asit ve β -metilkrotonilglisin yüksek miktarda saptanmıştır. Biotin tedavisi 10 mg/gün oral başlandıktan birkaç hafta sonra semptomlar

tamamen gerileyerek, idrarla atılan metabolitler de kaybolmuştur. Daha sonra yapılan incelemelerde olgunun lökositlerinde mitokondrial karboksilazların, fibroblastlarında ise asetilkoenzim A karboksilazın aktivitesi düşük saptanmıştır. Bütün bu bulgulardan yola çıkılarak multipl karboksilaz eksikliği olarak yeni bir hastalık ileri sürülmüş ve 1980'lerde çok sayıda olgu bildirilmiştir(19). Önceleri nedenin holokarboksilaz sentetaz (HSE) eksikliği olduğu ileri sürülerek, geç ortaya çıkan semptomların biotin absorpsiyon ve transportunda bozukluk sonucu gelişen biotin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. 1982'de Craft ve Goss(20) insan serumundan biotinidaz enzimini kısmen pürifiye etmeyi başarmışlardır. Ancak 1983'de Wolf ve ark.(21)'nin, geç başlayan multipl karboksilaz eksikliğinde, temel biyokimyasal patolojinin biotinidaz aktivitesindeki bozukluk olduğunu göstermeleriyle bu klinik tablo açıklığa kavuşmuştur. Daha sonra multipl karboksilaz eksikliğinin erken ve geç başlangıçlı iki tipinden bahsedilmeye başlanmıştır(22). Erken başlangıçlı şekli Holokarboksilaz sentetaz eksikliği (HSE), geç başlangıçlı şekli ise BE olduğu kabul edilmiştir(21,23).

1990'da Oizumi ve Hayakawa (24) domuz beyinde biotinidaz enziminin biyokimyasal özelliklerini incelemişler, 1992'de Hart ve ark. (25) enzimin 11 izoformunu bildirmişler, 1994'de ise Cole ve ark. (26) insan serum biotinidazını gen düzeyinde çalışarak, klonlanmasını ve DNA dizi analizini tanımlamışlardır. Daha sonra, biotinidaz sentezinden sorumlu genin 3p25 bölgesinde lokalize olduğu, hastalığa neden olan 100'den fazla mutasyonun bulunduğu gösterilmiştir(27,28).

BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

1984'ten 1990'a kadar 14 ülkede 8.532.617 yenidoğan BE eksikliği yönünden taranmış ve 142 bebekte eksiklik saptanmıştır. Bunlardan 76'sında belirgin BE (enzim aktivitesi %10'dan az) ve 66'sında kısmi BE (enzim aktivitesi %10-30 arasında) saptanmıştır. Belirgin BE sıklığı 1:112.271 (1:85.000 ile 1:145.000 arasında) ve kısmi BE 1:129.292 (1:112.700 ile 1:177.000 arasında) olarak ve toplam insidans 1:60.089 (1:49.500 ile 1:73.100 aralığında) olarak bildirilmiştir(29).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1:72.000-1:126.000 arasında değişmektedir. 1992 yılında yayınlanan ve 17 eyaleti kapsayan bir raporda 1.224.018 yenidoğan taranmış 14 vaka saptanmıştır (1:87.000) (30). Macaristan'da 1989-2001 yılları arasında 1.336.145 yenidoğan taranmış, 58 hasta tespit edilmişti. Bunlardan klinik ve biyokimyasal bulguları olan 20 hastanın 11'inde belirgin BE, 7'sinde parsiyel BE, 2'sinde heterozigot BE tespit edilmiştir(31).

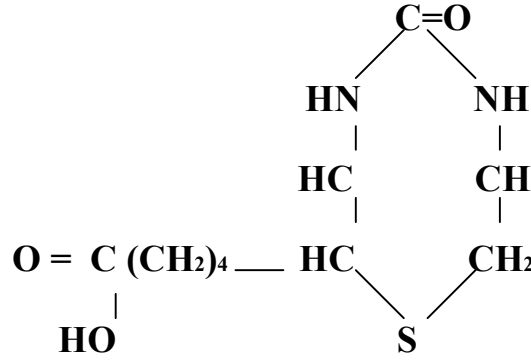
2004 yılında yapılan bir çalışmada Brezilya'da 225.136 yenidoğan taranarak dünyada en sık değer olan 1:9000 oranı bildirilmiştir(32).

Türkiye'de biotinidaz eksikliğinin görülme sıklığını ortaya koyan ülke çapında çalışma yoktur. İstanbul İli Yenidoğan Tarama Programı çerçevesinde Ağustos 1991 ve Mayıs 1999 tarihleri arasında 466.192 yenidoğan'dan alınan kan örnekleri incelenmiş 29 yenidoğanda belirgin, 14 yenidoğanda da kısmi olmak üzere toplam 43 bebekte biotinidaz eksikliği saptanmıştır. Bu rakamlar dikkate alındığında belirgin BE oranı 1:16.079, kısmi biotinidaz eksikliği oranı 1:33.307 ve toplam biotinidaz eksikliği oranı

1:11.763 olarak bulunmuştur. İstanbul İli'nde elde edilen bu sıklık dünya genelinde bildirilen en yüksek ikinci sıklıktır. Erkek/kız oranı eşit olup, taşıyıcı sıklığı 1:175'tir (7,33).

BİOTİN METABOLİZMASI

Biotin molekülü karboksilik asit grubu ile sonlanan alifatik yan zincire bağlı heterosiklik bir halkadan oluşur(34). Biotin tüm yaşayan organizmalar için esansiyel, suda eriyen B grubundan bir vitamindir. Çünkü karboksilasyon ve dekarboksilasyonda kofaktör olarak görev alır. Bütün canlıların biotine gereksinimi olduğu halde sadece bakteriler, maya, küf mantarları ve su yosunları biotin sentezleme yeteneğine sahiptir(10). Biyokimyasal olarak 7 karbonlu dikarboksilik asit olan pimelik asitten sentezlenir(14,34).



Şekil 1. Biotinin biyokimyasal yapısı(35)

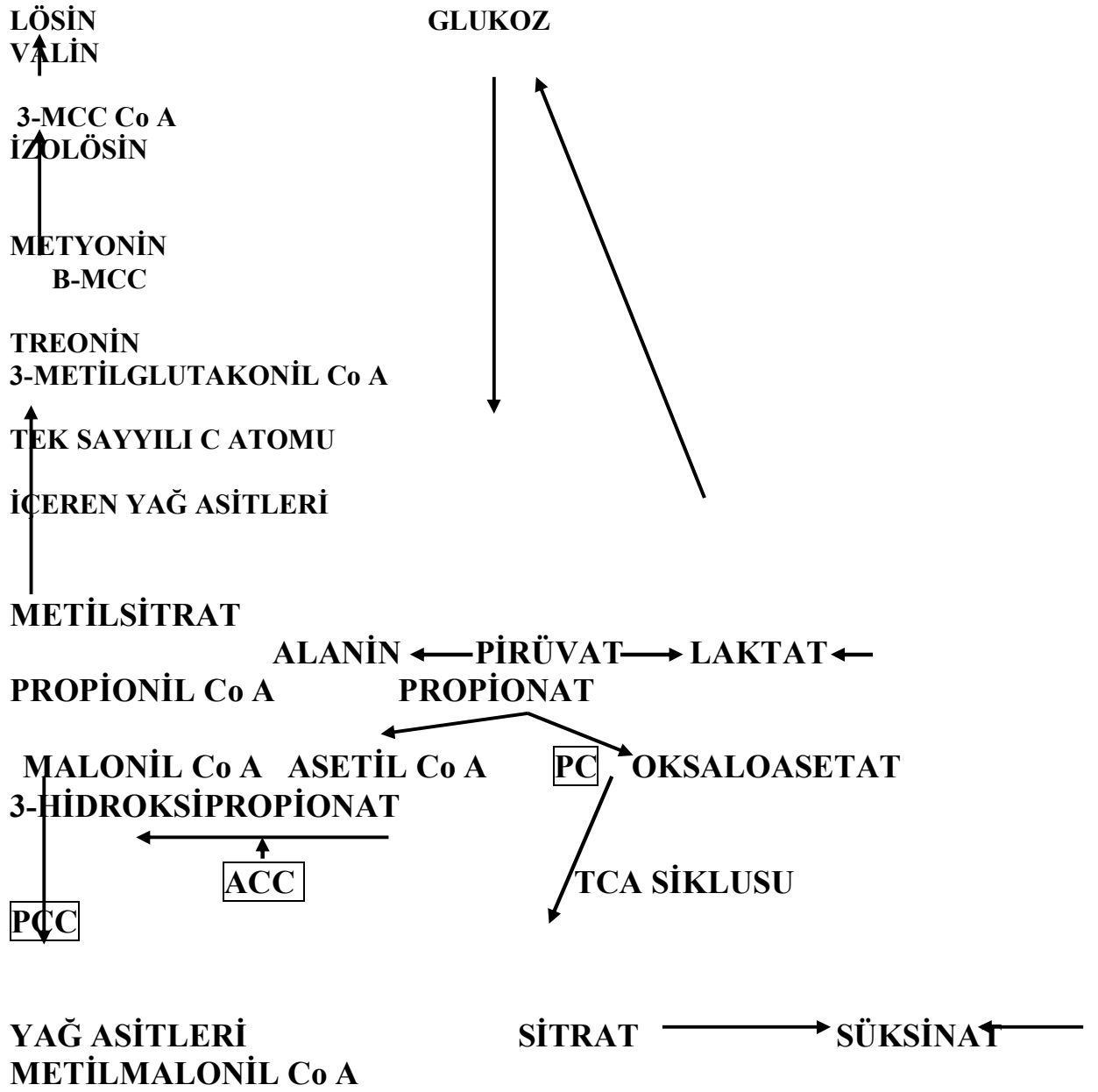
Tablo: 1 Biotin'in özellikleri(35)

Diğer isimleri: Hexahydro-2-oxo1 H-thieno[3,4-d] imidazole-4-pentanoik acid ; (+)- Biotin ; Vitamin B7 ; Vitamin H
Biokimyasal formülü: C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S
Molekül ağırlığı: 244.32
Ergime noktası: 232°C
Çözünürlüğü: Beyaz renkte tozdur. Su ve etanolde çok az çözünür.

İnsan hücresinde 4 biotin bağımlı karboksilasyon reaksiyonu vardır. Bu reaksiyonlar glukoneogenez, aminoasit katabolizması ve yağ asidi sentezindedir. Bu karboksilazlardan üçü mitokondride, biri sitozolde yer alır. Mitokondridekiler pirüvat karboksilaz (PC), propionil Co A karboksilaz (PCC) ve β -metil krotonil Co A karboksilaz (β -MCC)'dir. Sitozolde yer alan ise asetil Co A karboksilaz (ACC)'dir(10,12,35).

Biotin siklus süresince 3 ayrı proteine bağlanır. Hepatosit içinde siklustaki ilk protein Na bağımlı multivitamin taşıyıcısıdır ki bu protein biotin hücre membranından geçişini sağlar.(10,35-38). İkinci basamağı holokarboksilaz sentaz ile katalizlenir. Bu enzim biotin biotinil-5-AMP(B-5-AMP)'ye dönüşümünden sorumludur(10,35). Son basamakta biositin, biotin ve lizin olarak ayrılır. Serbest biotin ya sıklusa yeniden katılır ya da intestinal kanal yoluyla atılır.

