



T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISI ALMIŞ HASTALARDA
BİYOTİNİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep SAĞLAM ÇAVAK

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2024



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

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISI ALMIŞ HASTALARDA
BİYOTİNİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep SAĞLAM ÇAVAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şahin ERDÖL

Bursa – 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	27
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	39
KAYNAKLAR	43
TEŞEKKÜR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	51

ÖZET

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISI ALMIŞ HASTALARDA BIYOTİNİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Biyotin (B7 Vitamini), diyetle elde edilebilen, vücutta depolanmayan, daha sonra kullanılmak üzere geri dönüştürülebilir önemli bir vitamindir. Biyotinidaz enziminin eksikliği durumunda bu geri dönüşüm mekanizması bozulur. Biyotin eksikliğinin, Th hücre yanıtlarını Th1/Th17 eksenine yönlendiren dendritik hücrelerden gelen sitokinleri arttırdığı bilinmektedir. IL-23/Th17 ekseninin artan aktivitesi Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızın amacı, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan olgularda biyotinidaz enzim eksikliğinin varlığını ve serum biyotin düzeylerini değerlendirmektir.

Bu kapsamda retrospektif ve kesitsel yöntemle yapmış olduğumuz çalışmamızda; İBH tanılı, topuk kanında biyotinidaz enzim taraması yapılmamış, 25'i kadın 25'i erkek olmak üzere toplam 50 hastanın ve 18'i kadın 11'i erkek olmak üzere toplam 29 kişilik sağlıklı kontrol grubunun serum biyotin ve biyotinidaz aktivitesi değerleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Hasta grubu 14-23 yaş aralığında olup (ortalama yaş 16,7 yıl), 28'i ülseratif kolit, 22'si crohn hastalığı tanılıdır. Sağlıklı kontrol grubu ise 14-29 yaş aralığındadır (ortalama yaş 18,7 yıl). Çalışmamızda İBH tanılı hastaların hastalık şiddeti pediatrik crohn hastalığı aktivite indeksine ve pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksine göre sınıflandırılmıştır.

Ortalama serum biyotinidaz enzim aktivitesi ve biyotin düzeyleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (Biyotinidaz enzim düzeyi P: 0,0008<0,05; Biyotin düzeyi P: 0,023<0,05). Bir crohn hastalığı tanılı olguda tam biyotinidaz enzim eksikliği tespit edildi (Biyotinidaz düzeyi: %6).

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanılı olgular kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Crohn hastalığı tanılı olguların serum biyotinidaz enzim aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı (P: 0,034<0,05). Serum biyotin düzeyinde ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı (P: 0,09>0,05). Ülseratif kolit tanılı olguların hem serum biyotin düzeyleri (P: 0,023<0,05) hem de serum

biyotinidaz enzim aktivitesi (P: 0,001<0,05) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Bulgularımız serum biyotin düzeyinin ve biyotinidaz aktivitesinin İBH patogeneğinde neden veya sonuç olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Biyotinidaz eksikliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı, biyotin, topuk kanı



SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF BIOTINIDASE ENZYME ACTIVITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Biotin (Vitamin B7) is an important vitamin that can be obtained through diet, is not stored in the body, and can be recycled for later use. In case of deficiency of the biotinidase enzyme, this recycling mechanism is disrupted. Biotin deficiency is known to increase cytokines from dendritic cells that direct Th cell responses towards the Th1/Th17 axis. Increased activity of the IL-23/Th17 axis has been associated with crohn's disease and ulcerative colitis.

The aim of our study is to evaluate the presence of biotinidase enzyme deficiency and serum biotin levels in patients with inflammatory bowel disease.

In this context, in our study we conducted with a retrospective and cross-sectional method; Serum biotin and biotinidase activity values of a total of 50 patients, 25 women and 25 men, diagnosed with IBD, whose heel blood biotinidase enzyme screening was not performed, and a total of 29 control groups, 18 women and 11 men, were comparatively analyzed. The patient group is between the ages of 14-23 (mean age 16.7 years), 28 of them are diagnosed with ulcerative colitis and 22 of them are diagnosed with crohn's disease. The healthy control group is between the ages of 14-29 (average age is 18.7 years). In our study, the disease severity of patients diagnosed with IBD was classified according to the pediatric crohn's disease activity index and the pediatric ulcerative colitis activity index.

