

## Biotinidaz eksikliği taraması: COVID-19 pandemisinin tek merkeze hasta başvurularına etkisi

İzzet Erdal<sup>1,\*</sup>, Halil Tuna Akar<sup>1</sup>, Yılmaz Yıldız<sup>2</sup>, Ali Dursun<sup>3</sup>, H. Serap Sivri<sup>3</sup>, Turgay Coşkun<sup>3</sup>, Ayşegül Tokatlı<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Dr. Öğr. Üyesi, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü  
\*İletişim izzet.erdal@gmail.com

**SUMMARY:** Erdal İ, Akar HT, Yıldız Y, Dursun A, Sivri HS, Coşkun T, Tokatlı A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University of Faculty, Ankara, Turkey). Biotinidase deficiency screening: the impact of the COVID-19 pandemic on patient admissions to a single center. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2021; 64: 61-65.

Biotinidase deficiency is one of the most common hereditary metabolic diseases in our country with autosomal recessive transition and has nervous system and skin findings predominantly. Newborns with suspicious results in the national newborn screening program are referred to pediatric metabolic diseases outpatient clinics. COVID-19, announced as a pandemic on March 11, 2020, has led to disruptions in the functioning of the health system and changes in the health behavior of patients. In this study, the effects of the pandemic on the applications of the outpatient clinic to biotinidase deficiency screening were examined. A total of 264 infants who came to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Metabolism Clinic within one year before and after March 11, 2020 were included in the study. There was no statistically significant difference before and after the pandemic in terms of the times of taking screening samples and applying to our clinic but applicants from the Central Anatolia Region accounted for 49.7% of the total applications before the pandemic, and 63.6% after the pandemic ( $p=0.03$ ). The rate of applicants from the Eastern Anatolia Region decreased from 17.8% to 3.7% after the pandemic ( $p<0.01$ ). It was determined that the pandemic did not affect the operation of the neonatal biotinidase screening program, but was associated with changes in the health behaviors of families.

**Key words:** biotinidase deficiency, COVID-19, pandemic, health service, newborn screening program.

**ÖZET:** Biotinidaz eksikliği otozomal resesif geçişli, ön planda sinir sistemi ve deri bulgularıyla giden ve ülkemizde sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklardandır. Ulusal yenidoğan tarama programı kapsamında sonuçları şüpheli çıkan bebekler çocuk metabolizma hastalıkları polikliniklerine yönlendirilmektedirler. 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilen COVID-19, sağlık sisteminin işleyişinde aksaklıklara, hastaların sağlık davranışlarında değişikliklere yol açmıştır. Bu çalışmada pandeminin polikliniğe biotinidaz eksikliği taraması aracılığıyla yapılan başvurularına etkileri incelenmiştir. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Polikliniğine 11 Mart 2020'den önceki ve sonraki bir yıl içinde gelen toplam 264 bebek alınmıştır. Tarama örneklerinin alınma süreleri ve kliniğimize başvuru süreleri bakımında pandemi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, ancak İç Anadolu Bölgesi'nden başvuranlar toplam başvuruların pandemi öncesinde %49.7'sini oluştururken pandemi sonrasında %63.6'sını oluşturmuşlardır ( $p=0.03$ ). Doğu Anadolu Bölgesi'nden başvuranların oranı pandemi sonrasında %17.8'den %3.7'ye düşmüştür ( $p<0.01$ ). Pandemiye yenidoğan biotinidaz tarama programının çalışmasını etkilemediği, ancak ailelerin sağlık davranışlarında değişiklikler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelime:** biotinidaz eksikliği, COVID-19, pandemi, sağlık hizmetleri, yenidoğan tarama programı.