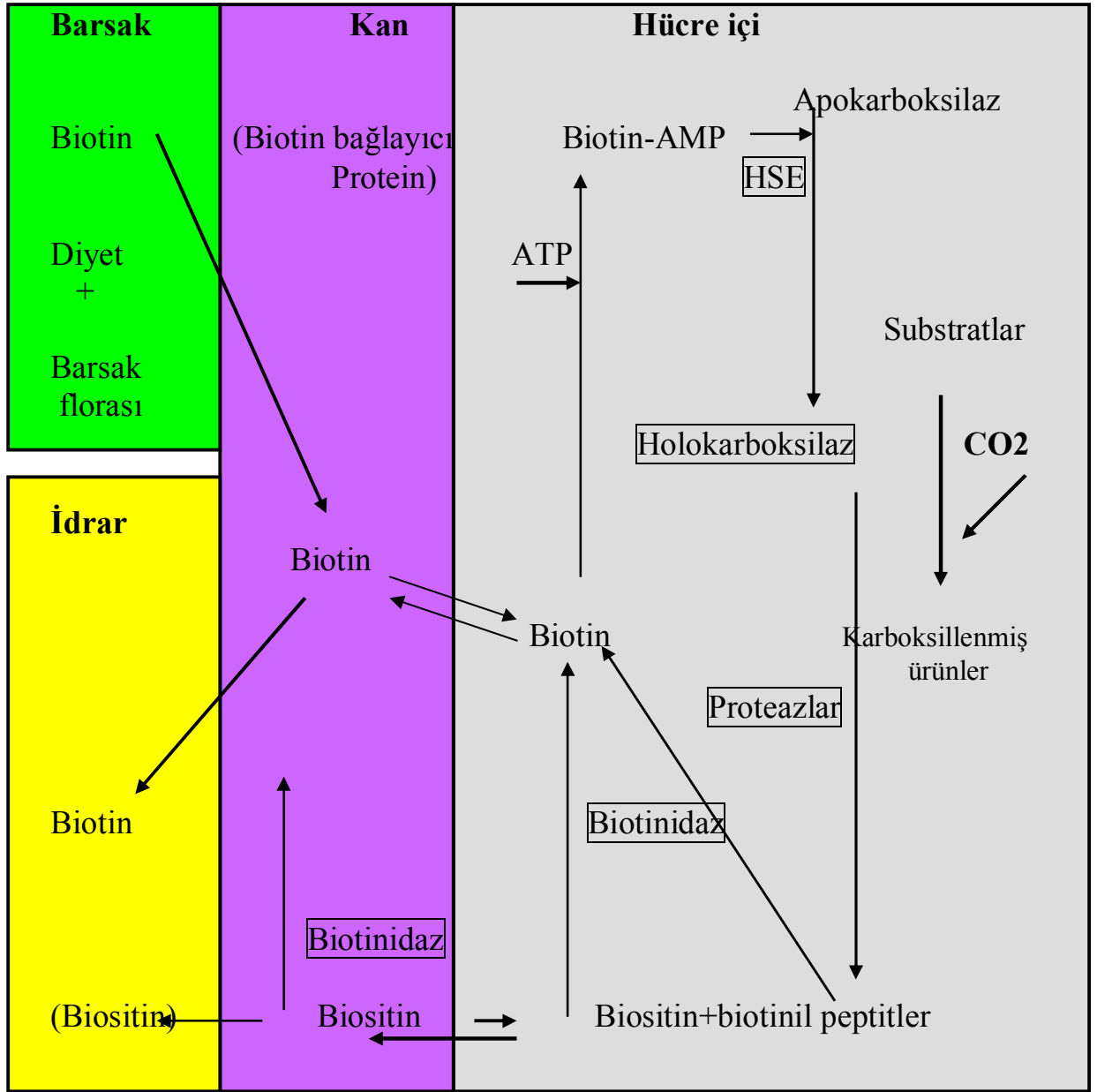
ACC, malonil Co A'dan asetil Co A oluşturarak uzun zincirli yağ asidi sentezinde görev alır. PC, glukoz metabolizmasının ara basamağında pirüvatın oksaloasetata dönüşümünü sağlar. PCC, propionil Co A'yı, metil malonil Co A'ya çevirerek dallı zincirli amino asit ve yağ asidi sentezinde rol oynar. B-MCC, B-metil krotonil Co A'yı, B-metilglutakonil Co A'ya dönüştürerek lösin metabolizmasında fonksiyon görür (Şekil 2).



Şekil 2. Biotinin kofaktör olarak rol aldığı metabolik yollar.

PC: Pirüvat karboksilaz, PCC: Propionil koenzim A karboksilaz, B-MCC: B-metilkrotonil koenzim A karboksilaz, ACC: Asetil koenzim A karboksilaz, TCA: Trikarboksilik asit,

Biotin içeren karboksilazların aktivasyon ve sentezlerindeki son basamak, biotinin çeşitli apoenzimlere kovalent bağla bağlanması sonucu aktif holokarboksilazların oluşumudur. Bu bağlanma işlemi holokarboksilaz sentetaz(HS) enzimi tarafından gerçekleştirilir. Karboksilazların parçalanmasında son basamak lizinin amino grubundan biotin ayrılmasıdır. Bu işlem de biotinidaz enzimi tarafından gerçekleştirilir ve sonuçta serbest biotin oluşur. Oluşan serbest biotinin bir kısmı atılırken, bir kısmı da biotin döngüsüne yeniden (resiklus) katılır(Şekil 3)(36,39). Biotin eksikliği in vitro olarak biotinidaz aktivitesini değiştirmemektedir (12).



Şekil 3. İnsanda biotin döngüsü (36)

GÜNLÜK ALINMASI GEREKEN BİOTİN MİKTARI

RDA (recommended daily allowances; günlük alınması gereken miktar) saptanması için yeterli bilimsel veri olmadığından yeterli alım (adequate intake,AI) düzeyleri bu nedenle belirlenememiştir (40).

Tablo 2. Yaşlara ve fizyolojik duruma göre günlük yeterli biotin alımı(40)

Yaş	(mg/gün)
0-6 ay	5
7-12 ay	6
1-3 yaş	8
4-8 yaş	12
9-13 yaş	20
Adolesanlar	25
Erişkinler(≤19 yaş)	30
Gebelik	30
Emzirme dönemi	35

Literatürde paranteral 30-200 µg/gün arasında değişik değerler bildirilmektedir(14). Bunun nedeni, besinlerin biotin içeriğinin bilinmemesi ve barsak florasının biotin havuzuna olan katkısının saptanamamasıdır. Ayrıca ısı, ultraviyole ışınlar, kuvvetli asit ve alkali ajanlar, nitrik asit, oksidan ajanlar, formaldehit, kloramin-T varolan biotin etkisini azaltmaktadır.

Karaciğer, yumurta sarısı, pişirilmiş tahıllar, karnıbahar, mantar ve maya biotin açısından en zengin olup 20 µg/100g biotin içerirler. Anne sütünde diyetle alımı önerilen biotinün %2-14'ü vardır. Formül sütte ise daha düşük miktarlarda biotin mevcuttur.

Kolonda bulunan bakteriler de biotin sentezleme yeteneğine sahiptir. Ancak insanların bundan ne derece yararlandıkları açık değildir. Biotin, diyetle proteine bağlı ve serbest olmak üzere iki şekilde bulunur. Proteinlere bağlı biotin barsakta parçalanarak serbest şekle dönüşür. Serbest biotin barsaktan pasif difüzyonla hızla emilir ve plazma konsantrasyonu 30-60 dk içinde zirveye ulaşır(12,40). Biotin plazma proteinlerine de özgün olmayarak bağlanır. Yumurta beyazı proteini olan avidin tarafından sıkıca bağlanarak inaktif hale getirilir. Biotinidaz enziminin de biotin bağlayıcı protein özelliği olduğunu bildiren yayınlar vardır(12,41). Biotinin, göbek kordon kanında anne kanından %35-50 oranında daha fazla bulunduğu ve plasentadan geçtiği gösterilmiştir(14).

BIOTİN EKSİKLİĞİ

Diyetin yeterli miktarda biotin içermemesi sonucu oluşan klinik tablolara seyrek rastlanmaktadır. Biotinin barsak bakterileri tarafından da yapılıyor olması bunun önemli bir nedeni olarak ileri sürülmektedir. Gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük enerjinin %30'unu çiğ yumurta ile beslenerek sağlayan insanlarda glossit, deskuamasyonlu deri lezyonları, anoreksi, bulantı, depresyon, hallüsinasyon, somnolans ve panik hali gözlenmiş, ancak 150µg/gün biotin enjeksiyonu ile bütün bu semptomlar kaybolmuştur(42). Total parenteral beslenme uygulanan olgularda, kullanılan preparatların çoğunluğunun biotin içermemesi nedeniyle biotin eksikliği semptomları bildirilmiştir(43). Kronik hemodializ uygulaması sonucu serbest biotinün dializatla kaybı da biotin eksikliği nedenidir. Ayrıca biotin gibi karbamil grubu içeren antikonvülzif ilaçların (fenitoin, primidon, fenobarbital, karbamazepin) uzun süre kullanımı sonucu da biotin eksikliği meydana geldiği bildirilmiştir.

Primidon ve karbamazepin'in ince barsaklardan biotin emilimini inhibe ettiği, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin'in idrarla biotin atılımını artırdığı saptanmıştır(44).

Tablo: 3 Biotin eksikliğinin oluştuğu durumlar(43,44)

Yetersiz biotin alımı

Fazla iğ yumurta tüketiimi

Uzun süre TPN ile beslenme

Uzun süre antiepileptik ilaç kullanımı

Kronik hemodiyaliz uygulaması

HAZIRLAYICI NEDENLER

Bazı hazırlayıcı nedenler de biotin eksikliğine neden olabilir. Biotinidaz eksikliği ve holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde biotine gereksinim artmıştır. Biotinidaz, lizinle bağlı halde bulunan biotini serbest hale getiren enzimdir. Biotinidaz eksikliğinde günlük biotin gereksinimi 5-10 mg/gün'dür. Holokarboksilaz sentetaz enzimi ise biotini dört karboksilazın aktif bölgelerine bağlayarak aktif hale getirir. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği olan hastaların günde 40-100 mg gibi yüksek dozlarda biotin almaları gerekmektedir(12).

Gelişmekte olan fetusta bölünmekte olan hücrelerin DNA replikasyonu ve karboksilazların sentezi için biotine gereksinimi artmıştır. Hayvanlarda subklinik biotin eksikliğinin çeşitli doğumsal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda benzer veriler yoktur. Ancak gebelik sırasında biotin düzeylerinin azalması biotin desteği verilmesinin gerektiğine işaret etmektedir. Nöral tüp defektlerinin önlenmesi için önerilen 400 mg folik asit yanında en az 30 mg/gün biotin alınması da önerilmektedir(36).

Biotin eksikliğinde glukoz utilizasyonu bozulmaktadır. İnsüline bağımlı olmayan diabetli hastalarda serum biotin düzeyleri düşük bulunmuş ve kan şekeri düşük olanlarda serum biotin düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Bir aylık biotin desteği ile kan şekeri düzeylerinde %45 azalma sağlanmıştır. İnsüline bağımlı hastalarda da benzer sonuçlar alınmıştır(45). Biotin yağ asidi sentezi için gerekli enzimlerin kofaktörü olarak glukozun yağ sentezi için kullanımını artırır. Glukokinazı aktive ederek glikojen sentezini uyarır ve glukozun glikojen halinde depolanmasını sağlar. Sığırlarda biotin pankreastan insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir(46).

BİOTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kan, serum ve idrar örneklerinde biotin düzeyleri ölçülebilir(tablo 4). Biotin durumunun değerlendirmesinde, idrar biotin düzeyi analizinin daha anlamlı olduğu bildirilmektedir. Biotin eksikliğinde idrarla atılan biotin miktarı azalırken, 3-hidroksi izovalerik asit atımı artmaktadır (<195 mmol/gün, normal 77-195 mmol/L)(39).

Tablo: 4 İnsan biyolojik sıvılarında normal biotin değerleri(39)

Biyolojik sıvı	ortalama	değişim aralığı
Kan (pg/ml)	485	215-750
Serum (pg/ml)	400	200-700
İdrar(mg/24 saat)	29	6-50

BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİNİN BİYOKİMYASAL VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İnsan serum biotinidazı, izoelektrik jel elektroforezde α 1 bölgesine göç eden, moleküler ağırlığı 67-76 kDa arasında olan, tek bir polipeptit içeren glikoproteindir. Kimyasal olarak, esansiyel tiyol halkası ve aktif bölgesinde serin bileşiğinden oluşmuştur(47,48). %20-22 oranında karbonhidrat içerir. Hart ve ark. (49) serum biotinidazın, izoelektrik jel elektroforezde çok fazla mikroheterojenite gösterdiğini ve pH 4.15 ve 4.35’de en azından 4 majör ve 5 minör izoformu olduğunu bildirmiştir. Majör izoformlar total enzim aktivitesinin %75’ini oluşturur. Saptanan bu mikroheterojenitenin nedeninin sializasyon derecesi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

Hart ve ark. (25)’nin yaptığı diğer bir çalışmada, ağır BE saptanan 68 olgu ve anne-babasinda biotinidaz enziminin özellikleri araştırılmış, spesifik poliklonal antiserum kullanarak, insan biotinidazına karşı cross-reacting materyal (CRM) denilen immünolojik yapıda iki protein tanımlanmıştır. Belirgin BE saptanan olgularda yapılan çalışmada CRM’nin varlığına göre 9 biyokimyasal fenotip belirlenmiştir. Belirgin ve kısmi BE gösteren olgularda bu biyokimyasal tiplerin farkı, başlangıç yaşı ve semptomların şiddeti ile ilişkileri gösterilememiştir (25).