Mean serum biotinidase enzyme activity and biotin levels were found to be significantly lower in patients with inflammatory bowel disease than in the control group (Biotinidase enzyme level $P: 0.0008 < 0.05$; Biotin level $P: 0.023 < 0.05$). Complete biotinidase enzyme deficiency was detected in a patient diagnosed with crohn's disease (Biotinidase level: 6%).

Cases diagnosed with Crohn's disease and ulcerative colitis were compared separately with the control group. Serum biotinidase levels of cases diagnosed with Crohn's disease were found to be significantly lower than the control group ($P: 0.034 < 0.05$). No statistical significance was detected in serum biotin level ($P: 0.09 > 0.05$). Both serum biotin levels ($P: 0.023 < 0.05$) and serum

biotinidase activity levels ($P: 0.001 < 0.05$) of cases diagnosed with ulcerative colitis were found to be statistically significant compared to the control group.

Our findings suggest that serum biotin level and biotinidase activity may play a role as cause or effect in the pathogenesis of IBD.

Key words: Biotinidase enzyme, biotin, inflammatory bowel disease



GİRİŞ VE AMAÇ

Biyotin (Vitamin B7 veya H vitamini), suda çözünebilen, diyet yoluyla elde edilen, vücutta depolanmayan, daha fazla kullanım için geri dönüştürülen bir B grubu vitamindir (1).

Biyotin vücutta beş karboksilaz için koenzim görevi görür (2). Bu karboksilazlar; glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve amino asit metabolizması gibi çeşitli metabolik reaksiyonlarda görev alırlar. Biyotin eksikliğinde, karboksilaz enzimleri reaksiyonları uygun şekilde katalize edemez, bu durum semptomlara neden olan toksik substratların birikmesine ve hastalık belirtilerine yol açar (3).

Biyotinidaz enzimi, biyotinin besinlerle alındıktan sonra kullanılabilir hale gelmesini sağlar ve biyotin döngüsü sonrası oluşan biyositini serbest biyotine dönüştürür. Böylece biyotin havuzu daha sonraki reaksiyonlar için yenilenir. Enzim eksikliği nedeniyle bu geri dönüşüm mekanizması çalışmadığında, hastalar önemli morbidite ve mortalite yaşarlar. Bu durum, otozomal resesif bir şekilde kalıtılan biyotinidaz eksikliği olarak bilinir (4).

Türkiye'de biyotinidaz eksikliği insidansı şu anda dünyadaki en yüksek oranlardan biridir (5).

Klinik olarak tedavi edilmeyen biyotinidaz eksikliği hastaları nöbetler, hipotoni, beslenme sorunları, gelişimsel gecikme, işitme kaybı, optik atrofi, ataksi, alopesi ve deri döküntüsü gibi değişken nörolojik ve dermatolojik belirtilerle başvurabilir. Literatürde bildirilen kısmi biyotinidaz eksikliği olguları, hastaların klinik bulgularının bebektikten yetişkinliğe kadar ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Yenidoğan tarama programlarının sonuçları, doğumdan sonra başlanan biyotin tedavisinin biyotinidaz eksikliği olan hastaların semptom geliştirmesini engellediğini desteklemektedir. Farklı klinik bulgulara sahip geç başlangıçlı olguların varlığı, biyotinidaz eksikliği hakkında daha öğrenilecek çok şey olduğunu göstermektedir (6).

Biyotin ile ilgili yapılan çalışmalar biyotinin enflamasyonla ilişkili olduğunu ve eksikliğinin proinflatuar sitokinlerin seviyesinde bir artışa yol açtığını ortaya çıkarmıştır (7–10). Yapılan bir çalışmada biyotin eksikliğinde dentritik hücrelerden TNF-a, IL-1β, IL-23 ve IL-12 salgılanmasının arttığı ve bunun da Th hücre yanıtlarını Th1/Th17 aksına yönlendirdiği saptanmıştır. Hem IL-12/Th1 hem de IL-23/Th17 yanıtlarının, patojenlere karşı bağışıklık oluşturmak için gerekli olmasına rağmen aynı zamanda çok sayıda enflamatuar hastalıkta önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (7). Aşırı Th1 yanıtları multipl skleroz, crohn hastalığı, romatoid artrit ve kresentrik glomerülonefrit ile ilişkilidir (11). IL-23/Th17 ekseninin artan aktivitesinin kronik enflamatuar hastalıkta patojenik önemi olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda crohn hastalığı, ülseratif kolit ve bağırsaktaki kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir (7,12).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda biyotin eksikliğinin farelerde inflamatuvar bağırsak hastalıkları benzeri bulgulara yol açtığı ve fekal kalprotekin düzeylerini artırdığı görülmüştür. Kolit bulguları olan farelere biyotin verildiğinde bulguların gerilediği ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (13,14).