Biotin, karboksilaz grubu enzimlerin ortak kofaktörü olarak görev yapan B grubu vitaminlerdendir. Biotin bağımlı karboksilazlar glukoneogenez, dallı zincirli aminoasit katabolizması ve yağ asidi sentezi yolları için gereklidir.<sup>1</sup> Vücuttaki biotin döngüsünün sağlanması ise biotinidaz enzimi ile gerçekleşir. Yıkılacak holokarboksilazlardan geri dönüşüm ile yeniden biotin sağlanabilmesi ve gıda ile alınan protein-bağlı biotinün emilime hazır serbest duruma getirilebilmesi için biotinidaz enziminin lizin rezidüsü ile biotin arasındaki kovalent bağı parçalaması gereklidir. Biotinidaz eksikliği varsa amid yapıdaki lizin-biotin (biositin) bileşiği holokarboksilazlar yıkıldıkça kaybedileceğinden ve bağırsaklardan da yeterli biotin emilimi sağlanamayacağından biotin eksikliği, buna bağlı olarak da karboksilazların bulunduğu metabolik yolların işlev bozukluğu gelişir.<sup>2</sup> Biotinidaz eksikliği otozomal resesif geçişli, ön planda nörolojik ve kutanöz bulguların eşlik ettiği bir hastalık olup kromozom 3p25'te bulunan *BTD* genindeki biallelik patojenik varyantlar nedeniyle ortaya çıkar.<sup>3,4</sup> Tedavi edilmeyen hastalarda nöbetler, hipotoni, gelişimsel sorunlar, işitme kaybı, optik atrofi, ataksi, immunolojik disfonksiyon nedeniyle viral ve fungal enfeksiyon sıklığında artış, hatta akut metabolik dekompanasyon (metabolik asidoz, laktik asidoz) nedeniyle koma ve ölüm görülebilir.<sup>5,6</sup> Enzim eksikliğine bağlı bulgu ve komplikasyonların gelişmesi önceden başlanan 5-20 mg/gün biotin replasmanı ile önlenir. Nöbetler ve cilt bulguları oral biotin replasmanı ile durdurulabilir ya da geri döndürülebilir.<sup>7,8</sup> Bu durum yenidoğan tarama programlarının önemini ortaya çıkarmaktadır. Türkiye'de biotinidaz eksikliği ulusal tarama programına 2008 yılında alınmıştır. Tarama programı yönergelerine göre hayatın ilk 24-48 saati içinde kan örneği alınır, bu kan örneğinde enzim aktivitesi 65 MRU ve altında gelirse ikinci kan örneği alınır enzim aktivitesi tekrar 65 MRU ve altında gelirse hastalar pediatrik beslenme ve metabolizma kliniğine gönderilir.<sup>9</sup> Dünya genelinde hastalığın insidansı 1:4000 ile 1:60000 arasında değişmekle birlikte Türkiye'de yapılan yenidoğan tarama çalışmalarında insidans 1:11614 olarak saptanmıştır ve biotinidaz eksikliği saptanan hastaların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği oranı %52 olarak gösterilmiştir.<sup>10</sup> Türkiye'de akraba evliliklerinin yüksek olması nedeniyle yenidoğan tarama

programlarının önemi artmaktadır.

İlk kez Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da saptanan SARS-CoV-2 adlı virusun etken olduğu "koronavirüs hastalığı 2019"un (COVID-19) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmesi, aynı gün Türkiye'deki ilk COVID-19 vakasının da belirlenmesiyle ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada sağlık hizmetleri ve sosyal alanda birçok değişiklik ve kısıtlamaların getirilmesi zorunlu olarak ortaya çıkmıştır. Gerek devletlerin getirdiği şehir içi ve şehirler arası yolculuk ve hastanelerde randevu kısıtlamaları, gerekse bireylerde oluşan endişeler ve maddi sorunlar sağlık kuruluşlarına başvurularda azalmaya yol açtı.<sup>11</sup> Çalışmamızda pandeminin Türkiye'de biotinidaz eksikliği yenidoğan taraması üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