DOĞUMSAL BİOTİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Multipl karboksilaz eksikliği, holokarboksilaz sentetaz ve biotinidaz eksikliği nedeniyle biotin bağımlı, nadir görülen, herediter, metabolik bir hastalıktır. 30 aylık kız hastada ilk kez diabetik ketoasidoz (şiddetli metabolik asidoz, ketozis, hiperglisemi), laktik asidemi, orta derecede hiperamonemi ve jeneralize organik asidiüri tanımlanmıştır. Beraberinde eritamatoz deri lezyonları, alopesi ve gelişme geriliği saptanmıştır. Hasta 10mg/gün biotin tedavisine dramatik klinik ve biyokimyasal düzelme göstermiştir(50).

Biotin metabolizmasında bilinen doğumsal metabolik bozukluklar; başlıca holokarboksilaz sentetaz eksikliği (erken başlangıçlı tip) ve biotinidaz eksikliği (geç başlangıçlı tip) olmak üzere ikiye ayrılır.

HOLOKARBOKSİLAZ SENTETAZ EKSİKLİĞİ (HSE)

Bu hastalıkta bulgular genellikle yaşamın ilk üç ayında ortaya çıkmaktadır, nadiren daha geç bulgu veren olgular bildirilmiştir(12). Başlangıçta görülen en sık belirti solunum güçlüğüdür. Diğer belirtiler; beslenme güçlüğü, hipotoni, konvülsiyon, letarji, koma, gelişme geriliğidir(Tablo 5). Bir çok çocukta metabolik asidoz, hiperamonyemi, organik asidiüri saptanır. Bazen deri lezyonları eşlik edebilir. Deri lezyonları daha çok BE'nin bulgusu olsa da HSE'de de olabilir(51). HSE'de diğer organik asidemilerde olduğu gibi, biriken metabolite bağlı olarak immünolojik fonksiyonlarda bozukluk saptanabilir(52).

Laboratuar bulgusu olarak ketolaktik asidoz en dikkat çekici olanıdır. Genellikle anyon açığı artmıştır. Olguların GC/MS ile incelenen idrar örneklerinde β -hidroksiizovalerat, β -metilkrotonilglisin, β -hidroksipropionat, metilsitrat, laktat ve tigliglisin saptanmıştır. Genetik geçişi otozomal resesiftir.

İrreversibl nörolojik sekel oluşmadan başlanan tedavi yüz güldürücüdür. Tedavi olarak günlük oral 10 mg biotin verilmesi yeterlidir. Buna karşılık bir olguda 60-80 mg/gün biotin tedavisine rağmen deri lezyonları devam etmiş, bir başka olguda ise dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve konjestif kalp yetmezliği geliştikten sonra başlanan tedaviye yanıt alınmamıştır(12).

Prenatal tanı için en pratik yöntem, amniotik sıvıda β -hidroksiizovalerat ve/veya metilsitrat artışının gösterilmesidir. Prenatal tanı konan iki olgunun annesine günlük 10 mg biotin verilmiş ve postnatal dönemde bu olgular klinik olarak asemptomatik seyretmiştir. Prenatal tanı konusunda şu ana kadar yeterli veri olmasa da, şüpheli hasta doğumunda, kan ve idrar örneği alındıktan sonra biotin tedavisine hemen başlanmalıdır(12,53).

Tablo: 5 Holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde görülen klinik ve biyokimyasal bozuklukların sıklığı

Semptomlar	Görülme oranı (%)
Ketolaktikasidoz, organik asidüri	100
Hiperamonyemi, solunum sorunları	75-100
Deri lezyonları	50-75
Letarji, irritabilite, beslenme sorunları ve kusma	25-50
Hipertermi, hiporefleksi/hiperrefleksi, gelişim geriliği, koma	10-25
Ataksi,tremor, alopesi	< 10

BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ (BE)

BE, biotin metabolizmasının geç başlangıçlı tipi olup, klinik bulgular 3-6 ay arasında ortaya çıkmaktadır.

PATOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ

Yayımlanan BE olan ve tedavi edilmemiş vakalarda, özellikle nörolojik bulgular gösterenlerde beyaz cevherde azalma ve atrofiye gidiş (54), bazı vakalarda ise erken dönemde temporal ve frontal bölgelerde MRI’da atrofi, bazı hastalarda da CT’de özellikle frontal bölgede yaygın periventriküler hipodansite görülmüştür(55). Daha nadir olarak MRI’da miyelopati, leukoensefalopati(56) ve ventriküllerde genişleme saptanmıştır(57).

Biotin eksikliğinde; alopesi, deride kuruluk ve dermatit, depresyon, yorgunluk, somnolans, kas ağrıları, parestezi gibi klinik bulgular görülür(58,59). BE’de görülen deri bulgularının biotine bağımlı karboksilazların (özellikle ACC) aktivitesindeki azalmaya sekonder bozulan yağ asit metabolizması sonucu olduğu, immün yetersizlik sonucu gelişen kandida enfeksiyonlarının da bu duruma katkısının olduğu ileri sürülmektedir(60,61). Biotinden fakir beslenen farelerin derisinin yağ asidi içeriğinde, normal beslenenlere göre %30 oranında azalma saptanmıştır(62).

İnsan beyinde ve serebrospinal sıvıda biotinidaz aktivitesi çok düşük bulunmuştur. Beyin biotin siklusu, kan beyin bariyerini geçen biotin miktarına bağımlıdır. BE’de gelişen biotin eksikliğinin, beyinde piruvat karboksilaz aktivitesini azaltarak laktat birikimine yol açtığı ve laktik asidoza neden olduğu bildirilmiştir. Ortaya çıkan laktik asidozun da nörolojik

semptomlara yolactığı kabul edilmektedir. Ketoasidoz ve organik asidüri ise, daha çok uzamış biotin eksikliği sonucu oluşur(63).

GENETİK

Hastalık otozomal resesif geçiş gösterir. Her iki cinste de eşit oranda görülebilmektedir. Birkaç ailede birden fazla olguya rastlanmıştır. BE saptanan olguların %20'sinde akraba evliliği tanımlanmıştır. Kromozomal lokusu 3p25'dir(27,28). Cole ve ark.(26) insan biotinidaz enziminin kodlandığı cDNA'nın klonlanmasını ve dizi analizini tanımlamışlar; enzimin 1629 baz ve 543 amino asitten oluşan tek bir gen tarafından kopyalandığını göstermişlerdir. 1997'de Pomponio ve ark.(64) yaptıkları moleküler çalışmalar sonucunda, semptomatik belirgin BE olgularında en sık görülen mutasyonun G98:d7i3 (biotinidaz geninin ekson B bölümündeki bir delesyon/insersiyonu), ikinci sıklıkta da R538C (538 pozisyonundaki sistin-arginin substitusyonu) mutasyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Yalnız Türkiye'de görülen homozigot R79C mutasyonu taşıyan 2 hasta hayatı tehdit edecek düzeyde ciddi akut metabolik bozukluk yaşamıştır. Bu iki hastada kontrol altına alınamayan konvülziyonların ve orta-ağır mental geriliğin eşlik ettiği göreceli olarak daha ciddi nörolojik hasar saptanmıştır(27,65). Homozigot çerçeve kayması mutasyonu olan G98:d7i3 iki vakada da semptomlar erken başlamıştır. Biri akut metabolik koma ile başvurmuş, ancak bu hastalarda dil ve ince motor hareketlerde hafif gerilik ile seyreden daha hafif kalıcı nörolojik hasar saptanmıştır. Her iki hastada da konvülziyonlar kontrol altına alınmıştır. Bu mutasyon ABD ve Türkiye'de klinik tanısı konan vakalarda siktir(27) ve sinyal peptit dizisinde çerçeve kaymasına neden olmaktadır. Oluşan protein, erken sonlandırma kodonu nedeni ile kısalmıştır(66,67). Heterozigot 3'splice site ve V457M mutasyonu taşıyan hastanın tanısı klinik bulgular ortaya çıktıktan bir yıl sonra konmuştur.

Bu hastadaki ciddi nöromotor gerilik ve nöbetler biotin tedavisine iyi yanıt vermiştir. Konuşma ve ince motor hareketlerde hafif gerilik kalmıştır. Homozigot Q456H mutasyonu taşıyan hastaya da erken tanı konmuş ve dirençli konvülziyon ile seyreden orta-ağır nörolojik hasar saptanmıştır. Bu ABD yenidoğan tarama popülasyonunda en sık rastlanan mutasyonlardan biri olmasına rağmen, semptomatik çocuklarda saptanmamıştır(66,68). Bu, semptomatik tek hasta idi. Hepsinde biotin tedavisine klinik düzelme görülmesine rağmen kalıcı nörolojik hasar oluşmuştur. En ağır nörolojik hasar homozigot R79C mutasyonu taşıyan hastalarda görülmüştür(65).

BE'nin klinik ekspresyonu ve değişkenliğinin, genotip-fenotip ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için moleküler çalışmaların ilerletilmesine ve yeni mutasyonların saptanmasına ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar 100'den fazla belirgin BE mutasyonu tanımlanmıştır(69-71). Belirgin BE olan semptomatik çocukların mutasyon analizi sonuçları, yenidoğan taraması sırasında BE saptanan vakalarda gözlenen mutasyonlar toplumlar arasında farklılık göstermektedir(27,65). Geç tanıli semptomatik çocuklarda nörolojik bulguların ağırlığı BE için yenidoğan taraması ve erken başlatılan tedavinin önemini artırmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

Klinik belirtilerin ortaya çıkma yaşı ve klinik tablonun değişkenliğini etkileyen çeşitli faktörler vardır(tablo 6). Klinik bulgular oldukça değişkendir (Tablo 7). Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. BE genellikle ilk 3-6 aylar arası dönemde klinik semptom verir(10). Semptomların başlangıç yaşı birkaç haftadan iki yıla kadar değişebilmektedir. Ancak geç tanı konan olgular da bildirilmiştir. Örneğin, literatürde 14 yaşında ani gelişen görme kaybı, progressif optik nöropati ve spastik paraparazi ile başvuran bir olguda BE tanımlanmıştır(72).

Tablo:6 Klinik belirtilerin ortaya çıkma yaşı ve klinik tablonun değişikliğini etkileyen faktörler

Diyetle alınan serbest biotin veya avidin miktarı

Biotinin barsak mukozasından emilebilmesi

Barsak florasının ürettiği biotin miktarının farklı olması

Enzimin Km değeri ile açıklanmaktadır

BE en sık rastlanan semptomlar hipotoni, deri bulguları, organik asidüri ve konvülsiyonlardır. Başlangıçta görülen en sık nörolojik belirti, myoklonik konvülsiyonlar ve hipotonidir(58,73,74). Olgular ayrıca; ataksi, gelişme geriliği, hiperventilasyon, stridor apne gibi solunum sorunları, seboreik dermatit, atopik dermatit, tam veya parsiyel alopesi gibi dermatolojik belirtiler(58,75,76), konjunktivit, optik atrofi gibi göz bulgularıyla da karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 8).

Tablo: 8 Biotinidaz eksikliği semptomlarının görülme sıklığı

SEMPTOMLAR	Görülme oranı (%)
Alopesi, gelişme geriliği, Hipotoni, ketolaktik asidoz, organik asidüri, konvülsiyon, deri lezyonları	> 50
Ataksi, konjunktivit, işitme kaybı, letarji, hiperamonyemi, solunum sorunları, görme kaybı, optik atrofi	25-50
Koma, beslenme sorunları, fungal enfeksiyonlar	10-25
Hepatomegali, konuşma sorunları, splenomegali	< 10

Birçok hastada dermatolojik ve nörolojik belirtiler birlikte görülmektedir. Yaklaşık %70 hastada başlangıçta hipotoni, alopesi ya da konvülsiyon mevcuttur. Hastaların %50'sinde ataksi, gelişme geriliği, konjunktivit, optik atrofi vardır. İşitme kaybı genellikle

sensorinöral tipte olup %40 hastada tespit edilmiştir(77). BE olguları tipik olarak üçüncü aydan sonra hipotoni, konvülsiyon, gelişme geriliği, deri bulguları ve alopesi ile kendini gösterir. Bazen yaşamı tehdit eden metabolik asidoz atağı ile birlikte hiperamonyeminin de eşlik ettiği metabolik ensefalopati görülür(78). Geçirilen metabolik ataklar olguların psikososyal motor gelişimini belirgin biçimde olumsuz etkiler. BE olguları tedavi edilmezlerse, sıklıkla bu ataklar sonucu hasta kaybedilir (12).

Hipotoni, BE'de başlangıçta ortaya çıkan en önemli semptomlardan biridir(79). Erken dönemde şiddetli nörolojik bulgularla BE saptanan hastalarda MR ve BBT'de çeşitli değişiklikler gösterilmiştir(55-57). Bu hastalara 10 mg oral biotin tedavisi verildiğinde birkaç hafta içinde tüm semptomların kaybolduğu görülmüştür. Bu bulgular BE'nde erken tanı ve yeterli oral biotin tedavisinin santaral sinir sisteminde irreversibl hasarı ve metabolik asidoz nedeniyle erken ölümleri önlediğini göstermiştir(55).