Türkiye'de biyotinidaz enzim eksikliği Sağlık Bakanlığı yenidoğan tarama programına 2008 yılında girmiştir (15). Biyotinidaz eksikliğinin topuk kanında taranabilir olması hastalığın erken dönemde fark edilmesini sağlamış ve büyük ölçüde klinik bulgu ortaya çıkmadan hastaların tedavi almalarına olanak tanımıştır; ancak 2008 den önce doğmuş olan bebeklerde biyotinidaz eksikliği taraması mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı biyotinidaz eksikliğinin insanlardaki inflamatuvar bağırsak hastalığı etyolojisindeki rolünü saptamaktır. 2008 yılından önce doğan, topuk kanından biyotinidaz enzim taraması yapılmamış, inflamatuvar bağırsak hastalık tanısı almış hastalarda biyotinidaz eksikliği varlığı ve serum biyotin düzeyleri sorgulanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Biotin

1.A. Biotinin Kimyasal Yapısı ve Kaynakları

B7 veya H vitamini olarak da isimlendirilen biyotin, suda çözünen bir B vitaminidir. Kimyasal olarak bir halkası üreido ve diğer halkası tetrahidrotiyofenden oluşan iki halkalı bir imidazol türevidir (16). Biotin tüm organizmalar için gereklidir. Hayvan hücreleri biyotin sentezleyemez ancak mikroorganizmalar (bazı bakteri ve mayalar gibi) ve bitki hücreleri biyotini endojen olarak sentezleyebilir (17). İnsanda biyotin kaynağı diyetteki ürünlerdir, karaciğer, sakatat, yumurta sarısı, yeşil yapraklı sebzeler ve inek sütünde bolca bulunurken, yağsız et, tahıl ve meyvelerde az bulunur (18). İnsanda bir diğer biyotin kaynağı ise bağırsaklarda yaşayan bakterilerdir. Bu bakterilerin ürettiği biyotin emilir, ancak vücut ihtiyacının karşılanmasındaki rolü net değildir. Bu sebeple de günlük alınması gerekli olan miktar da tam bilinmez. Yine de güvenli biyotin alımının bebekler için günlük 35 µg, erişkinler için ise 150-300 µg olduğu düşünülmektedir (16).

1.B. Biotin Gereksinimleri ve Biotin Eksikliği Sıklığı

Diyetle yetersiz alıma bağlı biyotin eksikliği çok nadirdir. Biotin eksikliği, holokarboksilaz sentetaz eksikliği veya biyotinidaz eksikliği gibi nadir görülen doğuştan metabolizma bozukluklarında ortaya çıkabilir (6). Geniş spektrumlu antibiyotiklerden veya inflamatuvar bağırsak hastalığından kaynaklanan gastrointestinal sistem bakteriyel dengesizlikleri, bağırsaktaki biyotin sentezini etkileyebilir ve dolayısıyla biyotin eksikliğine yol açabilir. Biotin eklenmeden parenteral beslenme tedavisi alan hastalarda da biyotin eksikliği ortaya çıkabilir (19). Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi antiepileptik kullanan hastalarda düşük biyotin seviyeleri ortaya çıkabilir (16,20). Oral antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı da biyotin eksikliğine yol

açabilir. En olası altta yatan mekanizma, bağırsak florasının inhibisyonu olup, biyotin üretiminin azalmasına yol açmasıdır. Bir başka olası açıklama ise biyotin tüketen bakterilerin antibiyotik kaynaklı aşırı çoğalmasındadır (21). Benzer şekilde akne tedavisi için izotretinoin kullanan hastalarda, yaşlı bireylerde, alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde ve sigara içenlerde (özellikle kadınlarda) düşük biyotin düzeyleri ortaya çıkabilir (22). Bazı çalışmalar hamile ve emziren kadınların büyük bir kısmında biyotin eksikliği olduğunu göstermiştir. Bazı uzmanlar biyotin seviyelerinin azalmasının teratojenik etkilerinin olabileceğini ve hamile kadınlara daha yüksek miktarda biyotin alımının önerilmesi gerektiğini savunmaktadır (23). Hipoalerjik mamalar ile beslenen bebeklerde biyotin eksikliği gösterilmiştir (24). Çok miktarda çiğ yumurta akı tüketmek edinilmiş biyotin eksikliğine yol açabilir. Çiğ yumurta glikoprotein avidin içerir. Avidin, gastrointestinal kanalda biyotin'e bağlanarak "yumurta akı hasarı" olarak da bilinen biyotin emilimini engeller (25).