### Materyal ve Metot

COVID-19'un DSÖ tarafından pandemi ilan edildiği 11 Mart 2020 tarihinden önceki ve sonraki bir yıl boyunca Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Polikliniği'ne yenidoğan tarama programı kapsamında biotinidaz eksikliği şüphesiyle yönlendirilen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi; cinsiyet, tarama programı çerçevesinde yapılan tetkiklerin sonuçları, yaşamın kaçınıcı günlerinde yapıldıkları, kliniğimize başvuru zamanları, anne ve baba yaşları, hastaların öz ve soy geçmiş özellikleri, tanı ve tedavi bilgileri değerlendirildi. Ayrıca doğdukları ve yenidoğan tarama programı kapsamında kan alınan bölgeler Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesinden birine dahil edilerek sınıflandırıldı. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındı. (21.09.2021-2021/15-44)

### Yöntemler

Tüm istatistiksel analizler "SPSS for Windows v22.0" (IBM) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerin istatistikleri ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Gruplar arasında karşılaştırma uygunluğuna bağlı olarak ki-kare veya Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. *P* değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## Bulgular

Pandemi başlangıcından önce gelen 157 ve sonra gelen 107 olmak üzere toplam 264 bebek çalışmaya alındı (%54.5'i erkek). Bebeklerin çoğu İç Anadolu Bölgesi'nden (%55.3), daha az sıklıkla sırasıyla Karadeniz (%29.5) ve Doğu Anadolu (%12.1) bölgelerinden gelmişti. Bebeklerin %22.3'ünün anne ve babasının arasında akrabalık vardı. Başvuranların 128'inde (%48.5) biotinidaz eksikliği saptanmış olup bunların 119'unda (%45.1) kısmi eksiklik,

dokuzunda (%3.4) ise tam eksiklik tespit edildi (Tablo I).

Bebeklerin kliniğimize başvuru süreleri ortancası doğumdan sonraki 17 gündü. Bu süre pandemi öncesinde 18 gün, pandemi sonrasında 16 gün olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.68$ ). Pandemi öncesi ve sonrasında tarama programı kapsamında ilk ve ikinci kan örneklerinin alınma zamanı arasında da anlamlı fark yoktur (sırasıyla  $p=0.19$  ve  $p=0.75$ ) (Tablo II).

**Tablo I.** Genel özellikler.

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	144	54.5
Kız	120	45.5
Doğduğu Bölge		
İç Anadolu	146	55.3
Karadeniz	78	29.5
Doğu Anadolu	32	12.1
Akdeniz	1	0.4
Marmara	3	1.1
Ege	3	1.1
Güneydoğu Anadolu	1	0.4
Akrabalık öyküsü		
Var	59	22.3
Yok	205	77.7
Ailede biotinidaz eksikliği tanısı olan başka hasta*		
Var	17	6.5
Yok	245	93.5
Son tanı		
Normal	136	51.5
Hasta	128	48.5
Kısmi eksiklik	119	45.1
Ağır eksiklik	9	3.4
	Ortanca	25-75p
Başvuru yaşı, gün	17	14-22.75
Anne yaşı, yıl	28	24-32
Baba yaşı, yıl	31	28-35.75
Birinci kan örneği alınma günü	1	1-1.75
Birinci taramada biotinidaz aktivitesi, MRU	52.01	37.81-60.98
İkinci kan örneği alınma günü	6	4-8
İkinci taramada biotinidaz aktivitesi, MRU	55.7	47.07-61.97
Hastanemizde bakılan ilk biotinidaz düzeyi, U/L	2.68	1.95-3.49
Hastanemizde bakılan ilk biotinidaz düzeyi, %	37.74	27.5-49.15
Hastanemizde bakılan ikinci biotinidaz düzeyi, U/L	2.54	1.66-3.45
Hastanemizde bakılan ikinci biotinidaz düzeyi, %	35.84	23.48-48.66

\*İki hastada "ailede biotinidaz eksikliği tanısı olan başka hasta" bilgisi olmaması nedeniyle değerlendirme 262 hasta üzerinden yapılmıştır.