Konvülsiyon, erken çıkan bulgulardan biridir. Daha çok myoklonik tiptedir (15,73). Beyindeki laktat birikiminin lokalize bir laktik asidoz tablosu oluşturarak nörolojik semptomların ortaya çıkmasına neden olduğu kabul edilmektedir(63). Bu nedenle 1 yaşından küçük kontrol edilemeyen konvülsiyon geçiren bebeklerde ve açıklanamayan konvülsiyon geçiren çocuklarda ayırıcı tanıda BE'liği düşünülmelidir(80-82). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada; infantil spazm nedeni ile izlenen iki olguda BE tanısı konulmuş, bu olgularda inatçı konvülsiyonlar biotin tedavisi ile tamamen kaybolmuştur (73).

BE, Leigh sendromunu taklit eden bulgularla karşımıza çıkabilir. Örneğin, 6 aya kadar gelişimi normal olan bir olguda; hipotoni, letarji, laktik asidemi saptanarak BE tanısı konulmuş, biotin tedavisi ile başlangıçta saptanan nörolojik bulgular ve BBT'nde kortikal atrofi 8 ay sonra tamamen normale dönmüştür. Olgunun deri bulgusunun olmaması dikkati çekmiştir. Laktik asidemi ve nörolojik disfonksiyonu olan olgularda, belirgin deri bulguları

olmasa bile BE'nin, Leigh sendromu ayırıcı tanısında yer almasının gerekliliği vurgulanmıştır (83,84).

BE, piridoksine cevaplı konvülziyon gibi infantil konvülziyonların tedavi edilebilir bir kısmını oluşturur. Özellikle nedeni saptanamayan konvülziyonlarda BE ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Ataksi, biotinidaz eksikliği olgularında genellikle akut intermittant serebellar şekildedir. Literatürde akut intermitant ataksi, mukokutenöz kandidiazis, konvulsiyon, nörosensoriyal işitme kaybı ve tekrarlayan infeksiyonlar gibi benzer bulgularla başvuran olgular bildirilmiştir. BE'liği tespit edilen bu hastalara başlanan biotin tedavisi ile bulgularin gerilediği saptanmıştır(85). Bu nedenle ani gelişen ilerleyiçi ataksi ve nörosensorial işitme kaybının olduğu vakalarda BE akla gelmelidir. Akut intermitten serebellar ataksinin görüldüğu diğer metabolik hastalıklar; Hartnup hastalığı, dallı-zincirli ketonüri, pürivat dekarboksilaz eksikliği, akrodermatitis enteropatika, ornitin transkarbamilaz eksikliği ve izovalerik asidemidir. Erken çocukluk döneminde intermitten ataksi ile başvuran olgular BE dahil diğer metabolik hastalıklar açasından araştırılmalıdır.

Alopesi veya Deri Bulguları'nın BE'liği ile birlikteliği uzun yıllardan beri bilinmektedir. BE olgularının %70'inde alopesi saptanır ve hastalığın önemli bulgularından biridir(12). Daha çok parsiyel, bazen de total alopesi şeklinindedir. Kaşlarda ve kirpiklerde de dökölme görülebilir(11,59).

İlk kez 1939'da Gyorgy (86), 7000 fare üzerinde yaptığı çalışmada, yumurta beyazı ile beslenen farelerde intertrigo ve seboreik dermatit şeklinde lezyonlar oluştuğunu, farelerin normal beslenmesi ile lezyonların ortadan kalktığını saptamıştır. 1957'de Nisenson (87) seboreik dermatit ve Leiner sendromlu birçok olgunun biotin tedavisi sonrası tamamen

düzelmesini bildirmiştir. BE’de deri, genellikle kuru ve soyulmaya eğilimlidir. BE’de; dermatolojik bulguların, yağ asidi sentezinde bozulma ve immünolojik disfonksiyon sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. BE saptanan olgularda muhtemelen immünolojik olarak T hücre fonksiyonlarındaki bozukluk sonucu antimikotik tedaviye dirençli kandida enfeksiyonları görülmektedir (88).

Seboreik dermatit, biotinidaz enzim aktivitesi normalin %15-30 oranında olan vakalarda saptanmış olup, biotin tedavisi ile deri bulgularının düzeldiği bildirilmiştir(89). Bazı doğumsal metabolik hastalıklarda atopik dermatit, seboreik dermatit, periorifisial dermatit, diaper dermatit v.b. gibi değişik şekillerde deri bulguları görülebilir (tablo 9)(90).

Tablo: 9 Deri bulguları gösteren doğumsal metabolik hastalıklar

Hastalık	Deri Bulgusu
Fenilketonüri	Hipopigmentasyon, atopik dermatit, fokal skleroderma
Tirozinemi Tip II	Fokal eroziv palmar ve plantar keratoderma
Homosistinüri	Seyrek saç, atrofik skarlar, telenjektazi
Hidrosikinürenüri	Fotosensitivite
Alkaptonüri	Deride progresif pigmentasyon artışı
Üre siklus bozukluğu	Trichorrhexis nodoza
Prolidaz eksikliği	Deri frajilitesi, kronik dermatit
Biotinidaz eksikliği	Alopesi, periorifisial dermatit, atopik dermatit, psöriazis

Yapılan çalışmalarda kısmi enzim eksikliği olan olguların deri bulguları açısından risk altında olduğu gösterilmiştir(91). Seboreik dermatitli olan olgularda patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamakla beraber, atopik hastalarda özellikle uygulanan sıkı yumurtasız

diyet tedavisinin başarılı sonuç vermesinin biotin alımı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Yumurta akında, biotinün barsaktan absorpsiyonunu engelleyen avidin mevcuttur. Ortamda avidin olmadığına, diyetle alınan biotin daha iyi absorbe edilmektedir. Bu bulgular diğer tedavilere dirençli atopik dermatit olgularında biotin tedavisinin denenmesi gerektiğini göstermektedir(42).

Marklova ve ark. (92) değişik deri lezyonları bulunan çocuk ve erişkinlerde yaptıkları araştırmada bazı psöriazis ve atopik dermatit olgularında, BE tarama testini pozitif bulmuşlar, ancak kantitatif olarak BE gösterememişlerdir.

Göz bulguları, BE olgularının %51'inde saptanmıştır. Konjunktivit başta olmak üzere keratit, optik atrofi, retinada pigment değişiklikleri gibi bulgular görülebilir (93). Literatürde vizyon kaybı ile başvuran ve beraberinde nörosensöriyel işitme kaybı, astım, dermatit ve alopesisi tespit edilen hastanın göz muayenesinde retrobulber optik atrofi saptandığı bildirilmiştir. Verilen tedaviye cevap alınamaması nedeni ile yapılan metabolik testlerde biotinidaz eksikliği saptanmış ve biotin tedavisi ile hızlı bir düzelme gösterdiği bildirilmiştir(94). İnfeksiyonlar sonucu ani gelişen vizyon kaybı ve bilateral optik atrofi de bildirilmiştir. Yapılan testlerde görsel uyarlama potansiyeli ve elektroretinografi bulguları aksonal liflerde kayıp ve ileti kusurunu göstermiştir. BE tanısı konulup biotin tedavisi başladıktan sonra, hastanın daha iyi gördüğü, renk ayırımını daha iyi yapabildiği, VEP'de belirgin düzelme olduğu saptanmıştır. Daha sonraki yaşlarda optik nöropati bulgusu ile ortaya çıkan bu BE olgusu hastalığın fenotipik değişkenliğinin önemli bir kanıtıdır (95).

Nörosensöriyel işitme kaybı, BE olan çocuklarda sık görülen bir bulgudur(96,97). İşitme duyusunun kaybı, belirgin BE olan çocuklarda sık rastlanan bir bulgudur. Nörosensöriyel işitme kaybı, belirgin BE olan semptomatik çocukların yaklaşık %75'inde görülür(98). Bunun da daha sıklıkla yaşamın erken döneminde olduğu düşünülür. Bu

olgularda işitme kaybı, çeşitli şiddette ve genellikle irreversibldir(97). Ancak, yeterli serbest biotin varlığında biositin ve biotinil peptitlerin işitme üzerine zararlı etkilerinin önlenebildiği gösterilmiştir (85,99).

İşitme kaybı, büyük olasılıkla bozulan biotin döngüsü nedeniyle biriken biositin, biotinil peptitler ve organik asitlere bağlıdır. Biotin tedavisi sonrası organik asit metabolizması normale dönmesine karşılık, biositin ve biotinil peptidlerin birikimi devam etmektedir(100). Nörosensoriyel işitme kaybı saptanan olgular, genellikle geç tanı konan olgulardır(101). Örneğin, Wastell ve ark. (102) bildirdikleri bir seride, 10 aylıkken BE tanısı konan bir olguda işitme kaybı saptamalarına karşın, 2.5, 7.5 ve 8 aylıkken tanı konan olgularda işitme kaybı saptamamışlardır. Bir olguda da, 2 yaşında 10 mg/gün biotin tedavisi başlanmış, semptomlar kaybolunca doz 1 mg/gün'e düşürülmüş, ateşli bir hastalık sırasında hafif ataksi ortaya çıkınca, biotin dozu tekrar arttırılmış, aynı olgunun 3.5 yaşında işitme testi normal bulunurken, 4 yaş 3 aylık olduğunda uygulanan işitme testinde ise nörosensoriyel işitme kaybı saptanmıştır. Bu nedenlerle BE olguları işitme kaybı açısından en erken dönemde değerlendirilerek izlenmeli ve doz değişimleri dikkatli yapılmalıdır (102,103). Brumwell ve ark. (96) bir fare modeli kullanarak biotinün işitsel hücreler, koklea'daki ganglion hücreleri ve koklear nükleus'daki nöronlarda hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yapısal değişimin düzenlenmesinde yeri olduğunu gösterdiler.

Solunum sistemi bulguları, BE'de atipik bir bulgu olarak görülebilmektedir. BE olgularında hiperventilasyon atağı, laringeal stridor bildirilmektedir(104). Ülkemizde de laringeal stridorla başvuran iki olguda BE bildirilmiştir (58,76,105). En belirgin semptomu, laringeal stridor olan bir çocukta BE gösterilmiştir. Bu, nadir hastalığın zor tanınır bir semptomu olmakla birlikte tanı konduğunda tedavisi mümkündür. Bu durum klinik olarak

şüphelenmedikçe kolaylıkla gözden kaçabilir ve gereksiz trakeotomi açılmasına neden olabilir(76). Laktik asit metabolizma bozukluklarından biri olan pirüvat dehidrojenaz eksikliğinde de laringeal stridor görülmektedir. Bozulan pirüvat metabolizmasının beyin sapı nükleuslarını etkileyerek stridora yol açtığı ileri sürülmektedir(106). Hoffman ve ark.(105) sonradan gelişen şiddetli ataksi ve laktik asidoz ile kendini gösteren laringeal sitridor olan, 15 aylık erkek çocuğunda tam BE tespit etmişlerdir. Beyin MRI'da T2'de hiperintens alanlar görülmüş, 6 aylık biotin tedavisi sonucu, bulguları tamamen düzelmiş olduğu görülmüştür. Laringeal stridor gösteren olgular, laktik asidoz ve BE açısından incelenmelidir.

İmmünolojik bozukluklar, BE saptanan birkaç olguda bildirilmiştir. Kandida dermatiti ile başvuran üç kardeşe multipl karboksilaz eksikliği tanısı konularak, ikisi immünolojik olarak değerlendirilmiş ve gecikmiş aşırı duyarlılık olmadığı, deri testi ve kandidaya karşı in vitro lenfosit cevabı değerlendirilerek gösterilmiştir(52). Bu çocuklardan birinde Ig A eksikliği ve pnömokok aşılmasına cevapsızlık saptanmıştır. Bir başka olguda da immünglobulinler ve B lenfosit sayısı normal olmasına rağmen, T lenfosit sayısı %50 oranında azalmış, lökositlerin kandidayı öldürme aktivitesi düşük, nötrofillerin de myeloperoksidaz aktivitesi eksik saptanmıştır(23). Biotin tedavisi sonrası bu olguların immünolojik fonksiyonları düzelmiştir. Bir başka olguda da kombine immün yetersizlik tanısı konularak kemik iliği transplantasyonu yapılmış, immünolojik fonksiyonlar, ancak biotin tedavisi sonrası düzelmiştir. Bu nedenle kombine immün yetersizlik düşünülen olguların BE açısından değerlendirilmesi gereklidir(107).

Literatürde; ani beşik ölümlerinin sebeplerinden birinin de BE olduğu ileri sürülmüştür (108). Ayrıca, BE olgularında; beslenme sorunları, kusma-ishal, konuşma sorunları, hepatosplenomegali, sık tekrarlayan enfeksiyonlar gibi semptomlar nadir de olsa

görülebilmektedir (12). Literatürde, Coffin-Siris sendromu ve kısmi BE'nin birlikte olduğu bir olguda bildirilmiştir (109).