1.C. Biyotinin Metabolik Rolü

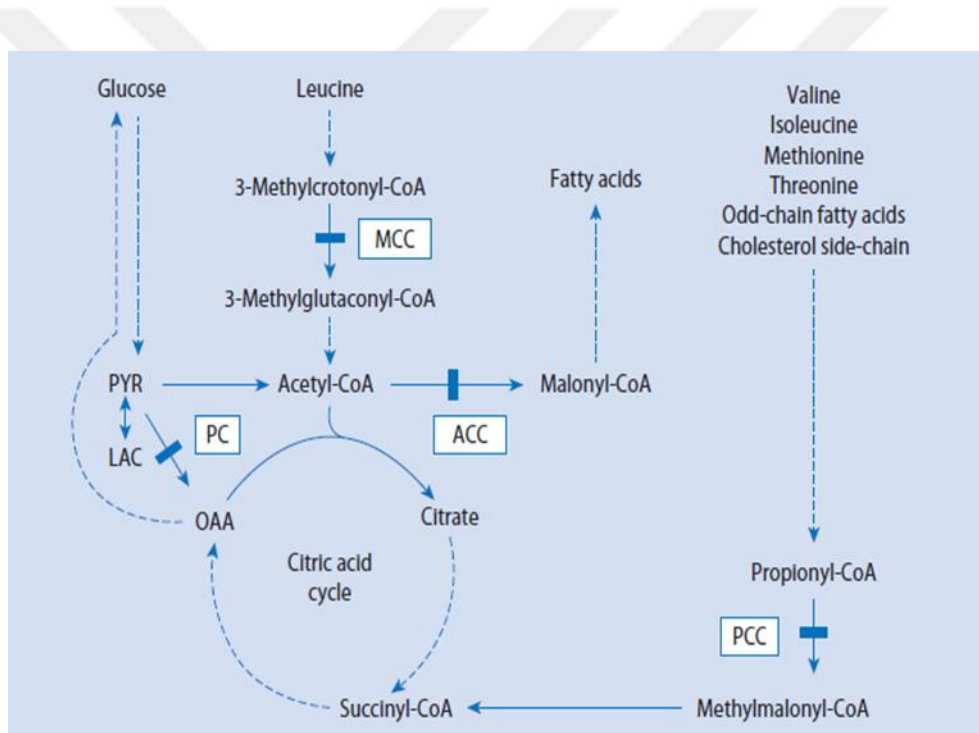
Biyotin vücutta 5 karboksilaz enzimi için koenzim görevi görür. Bunlar; asetil-CoA karboksilaz 1 ve 2, propiyonil-CoA karboksilaz (PCC), metilkrotonil-CoA karboksilaz (MCC) ve piruvat karboksilazdır (PC). Aktifleşen karboksilaz enzimleri protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında görev yaparlar (25).

Piruvat karboksilaz mitokondride bulunan bir enzimdir ve pirüvatın oksaloasetata karboksilasyonunu katalize eder. Oksaloasetat, trikarboksilik asit döngüsünde yer alan ara elemanlardan biridir, sitrata dönüşerek lipogeneze katılır, uzamış açlıkta fosfoenolpiruvat karboksikinaz ile fosfoenolpirüvata dönüştürülür. Böylece hücrelerin enerji ihtiyacı için gerekli olan glukozun karbonhidrat dışı substratlardan sağlandığı glukoneogenezde yer alır (25,26).

Propiyonil CoA karboksilaz ise dallı zincirli aminoasitlerin ve tekli sayıda karbon içeren yağ asitlerinin katabolizmasında görev alır. Propiyonil CoA'nın metilmalonil CoA'ya dönüşmesini sağlar (25). Propiyonil-CoA karboksilazın azaltılmış aktivitesi, 3-hidroksipropiyonik asit ve 2-metilsitrik asit oluşumunun artmasına neden olur (27).