MRU: measurement response unit (ölçüm yanıt birimi)

**Tablo II.** Hasta özelliklerinin başvuru dönemine göre değişimi.

	Pandemi öncesi	Pandemi sonrası	<i>p</i>
Hasta sayısı	157	107	
Başvuru yaşı, gün	18 (14.5-23)	16 (13-21)	0.68
Birinci kan örneği zamanı, gün	1 (1-2)	1 (1-1.5)	0.19
İkinci kan örneği zamanı, gün	6 (4-8)	5 (4-8)	0.75
	n (%)	n (%)	
Doğduğu bölge			
İç Anadolu	78 (49.7)	68 (63.6)	0.03
Karadeniz	45 (28.7)	33 (30.8)	0.54
Doğu Anadolu	28 (17.8)	4 (3.7)	<0.01
Ege	2 (1.3)	1 (0.9)	1.00
Akdeniz	1 (0.6)	0	1.00
Marmara	2 (1.3)	1 (0.9)	1.00
Güneydoğu Anadolu	1 (0.6)	0	1.00

ortanca (25-75. persentil)

Başvuranların pandemiden önce ve sonra geldikleri bölgelerin sıklıkları bakımından İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde fark saptandı. Pandemi öncesinde İç Anadolu Bölgesi'nden başvuranlar toplam başvuruların %49.7'sini oluştururken pandemi sonrasında başvuranların %63.6'sını oluşturmuşlardı ( $p=0.03$ ). Pandemi öncesinde kliniğimize başvuranların %17.8'i Doğu Anadolu bölgesinden gelmişken bu oran pandemi sonrasında %3.7'ye düştüğü görüldü ( $p<0.01$ ) (Tablo II).

### Tartışma

Yenidoğan tarama programı ile sık görülen, saptandığında tedavi edilebilen ve tedavi edildiğinde geri dönüşümsüz zararlara yol açması engellenebilen hastalıkların taranması amaçlanmaktadır.<sup>12</sup> Tarama laboratuvarında her bir hastalık için çalışılan kan sonuçları Yenidoğan Tarama Programı Web Uygulaması üzerinden illere iletilmekte, tarama sonucu şüpheli çıkan bebekler ilgili kliniklere yönlendirilmektedir. Hastaların ilgili bölümlere ulaştıktan sonra tanılarının doğrulanması, gerekli tedavilerin başlanması ve izlemlerinin sürdürülmesi ile birçok basamaktan oluşan bir süreç yaşanmaktadır. Pandemi dönemi bu basamakların sistematik olarak devamlılığının sağlanması için risk oluşturmaktadır. Genel olarak bakıldığında, COVID-19 pandemisinin dünyada ve Türkiye'de genel hastane başvurularında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Yeni bir virüsün yol açtığı problemler hakkında yeterli bilginin olmaması,

yetkili kurumlarca getirilen kısıtlamalar, hastalık bulaşını önlemek için belirlenen sosyal mesafe kuralları gibi durumlar hastaların tıbbi kurumlara başvurularını azaltmıştır.<sup>11,13-15</sup> Ancak korkulanın aksine yenidoğan tarama programlarının etkilenmediğine yönelik sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.<sup>16</sup> Bizim hastalarımızdan tarama programı kapsamında kan alınma zamanları ve tarama programında biotinidaz düşüklüğü saptanan hastaların kliniğimize başvurusu zamanlarının pandemi ile bir ilişkisi saptanmadı. Bu başarının nedenleri hastaların tarama amacıyla ilk kanlarının doğum sonrası hastaneden ayrılmadan önce alınması ile taranan kişilerin kaybolmaması, aile hekimlerinin hasta takip protokollerini devam ettirebilmesi ile kişilere ulaşımının sağlanması olabilir. Ancak kliniğimize gelen hastaların geldikleri bölgelerin oranlarında değişiklikler gördük. Doğu Anadolu bölgesinden gelen hastaların hem sayısı hem de oranı anlamlı bir şekilde azalmıştı ( $p<0.01$ ). Pandemi sürecinde her ne kadar sokağa çıkma yasağı, şehirler arası yolculuk kısıtlamaları gibi kısıtlamalardan hasta ve hasta refakatçileri dışında tutulsa da hem şirketler tarafından hava-kara ulaşım araçlarının sefer sayılarının azaltılması hem de hasta refakatçilerinin pandemi kaynaklı endişe ve korkuları gitmeyi göze alacakları mesafeyi, dolayısıyla başvuracağı merkez seçimini etkilemiş olabilir. Aralık 2019 öncesinde Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki tek çocuk metabolizma hastalıkları merkezi Elazığ ve çevredeki diğer merkezler Diyarbakır, Şanlıurfa, Gaziantep,