Psikososyal motor gerilik BE olgularının çoğunda görülen bir bulgudur. Özellikle metabolik atak geçiren olgularda daha belirgindir. Biotinin özellikle myelin olmak üzere beyinde oligodentrisitlerin gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir(110). Bir çalışmada yenidoğan taraması ile tanısı konmuş belirgin BE olan semptom öncesi tedavisi başlanan hastalarla, ilk klinik semptom sonrası belirgin BE tanısı alan ve sonra tedavisi başlanan hastalar karşılaştırılmış. 6 ay ile 20 yaş arasında değişen 37 belirgin BE'de gelişimsel farklar, sosyal ve davranışsal adaptasyon ve kalıcı bozukluk belirtileri incelenmiştir. 11 semptomatik çocuğun tümünde enzim aktivitesi %1'in altında olup 2 hastada işitsel bozukluk, 2 hastada görme bozukluğu ve 2 hastada her iki bozukluk birden saptanmıştır. Semptomatik çocukların tümünde motor gelişim ve konuşmada gecikme tesbit edilmiştir. Yenidoğan taraması ile tesbit edilmiş belirgin BE olan tedavi başlanan hastaların hiçbirinde duysal ve görsel bozukluk saptanmamıştır. Konuşma ve motor gelişimleri sağlıklı yaşitlarıyla uyumlu bulunmuştur(8).

LABORATUAR BULGULARI

Olguların yarısında metabolik asidoz saptanmıştır. Anyon açığı ve kan laktat düzeyinde artış, hafif amonyak yüksekliği bir çok olguda gösterilmiştir. Nörolojik semptomların nedeni olarak ileri sürülen beyin omurilik sıvısı (BOS) laktat düzeyi artışının daha sık rastlandığı bildirilmiştir(86,111). BE hastalarının yarısında rastlanan organik asidüri enzimin klinik değişkenliği ile açıklanmaktadır. Klinik belirtilerin çoğunun bulunduğu olgularda bile organik asidüriye rastlanmayabilir. β -hidroksiizovalerat, laktat, β -metilkrotonilglisin, β -hidroksipropionat ve metilsitrat idrarda atılan en önemli metabolitlerdir. Serum biotin düzeyinin, BE olgularında düşük, HSE'li olgularda normal bulunması ayırıcı tanıda önemlidir. BE'de holokarboksilaz sentetaz enzimi normaldir (50).

BE tanısı konan olguların BBT ve MR incelemelerinde; kortikal atrofi, serebral ödem, parietal bölgede kist, hipotalamus ve 3. ventriküle komşu bölgelerde hipodens alanlar, bazal ganglion kalsifikasyonu gibi bulgular saptanmıştır(54-57).

Yenidoğan taraması (selektif olmayan)

Taramada semikantitatif bir yöntem olan kolorimetrik test kullanılmaktadır. Bu, sentetik substrat N-biotin-para-aminobenzoattan, para-amino benzoat açığa çıkması esasına dayanan bir testtir. Test için kan örneği alınmasında, standart filtre kağıtları(Guthrie kartı) kullanılır. Kan alınırken yabancı maddelere ve birbirlerine temas etmemesine dikkat edilir. Bebeklerin topuklarından alınan kan örneklerinden 3-5 mm'lik diskler çıkarılarak test tüplerine konular ve fosfat tampon içinde hazırlanan biotinil PABA(p-aminobenzoik asit) ile bir gece 37°C'de inkübe edilir. Ertesi sabah, 4 ayrı ayraç üçer dakika ara ile sırası ile triklorasetik asit, sodyum nitrat, amonyum sulfomat ve N-1-naftilendiamin ilave edilip renk değişikliği olup olmadığı araştırılır(112-115).

Test bebeğin beslenmesi ile ilişkili olmadığından doğumdan sonra herhangi bir zamanda yapılabilir. Ne kadar erken alınmış olursa olsun, ilk örnekten sonuç alınabilir. Ancak; bebeğin kan veya plazma infüzyonu almadığından emin olunmalıdır. Alınan örneğin tarama merkezine ulaşması gecikmiş veya bir ısı kaynağına temas etmiş ise biotinidaz aktivitesi düşük bulunabilir. Sulfanomidlerin kullanılması, prematür ve SGA doğum, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, yalancı pozitif sonuç alınmasına neden olabilir(116,117).

Oda ısısı veya daha yüksek ısıda 180 günden daha uzun süre tutulan örneklerde aktivitenin kaybolduğu gösterilmiştir. Örnek alındıktan sonraki 1., 30. ve 60. günde yapılan incelemelerde aktivite stabil kalmaktadır. -70°C de tutulan örneklerde aktivitesi üç yıl stabil kalırken, -20°C de tutulan örneklerde aktivite azalmakta ve yanlış olarak kısmi eksiklik tanısı konulabilmektedir(118).

Tarama testi sonucu BE saptanan bebeklerde; bu tanı kolorimetrik yöntemle yapılacak kantitatif ölçümle doğrulanmalıdır. Aktivite kontrol değerleri %10'un altında ise belirgin, %10-30'u arasında ise kısmi BE var demektir(5).

BE tanısı, serum lenfosit veya fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile de yapılabilmektedir(119). Son yıllarda geliştirilen ultramicroassay yöntemi ile Guthrie kartında enzim tayini yapılabilmektedir(120).

PRENATAL TANI

Heterozigot annelerde; biotinidaz aktivitesi, yaklaşık normalin yarısı olmasına karşılık, BE olan yenidoğanların asemptomatik olması, bu annelerin yenidoğanın gelişimi için yeterli serbest biotini sağlayabildiğini göstermektedir (12). Amnion hücre kültürü ve koryon villüs hücrelerinde, biotinidaz enzim düzeyi ölçümü ve mutasyon araştırması

prenatal tanıya imkan sağlar(12,121). Pratikte uygulama alanı sınırlıdır. Bununla birlikte, erken teşhis edildiğinde başarı ile tedavi edilen bir hastalık olduğundan ve heterozigot annelerin bile fetüse yeterli biotin sağladığı düşünülürse, muhtemelen böyle bir tedaviye gereksinim yoktur.

TEDAVİ

BE saptanan tüm olgular, farmakolojik dozda (5-30 mg/gün) biotin tedavisine yanıt vermişlerdir(118). Tedavide, biotinün serbest formu kullanılmaktadır. Örneğin, büyük miktarda serbest olmayan biotin içeren maya özü ile tedavi edilen bir olguda yeterli iyileşme saptanamamıştır(12).

Deri bulguları, tedaviye hızlı yanıt verir. Konvülsiyon ve ataksi gibi nörolojik semptomlar genellikle düzelmektedir. Buna karşın, işitme kaybı ve optik atrofi gibi semptomların tedaviye daha az yanıt verdiği bildirilmektedir (12,14,85,93-95).

Biotinin, insanlarda yüksek doza bağlı toksisitesi saptanamamıştır. Değişik hastalıklar nedeniyle, 200'ün üstünde süt çocuğuna altı ayın üzerinde 10 gm/gün biotin oral veya intramusküler yoldan verilmiş ve herhangi bir toksik etki bildirilmemiştir (12). Büyüme ve gelişmeyi ters etkileyebileceği ileri sürülmüş, ancak bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmada, yenidoğanlarda kullanılan biotin dozunun 50-100 katı gebe farelere verildiğinde, fetüsün veya plasentanın rezorpsiyonu ile karşılaşılmıştır (12). Gebe farelere, yüksek doz biotin verilerek yapılan başka bir çalışmada ise; serum ve placentada biotinidaz aktivitesinde kontrol grubuna göre belirgin yükseklik saptanmasına karşın, yüksek doz biotinün embriyo gelişimi ve gebelik üzerine toksik etkisi görülmemiştir (122).

AYIRICI TANI

BE'de görülen; kusma, hipotoni, konvülziyon ve diğer semptomlar genellikle; sepsis, gastrointestinal obstrüksiyon, kardiyak ve respiratuar bozukluklarda da görülebilen bulgulardır. Bu tablolar, öncelikle ayırıcı tanıya girmelidir. Metabolik ketoasidoz ve hiperamonyemi gibi metabolik hastalığı destekleyen ek bulguların varlığı araştırılmalıdır. BE'de zamanında tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. BE'de görülen diğer bulgular; deri lezyonları ve alopesi, çinko eksikliği veya esansiyel yağ asidi eksikliği durumlarında da olabilir. İmmünolojik disfonksiyona bağlı olarak sık viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlara rastlanır. Ayrıca, BE olgularında metabolik asidozun yanı sıra anyon açığında artış, idrar ve serum laktat düzeyinde yükselme ve kan amino asit analizinde diğer organik asidemilerde de olabilen hiperglisemi saptanabilir. Organik asideminin tipinin belirlenmesinde ve de BE'ni diğer izole karboksilaz eksikliklerinden ayırt edebilmek için, idrardaki anormal organik asitlerin saptanması yardımcıdır. HSE ve BE'nde, idrarda görülen en önemli metabolit, β -hidroksiizovalerat'dır. Ancak bu metabolit, aynı zamanda izole β -MCC ve biotin eksikliğinde de görülebilir. Biotin eksikliği, diyetle çığ yumurta tüketimi ve gıdaların biotin içeriği değerlendirilerek ekarte edilebilir.

HSE ve BE'nde olguların semptomları birbirine benzerdir (Tablo 10). Ancak HSE'nde semptomlar genellikle üç aydan önce ortaya çıkarken, BE'nde ilk üç aydan sonra ortaya çıkar. Biyokimyasal olarak da, düşük konsantrasyonda biotin içeren ortamda çoğaltılan fibroblastlarda karboksilaz aktivitesi; HSE'nde düşük bulunurken (Tablo 11), BE'nde normal bulunması ayırıcı tanıda önemlidir. Serum biotin konsantrasyonu BE'nde düşük bulunurken, HSE'nde normal bulunur(11,14)

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada; Yozgat, Tokat, Malatya, Erzincan ve Sivas bölgesinde, Şubat 2005 ile Şubat 2006 tarihleri arasında doğan 34.378 infanttan alınan kanla Cumhuriyet Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Metabolizma Laboratuvar'ında BE semikantitatif kolorometrik yöntem ile tarandı. Yerel Etik Kurul Kararı, 2006-6/3 karar no'su ile tez çalışması kabul edilmiştir.

BIOTİNİDAZ ENZİMİ YENİDOĞAN TARAMASI

Yenidoğan Fenilketonüri taraması için kullanılan, özel filtre kağıdı olan Guthrie kartına alınmış kapiller kan örnekleri kullanıldı. Kuru ve birbirine temas etmeyecek şekilde -70°C 'de muhafaza edildi. Kan emdirilmiş numunelerden 5 mm'lik diskler çıkarıldı. Fosfat tampon içinde hazırlanan biotinil PABA ile 15 saat 37°C 'de bekletildi. Dört ayrı ayıraç üçer dakika ara ile ve sırası ile triklorasetik asit, sodyum nitrat, amonyum sulfomat ve N-1-naftilendiamin ilave edilip yeterince karışması sağlandı. Diskler 10 dakika sonra gözden geçirildi. Eflatun renk oluşumu; normal BE aktivitesini gösterdi. Renk oluşmaması; belirgin enzim eksikliğini, açık yada soluk renkli olması; kısmi enzim eksikliği için şüpheli kabul edildi. Daha önce BE olduğu tespit edilen bir vakadan, alınan kan ve serum örneğinden test çalışılarak pozitif sonuç görüldü. Pozitif ya da şüpheli kabul edilen diskler yeni bir kan örneğinde tekrar kolorometrik yöntem ile çalışıldı. Test sonucunun aynı çıkması halinde hastanın çağrılarak kantitatif yöntemle serum biotinidaz aktivitesi ölçülmesi planlandı.

KANTİTATİF YÖNTEM

Açlık serumu alınarak, 37°C 'de 15 dakika bekletilir. 0.1 ml serum, pH'sı 6.0 olan 200 μmol potasyum fosfat tamponu, 20 μmol EDTA, 0.5mg serum albumin, 0.3 μmol N-

biotinil p-aminobenzoat içeren 1.9cc karışıma eklenerek enzim çalışması başlatıldı. Toplam 2cc olan karışım 30 dakika 37°C'de inkübe edildikten sonra 0.2 ml %30'luk triklorasetik asit ilave edilerek 10 dakika 2000 devirde santrifüj edildi. 1.5cc alınarak içine 0.5cc su eklendi. Oda ısısında 3 dakika aralarla sırası ile 0.2'şer ml % 0.1'lik sodyum nitrit, % 0.5'lik amonyum sulfamat, % 0.1'lik N-1-naftil etilendiamin hidroklorid eklendi. Karışım 10 dakika kadar bekledikten sonra 546 nm'de absorbans ölçerek biotinidaz aktivitesi(BA) ölçüldü. BA 1 ml serumdan 1 dakikada serbestleşen p-aminobenzoat miktarı ile ifade edildi (123) .