Metilkrotonil CoA karboksilaz lösin katabolizmasında rol alır. 3-Metilkrotonil CoA karboksilazın 3- metilglutakonil-CoA 'ya dönüşmesini sağlar. Metilkrotonil CoA'nın eksikliğinde 3-hidroksivalerik asit artar. İdrarda 3-hidroksivalerik asidin ölçümü biyotinidaz enzim aktivitesinin düşüklüğünü gösteren en erken tanı belirteçidir (25).

Asetil-KoA karboksilaz yağ asidi biyosentezinde rol alan hız kısıtlayıcı bir enzimdir ve asetil-KoA'nın malonil-KoA'ya karboksilasyonunu katalize eder (25). Biotine bağlı karboksilazların metabolizmadaki yeri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Biotine bağlı karboksilazların metabolizmadaki yeri

ACC, asetil-CoA karboksilazlar (ACC-1, sitozolik; ACC-2, dış mitokondriyal membran); CoA, koenzim A; LAC, laktat; MCC, 3-metilkrotonil-CoA karboksilaz; OAA, oksaloasetat; PC, piruvat karboksilaz; PCC, propiyonil-CoA karboksilaz; PYR, piruvat. Tam çizgiler bir enzimi, noktalı çizgiler ise birden fazla enzimin rol oynadığını gösterir. Enzim kusurlarının bölgeleri dolu çubuklarla belirtilmiştir (4).

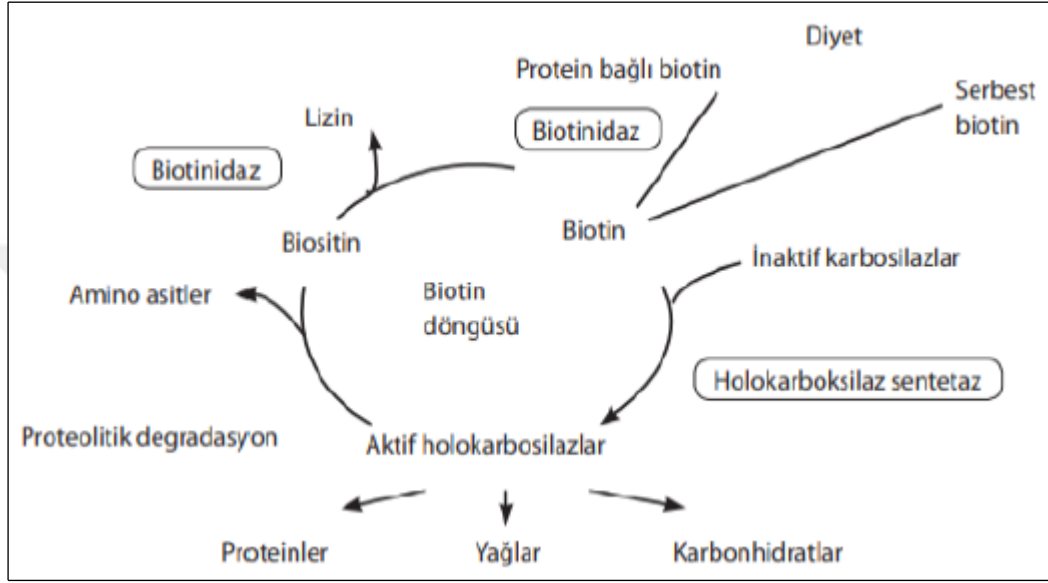
Yapılan son çalışmalarda biyotinin histon modifikasyonunda yer aldığı ve böylelikle hücre çoğalmasında ve DNA onarımında önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (28,29).

Biyotin antikor üretimi, normal makrofaj fonksiyonu, T ve B lenfositlerin farklılaşması dahil olmak üzere pek çok immün sistem basamaklarında görev almaktadır. Biyotin eksikliğinde bağırsaktaki inflamatuvar süreçlerin arttığı gösterilmiştir. Biyotin inflamatuvar ve immünolojik olaylarda rol oynamaktadır (7,16). Ayrıca biyotinin insülin reseptörünün, glukokinazın (glikolizde anahtar bir enzim) ekspresyon seviyesini arttırdığı bilinmektedir (16,30). Biyotinin N-myc, c-myc, N-ras ve raf onkogenlerinin ekspresyonu üzerine etkisinin olduğu saptanmıştır ve bu etkilerin klinik önemi henüz açıklanmayı beklemektedir (31).