Adana, Kayseri ve Samsun iken Aralık 2019 itibariyle Doğu Anadolu Bölgesi'nde yer alan Van'da da çocuk metabolizma hastalıklarının uzmanının göreve başlamış olması da o bölgeden kliniğimize başvuran hastaların azalmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızın retrospektif tasarımı nedeniyle sebep-sonuç ilişkisi kurulması mümkün değildir. İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerindeki çocuk metabolizma merkezlerindeki başvuruların değerlendirilmesi, merkezimizde bu çalışma ile saptadığımız değişikliklerin daha iyi yorumlanmasını sağlayabilir.

Sonuçta pandeminin, yenidoğanlarda biotinidaz eksikliği tarama programının çalışmasını etkilemediği, ancak ailelerin sağlık davranışlarında değişiklikler ile ilişkili olduğu söylenebilir. Bu konuda yapılacak uzun dönemli kohort çalışmaları bu değişikliklerin nedenlerine ışık tutabilir. Çalışmanın tek merkezde yapıldığı ve ülkenin tümüne genellenemeyeceği akılda bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Meister A. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. New York: John Wiley & Sons, 2009.
2. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta*. 1983; 131: 273-281.
3. Wolf B, Feldman GL. The biotin-dependent carboxylase deficiencies. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 699-716.
4. Cole H, Reynolds TR, Lockyer JM, et al. Human serum biotinidase. cDNA cloning, sequence, and characterization. *J Biol Chem* 1994; 269: 6566-6570.
5. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JRS, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 614-617.
6. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1983; 103: 233-237.
7. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002; 140: 242-246.
8. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 6-13.
9. [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) (Erişim tarihi 21.12.2021).
10. Baykal T, Hüner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1102-1103.
11. SGK Veri Uygulaması. Erişim adresi: <https://veri.sgk.gov.tr/> (Erişim tarihi 17 Kasım 2021)
12. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology* 2008; 40: 104-115.
13. Zhao J, Li H, Kung D, Fisher M, Shen Y, Liu R. Impact of the COVID-19 epidemic on stroke care and potential solutions. *Stroke* 2020; 51: 1996-2001.
14. Madhuripan N, Cheung HM, Cheong LHA, Jawahar A, Willis MH, Larson DB. Variables influencing radiology volume recovery during the next phase of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: 855-864.
15. Kamine TH, Rembisz A, Barron RJ, Baldwin C, Kromer M. Decrease in trauma admissions with COVID-19 pandemic. *West J Emerg Med* 2020; 21: 819-822.
16. Reguero Rodriguez Del Liébana L, Santos Sanz S, Morey Montalvo M, Sánchez-Gómez A, Lasheras MD, de Los Programas de Cribado Neonatal GE, de Los Servicios de Maternidad de Los Hospitales GT. Evaluation of COVID-19 emergency and state of alarm impact on Neonatal Screening Programs in Madrid: endocrine and metabolic disorders program and hearing program review. *Rev Esp Salud Publica* 2020; 94: e202012182.