Sonuçların değerlendirilmesi; Wolf ve ark.(12)'ları tarafından normal 521 çocuktan ve erişkinden alınan örnekler sonucu 3.5-12.0 (ortalama 7.1) nm/dk/ml aralığında değerlendirildi(124). Hastamızda BA % 17.6 olarak belirlendi. Değer %10-30 aralığında olduğu için kısmi BE kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada; Yozgat, Tokat, Malatya, Erzincan ve Sivas bölgesinde, Şubat 2005 ile Şubat 2006 tarihleri arasında doğan 34.378 infanttan alınan kanlarla, Cumhuriyet Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Metabolizma Laboratuvar'ında BE semikantitatif kolorometrik yöntem ile tarandı. Bir pozitif vaka tespit edildi. Hasta açlık serumu alınarak kantitatif yöntemle enzim aktivite düzeyi %17.6 olarak belirlendi. %10-30 aralığındaki bu değer kısmi eksiklik olarak kabul edildi.

Hastanın organik asitleri Hacettepe Üniversitesi Metabolizma Ünitesi Laboratuvarında çalıştırıldı. Eser miktarda tiglilisin olarak geldi.

Hastamızın İdrar kan amino asitleri(İKAA), Laktik asit(LA) ve Piruvik asit(PA) değerleri Cumhuriyet Üniversitesi Metabolizma Ünitesi Laboratuvarında çalışıldı. Normal olarak bulundu.

Çekilen MR, BBT ve EEG normal olarak değerlendirildi.

Hastamız yenidoğan döneminde tespit edilmesine ve ısrarla çağrılmasına rağmen geç gelmiş olması, tedavisi geçikmiş kısmi BE olan vakalarda oluşabilecek hipotonisi, 16 aylık olmasına rağmen yürüyememesi gibi bulguların oluşmasına neden olmuştur.

TARTIŞMA

Biotin, aminoasit katabolizması, yağ asit sentezi ve glukoneogenezis için önemli olan propionil CoA karboksilaz, 3-metil krotonil CoA karboksilaz, asetil CoA karboksilaz ve piruvat karboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür. Serbest biotin bu enzimlerin apoproteinlerine bağlanarak aktif hale geçmelerini sağlar. Diyetle alınan biotin proteinlere bağlı şekildedir. Biotinidaz enzimi biotini serbest hale getirir. Biotinidaz enzim aktivitesindeki bir yetersizlik biotin yetersizliğine yol açar ve 4 karboksilaz enziminin fonksiyonlarında yetersizlik olur. Enzim eksikliğinin şiddetine göre metabolik asidoz, ketozis gelişebilir, vucut sıvılarında laktik asit, propiyonik asit, 3-metil krotonik asit ve glisin bileşiği, 3-hidroksiizovalerik asit birikebilir.

Biotinidaz sentezinden sorumlu gen 3p25 bölgesinde lokalize olup, ağır biotinidaz eksikliği olan 100 kadar mutasyon tanımlanmıştır. Enzim aktivitesine göre eksiklik ağır ve kısmi olmak üzere ikiye ayrılır. Ağır tip eksiklikte aktivite %10'dan daha azdır. Kısmi eksiklikte ise %10-30 arası bir aktivite vardır(124).

Ağır BE'nde semptomlar enzim eksikliğinin derecesine göre erken veya geç dönemde çıkmaktadır. Biotinidaz aktivitesi sıfır veya %1'in altında olanlarda semptomların gelişme riski çok fazladır (8,125,126). Enzim aktiviteleri %1-10 arası olanlarda da semptom gelişme riski fazladır. Enzim aktiviteleri %1'in altında olanlarda klinik bulgular yaşamın ilk haftasından itibaren görülür(125,126). Hastalarda beslenme güçlüğü, huzursuzluk, takipne apne gibi solunum sistemi bulguları, konvulsiyon, infantil spazm gibi nörolojik bulgular, eritematöz döküntü, seboreik dermatit, kısmi veya total

alopesi gibi deri bulguları görülür. Ağır enzim eksikliğinde koma gelişerek ölüme neden olabilir. Bebeklik dönemini geçirmiş daha büyük hastalarda ataksi, nörolojik gelişim gecikmesi, sensorinöral işitme kaybı ve optik atrofi gelişebilir (127).

Semptomatik olan hastaların hemen hemen yarısında, en az bir allelde G98:d713 (7 baz delesyonu / 3 baz insersiyonu) mutasyonu belirlenmiştir. R538C nokta mutasyonu da ikinci sıklıkta tesbit edilen bozukluktur. Yenidoğan taramasında da en sık karşılaşılan mutasyonlar Q456H missens mutasyonu ile A171 T.D444H çift mutasyonudur (69,128). D444H mutasyonu ağır BE mutasyonu değildir. Homozigot D444H mutasyonunda enzim %50 kadar vardır. Bu durum heterozigot ağır eksiklik mutasyonuna benzer. Bir allelde ağır eksiklik mutasyonu taşıyan diğer allelde D444H mutasyonu taşıyanlarda enzim aktivitesi %20-25 olup kısmi biotinidaz eksikliği gelişir (129). Son yıllarda yeni mutasyonlar saptanmıştır(71).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada semptomatik vakalarda G98:d713, yenidoğan tarama grubunda ise T532M mutasyonu, kısmi eksiklikte ise A171 T ve D444H mutasyonu tespit edilmiştir(129). Çalışmamızda olanakların yetersizliği nedeniyle mutasyon analizi yapılamamıştır. Ancak yapılmış olsaydı kısmi eksiklikte en sık görülen D444H mutasyonu saptanabilirdi.

BE'nin sıklığı dünyada yaklaşık olarak 1:60.000 olarak bildirilmektedir. Ancak ülkemizde akraba evliliklerinin sık olmasından dolayı 1:11.763 olarak belirlenmiştir (7). Çalışmamızda 34.378 yenidoğandan 1 vakada enzim aktivitesi %17.6 bulunduğu kısmi eksiklik olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma bölgedeki BE sıklığının değerlendirmesi açısından yapılmış en kapsamlı çalışmadır. Tespit edilen 1:34.378 kısmi eksiklik sıklığı İstanbul ili yenidoğan tarama programı içinde tespit edilen sıklıkla (1:33.307) benzerlik göstermektedir(7,33). Taramanın genişletilmesi halinde akraba evliliğinin yüksek olduğu

(%26) Orta Anadolu Bölgesi'ndeki(1) gerçek oran saptanabilir. Hastamızın anne babasının kardeş çocukları olması bu bakımdan anlamlıdır.

Kısmi eksiklik olarak kabul edilen hastamızın bu enzim düzeyinde semptom gelişmesi beklenmemektedir. Kısmi eksiklikte klinik bulgular hastalık, ateş, açlık gibi metabolik sitreslerle ortaya çıkabilmektedir ve genellikle klinik durum iyi olduğundan tedaviden kaçınılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda biotinle tedavi edilmeyen çocuklarda daha sonra hipotoni, saç kaybı, deri döküntüleri geliştiği, idrarda laktat atılımının arttığı, gönüllü erişkinlerde kısmi eksiklik olan 1 kişide hafif nörolojik semptomlar görüldüğü biotinle tedavi sonucu düzeldiği bildirilmiştir (130). Bir çalışmada ise 4 yaşında kısmi eksiklik tespit edilmiş otistik bir çocukta, bu aşamada biotinle tedavinin herhangi bir yararı olmadığı gösterilmiştir. Yenidoğan taraması ile kısmi eksiklik tespit edilmiş, tedaviye alınmış sağlıklı bir kardeşi olan bu otistik çocukta, bu durum düşük biotinidaz aktivitesinin beyinde ve BOS'da düşük biotin düzeyine yol açtığı, bununda stereotip otistik karakter gibi ciddi nörolojik problemlere sebep olduğu şeklinde açıklanmıştır(131).

Yenidoğan taramasında saptadığımız hasta defalarca aranıp, çağrılmasına rağmen 16 aylıkken gelmiştir. Hipotonisitesi, hiporefleksi saptanan ve yürüyemiyen hastanın EEG ve BBT'si normal bulunmuştur. Hastamızdaki bu nörolojik bulgular literatüre uymakta olup kısmi eksiklikte de biotin tedavisinin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir (130).

Hastalarda biotin tedavisi erken dönemde başlandığında tüm semptomlar kaybolmakta herhangi bir sekel gelişmemektedir. Ancak kalıcı zedelenme oluşmuşsa geri dönüşüm olmamaktadır (126,131). Hastaların erken tanınıp tedaviye alınmaları sekellerin önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde yenidoğan döneminde tarama testi yapılmaktadır. Tedavi oral yolla 10-20 mg olarak ömür boyu verilir. Kısmi

eksikliği olan hastalarda da semptom olmasa bile biotin bilinen bir toksisitesi olmadığından bu hastalara da 1-10 mg biotin önerilmektedir. Bizim de hastamıza 10mg/gün biotin tedavisi başlanmıştır. Ancak hastamız kontrollere gelmemektedir.

Sonuç olarak, BE tanısı kolay, tedavisi ucuz ve etkin olan, tedavi edilmediğinde kalıcı nörolojik hasara, hatta ölüme neden olabilecek bir hastalık olup, erken tanı ve tedavi ile komplikasyonları engellemek mümkündür. Dolayısı ile, ülkemizde yenidoğan tarama programı kapsamında bulunan fenilketonüri ve hipotroidi gibi sıklığı dünya insidansının yaklaşık 8 katına ulaşan BE’nde ileride bu program kapsamına alınması, toplum sağlığına ve ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 34.378 yenidoğan BE yönünden incelendi.
2. Klorometrik yöntemle bir yenidoğan'da BE'liği pozitif bulundu.
3. Hasta açlık serumu alınarak kantitatif yöntemle enzim aktivite düzeyi %17.6 olarak belirlendi. %10-30 aralığındaki bu değer kısmi eksiklik olarak kabul edildi.
4. Yapılan İKAA, LA ve PA testleri normal olarak değerlendirildi.
5. Organik asidüri yönünden tetkikleri yapıldı. Eser miktarda tigliglisin olarak sonuç geldi.
6. Bu sonuçlar ile hastamız kısmi BE olarak kabul edildi.
7. Çalışmamızda olanakların yetersizliği nedeniyle mutasyon analizi yapılamamıştır. Mutasyonlar açısından değerlendirilmesi ve aile taraması planlandı.
8. Hastamıza 10 mg/gün dozunda biotin başlanarak takibe alındı.

KAYNAKLAR

1. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Nüfus ve Sağlık Taraması. 1988, Hacettepe Üniversitesi, Ankara 1999; 21.
2. Özalp I, Coşkun T, Tokol S, et al. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 732-8.
3. Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997;1: 1-95.
4. Kaye CI; Committee on Genetics; Accurso F, La Franchi S, Lane PA, et al. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118: 1304-12.
5. Wolf B. Biotinidase: Its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 441-5.
6. Baumgartner R. Biotin-Responsive multiple carboxylase deficiency. In: Scriver C, et al. *Inborn metabolic disease*. Copyright Law 1990. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1990; 311-20.
7. Baykal T, Huner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998 ; 87: 1102-3.
8. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004 ; 46: 481-4.
9. Rezvani I and Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Behrman RE, Kleigman R, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics* 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2004; 409-18.
10. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver C, William S, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill Professional, 2001; 3953-62.
11. Nyhan WL. Multiple carboxylase deficiency. *Int J Biochem* 1988; 20: 363-70.
12. Wolf B. Disorder of biotin metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly WS, Vale D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. 1994; 3151-77.

13. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 903-12.
14. Sweetman L, Nyhan WL. Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. *Annu Rev Nutr* 1986; 6: 317-43.
15. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, et al. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 614-7.
16. Thoma RW, Peterson WH. The enzymatic degradation of soluble bound biotin. *J Biol Chem* 1954; 210: 569-79.
17. Sweetman L, Bates SP, Hull D, et al. Propionyl-CoA carboxylase deficiency in a patient with biotin-responsive 3-methylcrotonylglycinuria. *Pediatr Res* 1977; 11: 1144-7.
18. Gompertz D, Draffan Gh, Watts JL. Biotin responsive β -methylcrotonylglycinuria. *The lancet* 1971; 2: 22-3.
19. Wolf B, Hsia E, Sweetman L. Multiple carboxylase deficiency: clinical and biochemical improvement following neonatal biotin treatment. *Pediatrics* 1981; 68: 113-8.
20. Craft DV, Gross NH, Chandramouli N, et al. Purification of biotinidase from human plasma and its activity on biotinyl peptides. *Biochemistry* 1985; 24: 2471-5.
21. Wolf B, Grier RE, Parker WD, et al. Biotinidase deficiency activity in late-onset multiple carboxylase deficiency. *New Eng J Med* 1983; 308: 161.
22. Thoene J, Lemons RM, Borysko KZ, Baker H. Juvenile multiple carboxylase deficiency: evidence of impaired biotin absorption. *Pediatr Res* 1982; 16: 179.
23. Thoene J, Wolf B. Biotinidase deficiency in juvenile multiple carboxylase deficiency. (Letter)*Lancet* 1983; 2: 398.
24. Oizumi J, Hayakawa K. Biotinidase in the porcine cerebrum. *Arch Biochem Biophys* 1990; 278: 381-85.
25. Hart PS, Hymes J, Wolf B. Biochemical and immunological characterization of serum biotinidase in profound biotinidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 126-36.
26. Cole H, Reynolds TR, Lockyer JM. Human serum biotinidase. *J. Biol Chem* 1994; 269: 6566-70.

27. Pomponio RJ, Coskun T, M Demirkol M, et al. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *J Inherit Metab Dis*, 2000; 23 :120-8.
28. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTBD9 causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 2001;18: 375-81.
29. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14 : 923-7.
30. American Academy of Pediatrics. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics*. 1996; 98: 473-501.
31. Laszlo A, Schuler EA, Sallay E, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 693-8.
32. Neto EC, Schulte J, Rubim R et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37: 295-9.
33. Baykal T, Hürler G, Şarbat G, et al. Yenidoğanlarda ve konjenital metabolik hastalık şüphesi olan hastalarda biotinidaz eksikliği taraması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1998; 41: 305-12
34. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherited Metab Dis* 1985; 8: 53-8.
35. Pacheco-Alvarez D, Solorzano-Vargas RS, Del Rio AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002;33: 439– 47.
36. Wolf B, Heard GS, Jefferson LG, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency. In: Carter TP, Willey AM, eds. *Genetic disease: screening and management*. Liss, New York, 1988; 175-82.
37. Stanley JS. Biotin uptake into human peripheral blood mononuclear cells increases early in the cell cycle, increasing carboxylase activities. *J Nutr* 2002; 132: 1854–9.
38. Baur B, Suormala T, Baumgartner ER. Biocytin and biotin uptake into NB2a neuroblastoma and C6 astrocytoma cells. *Brain Res* 2002; 925: 111–21.
39. Thoene J, Baker H, Yoshino M. Biotin responsive carboxylase deficiency associated with subnormal plasma and urinary biotin. *N Engl J Med* 1981; 304: 817-20. National Academy Press; 1998: 374-89.

40. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Biotin. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B-6, Vitamin B-12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998:374-89.
41. Chauhan J, Dakshinamurti K. Role of human serum biotinidase as biotin-binding protein. *Biochem J* 1988; 256: 265-70.
42. Sweetman L, Surh L, Baker H. Clinical and metabolic abnormalities in a boy with dietary deficiency of biotin. *Pediatrics* 1981; 68: 553-8.
43. Mock DM, Baswell DL, Baker H, et al. Biotin deficiency complicating parenteral alimentation: diagnosis, metabolic repercussions and treatment. *J Pediatr* 1985; 106: 762-9.
44. Krause KH, Berlit P, Bonjour JP. Biotin status of epileptics. *Y Acad Sci* 1985; 447: 297-313.
45. Zhang H, Osaka K, Maebashi M, et al. A high biotin improves the impaired glucose tolerance of long-term spontaneously hyperglycemic rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol* 1996; 46: 517-26.
46. Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, et al. Biotin regulation pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin deficient rats. *Endocrinology*. 1999; 140: 4595-600.
47. Hayakawa K, Oizumi J. Human serum biotinidase is a thiol-type enzyme. *J Biochem* 1988; 103: 773-7.
48. Oizumi J, Hayakawa K, Hosoya M. Comparative study on human milk and serum biotinidase. *Biochem* 1989; 71: 1163-9.
49. Hart PS, Hymes J, Wolf B. Isoforms of human serum biotinidase. *Clinica Chimica Acta* 1991; 197: 257-64.
50. Hou JW. Biotin responsive multiple carboxylase deficiency presenting as diabetic ketoacidosis. *Chang Gung Med J*. 2004; 27: 129-33.
51. Roth KS, Yang W, Foremann JW: Holocarboxylase synthetase deficiency: A biotin responsive organic acidemia. *J Pediatr* 1980; 96: 845-9.
52. Cowan MJ, Packman S, Wara DW. Multiple biotin dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. *Lancet* 1979; 2: 115-8.
53. Packman S, Cowan MJ, Globus MS. Prenatal treatment of biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Lancet* 1982; 1: 1435-8.

54. Bousounis DP, Camfield PR, Wolf B. Reversal of brain atrophy with biotin treatment in biotinidase deficiency. *Neuropediatrics* 1993; 24: 214-7.
55. Haagerup A, Andersen JB, Blichfeldt S, et al. Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 832-5.
56. Wiznitzer M, Bangert BA. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 56-8.
57. Grunewald S, Champion MP, Leonard JV and et al. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*. 2004; 35: 211-6.
58. Coskun T, Tokatli A, Ozalp I. Inborn errors of biotin metabolism. Clinical and laboratory features of eight cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 267-78.
59. Nyhan WL. Inborn errors of biotin metabolism. *Arch Dermatol* 1987; 123:1696-8.
60. Mock DM. Skin manifestation of biotin deficiency. *Semin Dermatol* 1991;10: 296-302.
61. Seymons K, De Moor A, De Raeve H, Lambert J. Dermatologic sings of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 231-5.
62. Mock DM, Mock NI, Johnson SB. Effects of biotin deficiency on plasma and tissue fatty acid composition: Evidence for abnormalities in rats. *Pediatr Research* 1988; 24: 396-403.
63. Suchy SF, McVoy JS, Wolf B. Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: Possible explanation. *Neurology* 1985; 35:1510-1.
64. Pomponio RJ, Norrgard KJ, Hymes J and et al. Arg538 to Cys mutation ina CpG dinucleotide of the human biotinidase gene is the second most comman cause of profound biotinidase deficiency in symptomatic children. *Hum Genet* 1997; 99: 506-12.
65. Demir F, Gökçay G. Belirgin biotinidaz eksikliği olan geç tanılı hastalarda klinik ve moleküler değerlendirme. *Çocuk Dergisi* 2005; 5: 51-4.
66. Knight HC, Reynolds TR, Meyers GA, et al. Structure of human biotinidase gene. *Mammal Genome* 1998; 9:327-30.
67. Pomponia RJ, Narasimhan V, Reynolds TR, et al. Deletion/insertion mutation that causes biotinidase deficiency may result from the formation of a quasipalindromic structure. *Hum Mol Genel* 1996; 5:1657-61.

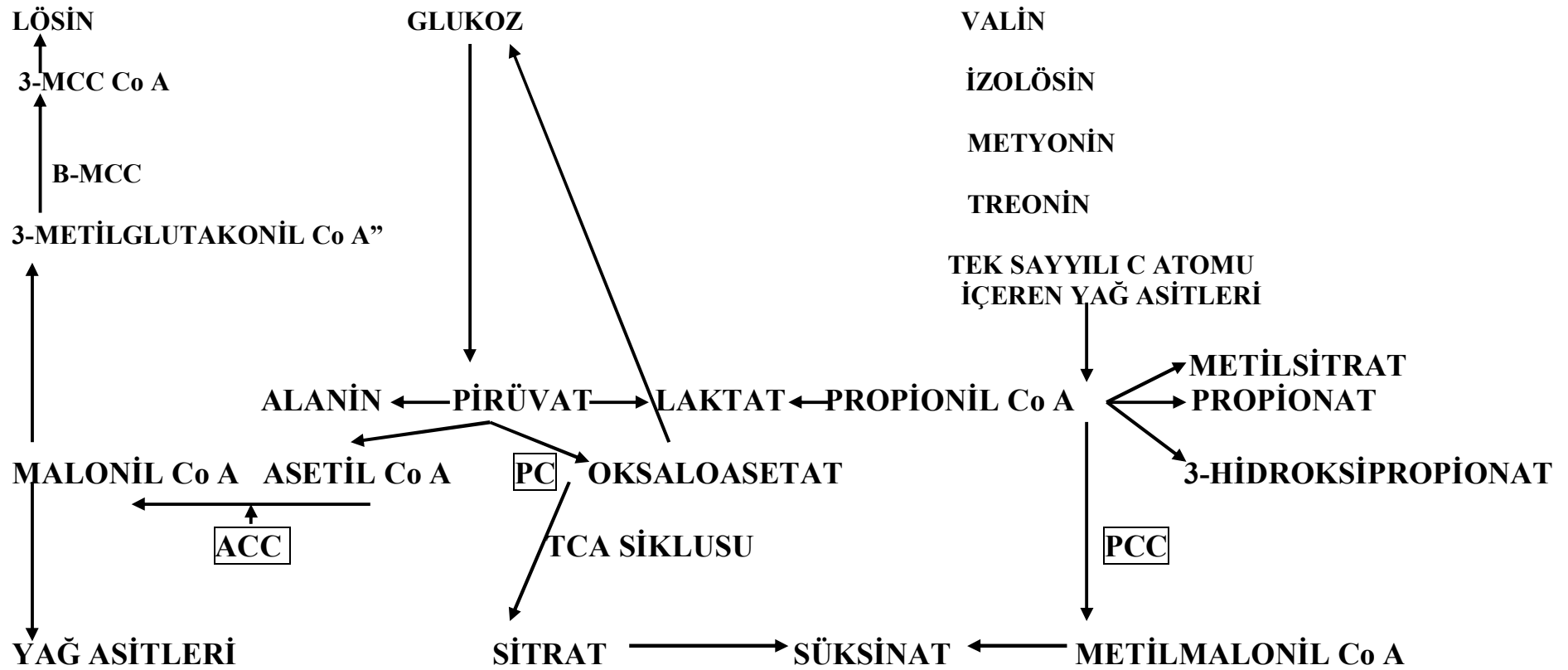
68. Norrgard KJ, Pomponia RJ, Swango KL, et al. Mutation (Q456h) is the most common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Biochem Mol Med* 1997; 61: 22-7.
69. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical and clinical analysis. *Pediatr Res* 1997; 42: 840-8.
70. Wolf B, Jensen K, Huner G, et al. Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 108-11.
71. Wolf B, Jensen KP, Barshop B, et al. Biotinidase deficiency: novel mutation and their biochemical and clinical correlates. *Hum Mutat* 2005; 1-7.
72. Suormala T, Ramaekers VT, Schweitzer S, et al. Biotinidase Km variants defection and detailed biochemical investigations. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 689-700.
73. Kalaycı Ö, Coşkun T, Tokatlı A, et al. İnfantil spasms as the initial symptom of biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1994; 124: 103-4.
74. Tokatlı A, Coşkun T, Özalp I. Biotinidase deficiency with neurological features resembling multiple sclerosis. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 707-8.
75. Serdaroğlu A, Çağıl H, Coşkun T, et al. Deri bulgularının hakim olduğu biotinidaz eksikliği; bir olgu sunumu. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi 4-8 Haziran 1995 Ankara. 219.
76. Ataman M, Sozeri B, Ozalp I. Biotinidase deficiency: a rare cause of laryngeal stridor. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 23: 281-4.
77. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002; 140: 242-6.
78. Levy HL, Cornier AS. Current approaches to genetic metabolic screening in newborns. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 707-11.
79. Collins JE, Nicholson NS, Dalton N, Leonard JV. Biotinidase deficiency: early neurological presentation. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 268-70.
80. Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology* 1993; 43: 1351-5.
81. Diamantopoulos N, Painter MJ, Wolf B, et al. Biotinidase deficiency: Accumulation of lactate in the brain and response to physiologic doses of biotin. *Neurology*. 1986; 36: 1107-9.