1.D. Biyotin Döngüsü

Diyet ile alınan ve bağırsak florası bakterileri sayesinde üretilen biyotin çoğunlukla proteinlere bağlı şekildedir (32). Proteine bağlı olan biyotin ilk olarak gastrointestinal sistemde bulunan proteazlar ve peptidazlar sayesinde biyotin-peptid birleşiklerine ve biyositine (biyotininil-ε-lisin) çevrilir (33). Biyotininidaz enzimi pankreastan salgılanır ve emilim öncesinde biyositinden ve biyotinlenmiş peptitlerden serbest biyotinin salınmasında rol oynar. Bağırsak biyotininidazı ayrıca bağırsak florasından, bağırsak sekresyonlarından ve fırça kenar membranlarından da kaynaklanabilir. Üç protein, biyotin homeostazisinde önemli rol oynar: biyotininidaz (BTD), sodyuma bağımlı multivitamin taşıyıcı (SMVT) ve holokarboksilaz sentetaz (HCS). SMVT, serbest biyotinin bağırsak ile böbreklerden yeniden emilmesinden, karaciğer ve periferik dokulardaki hücre zarları boyunca taşınmasından sorumludur (34). Lenfatik sistem hücrelerinde biyotinin hücre içine alınmasında monokarboksilat transporter-1 sorumludur (35). Biyotininidaz enzimi biyotinin periferik dokulara taşınmasına da katkı sağlar (33). Biyotininidaz enzimi proteine bağlı olarak alınan biyotinin serbestleştirilmesini sağlar. Biyotin holokarboksilaz sentetaz (HCS) enzimi ile aktif formu olan biyotininil-AMP'ye dönüştürülür ve inaktif halde bulunan apokarboksilazlara, yine HCS sayesinde bağlanarak bu enzimler için kofaktör görevi yapar. Böylece serbest biyotin karboksilaz enzimine kovalent bağlarla apoprotein olarak bağlanır (36). Biyotinlenmiş karboksilazların yani holokarboksilazların proteolizis ile yıkıma uğraması sonucu biyositin (lizin bağlı biyotin) ve biyotininil peptidler ortaya çıkar.

Bu bileşiklerden biyotinidaz enzimi sayesinde tekrar serbest biyotin elde edilir ve biyotin siklusunun devamı sağlanır. Bu biyotin döngüsü sayesinde biyotinin geri dönüşümü ve enzimler tarafından yeniden kullanılabilmesi sağlanır. Diyetin yeterli miktarda biyotin içermemesi sonucu oluşan klinik tablolara sık rastlanmaz (4). Biyotin döngüsü Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Biyotin Döngüsü (37)

2. Biyotine Yanıt Veren Metabolik Bozukluklar

Biyotin metabolizmasını ilgilendiren iki önemli kalıtsal hastalık vardır. Bunlar holokarboksilaz sentetaz eksiliği ve biyotinidaz eksikliğidir. Her ikisi de biyotin bağımlı karboksilazların eksikliğine neden olmaktadır. Holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde biyotinin apokarboksilazlara bağlanması bozulmuştur. Biyotinidaz eksikliğinde endojen biyotin ve diyetle alınan protein bağlı biyotinin geri dönüşümü bozulmuştur (37).

2.A. Biyotinidaz Eksikliği

Biyotinidaz eksikliği ilk kez 1983 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından tanımlanan otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Biyotinidaz enzimi, 3p25 kromozomunda yer alan tek bir gen (BTD) tarafından kodlanan monomerik bir enzimdir. Biyotinidaz enzim eksikliğinde biyotinin peptit ve biositinden biyotin serbestleştirilememesi sonucu idrarla biositin kaybedilir,

proteine bağılı olarak alınan biyotin serbest biyotin haline getirilemez, böylelikle biyotin döngüsü sağlanamaz, biyotin eksikliği ve buna bağılı olarak klinik bulgular gelişir (38).

Biyotinidaz aktivite düzeyine göre olgular tam eksiklik (biyotinidaz aktivitesi normal düzeyin <%10) ve kısmi eksiklik (biyotinidaz aktivitesi normal düzeyin %10-30 arasında) olmak üzere iki gruba ayrılır.

Hastalığın tanısı klinik şüphe halinde yapılan kolorimetrik veya florometrik biyotinidaz aktivite ölçümü ve moleküler genetik analizler ile konulmaktadır.

2.A.a. Biyotinidaz Eksikliği İnsidansı

Biyotinidaz eksikliği insidansı dünyada 1:40.000 ila 1:60.000 doğum arasında değişmektedir. Türkiye ve Suudi Arabistan gibi bazı ülkelerde yüksek akrabalık oranları nedeniyle prevalans daha yüksektir. Akriba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde sağlık bakanlığının açıkladığı verilere göre BE yıllık insidansı 1:7.116'dır (5,41). Türkiye'de biyotinidaz eksikliği insidansı dünyadaki en yüksek oranlardan biridir. Ülkemizde 2008 yılından itibaren topuk kanında biyotinidaz enzimi taraması yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir (15).

2.A.b. Klinik

Biyotinidaz eksikliği, parsiyel ve tam biyotinidaz eksikliği olarak ikiye ayrılır. Parsiyel biyotinidaz eksikliğinde enzim aktivitesi %10-30 civarında, tam biyotinidaz enzim eksikliğinde ise enzim aktivitesi %10'un altındadır. Tedavisiz kalmış olgularda nörolojik bulgular (letarji, kas hipotonisi, grand mal ve miyoklonik nöbetler, ataksi) en sık görülen başlangıç semptomlarıdır. Ayrıca pek çok çocukta gelişimsel gecikme, işitme kaybı, konjonktivit ve optik atrofi dahil görme sorunları görülebilir. Açıklanamayan gelişimsel gecikmesi olan ve özellikle sensörinöral işitme kaybı olan her çocukta biyotinidaz eksikliği düşünülmelidir. Deri döküntüsü ve/veya alopesi hastalığın ayırt edici özellikleridir; ancak bunlar geç gelişebilir veya hiç gelişmeyebilir. Deri lezyonları genellikle yamalı, eritematöz/eksüdatiftir ve tipik olarak periorisiyel olarak lokalizedir. Keratokonjonktivit gibi ekzematoid dermatit veya vücudun büyük kısımlarını kaplayan eritematöz döküntü de gözlemlenmiştir. Saç

dökülmesi genellikle münferittir ancak ciddi vakalarda kirpikler ve kaşlar da dahil olmak üzere tamamen dökülme gelişebilir. Akut hastalarda immünolojik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir (4).

Tedavisiz kalmış olgularda görülen nöbetler genellikle miyokloniktir ancak grand mal ve fokal de olabilir; bazı çocuklarda infantil spazmlar görülebilir. Tedavi edilmeyen bazı çocuklarda ilerleyici spastik parezi ve miyelopati ile karakterize omurilik hastalığı görülebilir. Etkilenen daha büyük çocuklarda ataksi ve gelişimsel gecikme gelişebilir. Biotinidaz eksikliği olan birçok semptomatik çocuk, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı beyin tomografisinde çeşitli merkezi sinir sistemi anormallikleri sergiler. Bu bulgular sıklıkla biyotin tedavisinden sonra iyileşir veya normale döner (39).

Tedavi edilmemiş olgularda sensörinöral işitme kaybı ve optik atrofi gibi de tanımlanmıştır. Tam biyotinidaz eksikliği olan tedavi edilmemiş semptomatik çocukların yaklaşık dörtte üçünde genellikle düzelmeyen veya iyileşmeyen sensörinöral işitme kaybı vardır, ancak biyotin tedavisiyle bulgular sabit kalır. İşitme kaybı olan pek çok olgu işitme cihazlarıyla başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, diğerlerinin koklear implantlara ihtiyacı vardır. Hastalara iki yılda bir duyu takip muayenesi yapılmalıdır (39).

Kutanöz semptomlar arasında deri döküntüsü, alopesi ve immünolojik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu tekrarlayan viral veya mantar enfeksiyonları yer alır (39).

Hiperventilasyon, laringeal stridor ve apne gibi solunum problemleri ortaya çıkabilir. Apne ataklarına bağlı ani bebek ölümü sendromu görülebilir (39).

Tam biyotinidaz eksikliği olan hastalarda, erken bebeklik döneminde değişken nörolojik ve kutanöz belirtiler ortaya çıkabilir, yetişkinliğe kadar asemptomatik olan tam biyotinidaz eksikliği olan hastaları da rapor edilmiştir (3,39). Uzun dönem komplikasyonlar arasında entelektüel bozulma ve ataksi yer alır (37).