82. Schurmann M, Engelbrecht V, Lohmeier K, et al. Cerebral metabolic changes in biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20: 755-60.
83. Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, et al. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report a case with lethal outcome. *Pediatr Res* 1989; 26: 260-6.
84. Mitchell G, Ogier H, Munnich A, et al. Neurological deterioration and lactic acidemia in biotinidase deficiency. *Neuropediatrics* 1986;17: 129-31.
85. Tsao CY, Kien CL. Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol.* 2002;17:146.
86. Gyorgy P, Curative factor (vitamin H) for egg white injury with particular reference to its presence in different food stuffs and in yeast. *J Biol Chem* 1939; 131: 733-44.
87. Nisenson A. Seborrheic dermatitis of infants and lemer's disease: A biotin deficiency. *J Pediatr* 1957; 51: 537-48.
88. Williams ML, Packmann S, Cowan MJ. Alopecia and periorificial dermatitis in biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 97-103.
89. Iikura Y, Odajima Y, Nagakura T. Oral biotin treatment is effective for atopic dermatitis in children with low biotinidase activity. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77: 762-3.
90. Schulpis KH, Nyalala JO, Papakonstantinou ED, et al. Biotin recycling impairment in phenylketonuric children with seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 918-21.
91. Oizumi J, Hayakawa K, Iinuma K, et al. Partial deficiency of biotinidase activity. *J Pediatr* 1987; 110: 818-9.
92. Marklova E, Vansovska M, Nozickova M. Screening for biotinidase deficiency in some skin diseases. *Sb Ved Lek Fak Karkoovy University Hradci Kralove* 1994; 37: 33-6.
93. Salbert BA, Astruc J, Wolf B. Ophthalmologic findings in biotinidase deficiency. *Ophthalmologica* 1993; 206: 177-81.
94. Puertas Bordallo D, Martin Reyes C, Ruiz-Falco Rojas ML, et al. Optic neuropathy in biotinidase deficiency. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 393-6.
95. Ramaekers VT, Suormala TM, Brab M. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Arch Dis Child* 1992; 67:115-9.

96. Brumwell CL, Hossain WA, Morest DK and et al. Biotinidase reveals the morphogenetic sequence in cochlea and cochlear nucleus of mice. *Hear Res* 2005; 209: 104-21.
97. Heller AJ, Stanley C, Shaia WT, et al. Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. *Hear Res* 2002; 173: 62-8.
98. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr*. 2002;140: 242-6.
99. Straussberg R, Saiağ E, Harel L, et al. Reversible deafness caused by biotinidase deficiency. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 269-70.
100. Wolf B, Grier RE, Heart GS. Hearing loss in biotinidase deficiency. *Lancet* 1983; 1: 1365-6.
101. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002; 140:242-6.
102. Wastell HJ, Bartlett K, Dale G. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1244-9.
103. Sivri HS, Genc GA, Tokatlı A, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency : genotype-phenotype correlation. *J Pediatr* 2007; 150;439-42.
104. Hoffman TL, Simon EM, Ficioglu C. Biotinidase deficiency: the importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 298-301.
105. Tokatlı A, Coşkun T, Ozalp I and et al. The major presenting symptom in a biotinidase deficient patient: laryngeal stridor. *J Inher Metab Dis* 1992;15: 281-2.
106. Dionisi-Vici C, Bachmann C, Graziani MC. Laryngeal stridor as a leading symptom in a biotinidase-deficient patient. *J Inher Metab Dis*. 1988; 11: 312-3.
107. Hurvitz H, Ginat-Israeli T, Elpeleg ON, et al. Biotinidase deficiency associated with severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1989; 2: 228-9.
108. Bruton Bk, Roach ES, Wolf B. Sudden death associated with biotinidase deficiency. *Pediatrics* 1987; 79: 482-3.
109. Burlina AB, Sherwood WG, Zacchello F. Partial biotinidase deficiency associated with Coffin-Siris syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 687.

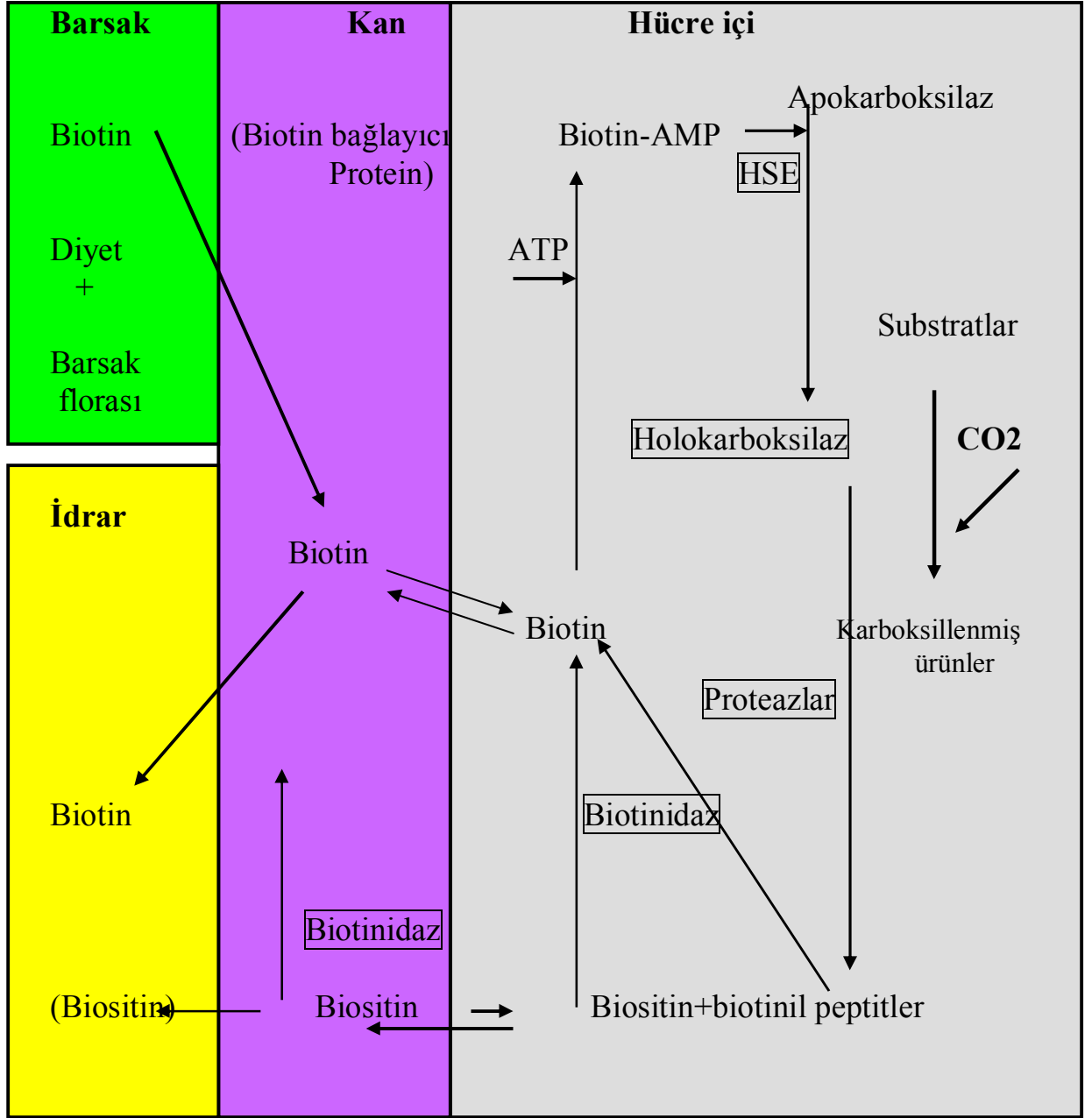
110. LeVine SM, Macklin WB. Biotin enrichment in oligodendrocytes in the rat brain. *Brain Research* 1988; 444: 199-203.
111. Fois E, Cioni M, Balestri P, et al. Biotinidase deficiency: metabolites in CSF. *J Inher Metab Dis* 1986 ;9: 284-5.
112. Dunkel G, Scriver CR, Clow CL. Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn . *J Inher Metab Dis* 1989;12: 131-8.
113. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborn. *Clin Chem* 1984; 30: 125-7.
114. Weissbecker KA, Gruemer HD, Heard GS. An automated procedure for measuring biotinidase activity in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 831-3.
115. Wolf B, Heard GS, Jefferson LG, et al. Clinical findings in four children with biotinidase deficiency detected through a statewide neonatal screening program. *N Engl J M* 1985; 313: 16-9.
116. Grier RE, Heard GS, Watkins P. Low biotinidase activities in the sera of patients with impaired liver function: evidence that the liver is the source of serum biotinidase. *Clin Chem* 1989; 186: 397-400.
117. Sourmala T, Wick H, Baumhartner E. Low biotinidase activities in plasma of some preterm infants.possible source of false-positive screening result. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 478-80.
118. Secor McVoy JR, Levy HL, Lawler M. Partial biotinidase deficiency: Clinical and biochemical features. *J Pediatr* 1990; 116: 78-83.
119. Wolf B, Secor McVoy JR. A sensitive radioassay for biotinidase activity: deficient activity in tussies of serum biotinidase-deficient individuals. *Clin Chem* 1983; 135: 275-81.
120. Gonzalez EC, Nevis N, Amarilys F, et al. Qualitative colorimetric ultramicroassay for the detection of biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 2006; 369: 35-9.
121. Pomponio RJ, Hymes J, Pandya A, et al. Prenatal diagnosis of heterozygosity for biotinidase deficiency by enzymatic andmolecular analyses. *Prenat Diagn*, 1998; 18: 117-22.
122. Watanabe T. Morphological and biochemical effects of excessive amount of biotin on embryonic development in mice. *Experientia* 1996; 52: 149-54.

123. Wolf B, Grier RE, Allen RJ. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 273-281.
124. Wolf B, Heart G. Screening for biotinidase deficiency in newborns: Worldwide experience. *Pediatrics* 1990; 85: 512-7.
125. Muhl A, Moslinger D, Hem CB, et al. Molecular characterisation of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 237-43.
126. Moslinger D, Stoelker-Ipsiroğlu S, Scheibenreiter S, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr*. 2001; 160: 277-82.
127. Rahman S, Standing S, Dalton RN, et al. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 830-1.
128. Norrgard KJ, Pomponia RJ, Swango KL, 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. *Hum Mutat* 1998; 11: 410.
129. Swango KL; Demirkol M, Huner G, et al. Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. *Hum Genet* 1998; 102: 571-5.
130. McVov JR, Levy HL, Schmidt MA, et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr* 1990; 116: 78-83.
131. Zaffanello M, Zamboni G, Fontana E et al. A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. *Child Neuropsychology* 2003; 9: 184-8.



PC: Pirüvat karboksilaz, PCC: Propionil koenzim A karboksilaz, B-MCC: B-metilkrotonil koenzim A karboksilaz, ACC: Asetil koenzim karboksilaz, TCA: Trikarboksilik asit,

Şekil 2. Biotinin kofaktör olarak rol aldığı metabolik yollar



Şekil 2. İnsanda biotin döngüsü (47)

Dermatolojik	Nörolojik	Respiratuar	Oküler	Metabolik	Diğer
Alopesi (tam/parsiyel) Seberoik dermatit Atopik dermatit Psöriazis İktiyoz Fungal enfeksiyon (kandidiazis)	Konvülsiyon (myokloni) Hipotoni Ataksi Psikososyal motor gerilik Spastik paraparazi Letarji Koma Mental gerilik	Hiperventilasyon Dispne-taşipne Apne Laringeal Stridor	Konjunktivit Keratit Optik atrofi Korneal ülser Retinal Displazi Miyopati	Keto-laktik asidoz	İşitme kaybı Rekürren enfeksiyon Hepatomegali Splenomegali Konuşma bozukluğu

Tablo:7 Biotinidaz eksikliği klinik bulguları

Tablo: 10 Holokarboksilaz sentetaz ve biotinidaz eksikliği klinik bulgularının karşılaştırılması

Klinik bulgular	HSE	BE
Hipotoni	++	++++
Konvulsiyon	++	++++
Deri bulguları	+	++++
Alopesi	+	+++
Ataksi	+	+++
Gelişme geriliği	+	++++
Göz bulguları	-	+++
Solunum sorunları	++++	+++
İşitme kaybı	-	+++
Beslenme sorunları	+++	++
Letarji	+++	+
Koma	++	++
Tremor	+	-
İrritabilite	+++	-
İdrarda özel koku	+++	-
Trombositopeni	+++	-

(-): Hemen hemen hiç rastlanmayan bulgular.

(+): Olguların %10'undan daha az bir kısmında rastlanan bulgular.

(++):Olguların %10-25'inde rastlanan bulgular.

(+++):Olguların %25-50'sinde rastlanan bulgular.

(++++):Olguların %50-100'ünde rastlanan bulgular.

Tablo: 11 Holokarboksilaz sentetaz ve biotinidaz eksikliği biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması(11,14)

Biyokimyasal bulgular	HSE	BE
Ketolaktik asidoz	++++	+++
Hiper amonyemi	+++	++
Organik asidüri	++++	+++
Serum biotin konsantrasyonu	Normal	Düşük
Lökosit karboksilaz aktivitesi		
Biotin tedavisi öncesi	Eksik	Eksik
Biotin tedavisi sonrası	Normale yakın	Normal
Fibroblast kültürlerindeki karboksilaz aktivitesi		
Düşük biotinli ortamda(6nM)	Eksik	Normal
Yüksek biotinli ortamda(>100nM)	Normale yakın	Normal