Tedavi edilmeyen kısmi biyotinidaz eksikliği olan çocuklar yukarıdaki semptomlardan herhangi birini sergileyebilir, ancak genellikle semptomlar hafiftir ve yalnızca çocuk stresli olduğunda, örneğin uzun süreli bir enfeksiyon veya açlık durumunda ortaya çıkabilir. Ayrıca, bazı olgularda hiçbir zaman hastalık belirtileri görülmez. Literatürde yayımlanan kısmi biyotinidaz eksikliği bildirileri, klinik bulguların bebeklikten yetişkinliğe kadar ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Semptomlar gelişmeden önce teşhis (örneğin, yenidoğan taramasıyla veya ailedeki önceki bir çocuğa hastalık tanısı konulduğu için) ve tedavi edilen biyotinidaz eksikliği olgularının gelişimi genellikle normaldir (3).

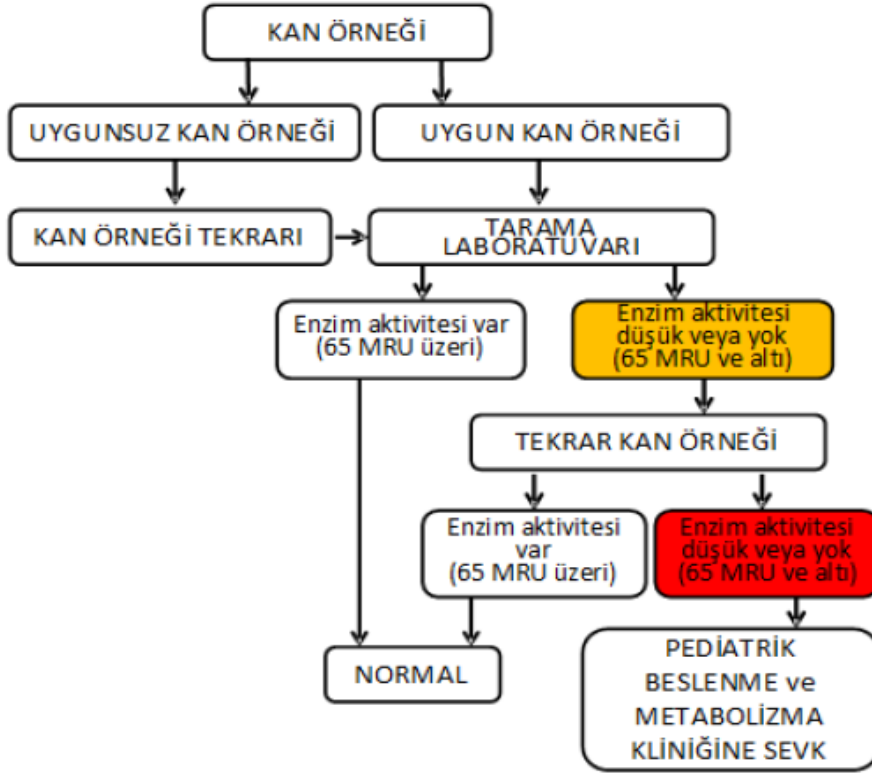
Farklı klinik bulgulara sahip geç başlangıçlı olguların varlığı, biyotinidaz eksikliği hakkında daha öğrenilecek çok şey olduğunu göstermektedir.

2.A.c. Biyotinidaz Eksikliği Tarama Programı

Biyotinidaz eksikliği (BE) toplumda sık görülür. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce latent bir periyodunun olması ve bulguların nonspesifik olması tanının atlanmasına neden olabilir. Ortaya çıkan bulguların önemli bir kısmı geri dönüşümsüzdür ve bu bulgular erken tedaviyle önlenir. BE, tarama ve tanı testlerinin kolay olması, tedavinin etkin, ucuz ve kolay yolla (ağız yoluyla) uygulanabiliyor olması nedeniyle yenidoğan taraması yapılmaya en uygun hastalıklardan birisidir (39,40).

Yenidoğan tarama programı ile erken tanı konulan bebekler; asemptomatik dönemde başlanan ve düzenli kullanılan oral biyotin tedavisi sayesinde yaşamlarını tamamen sağlıklı olarak geçirmektedirler. Yenidoğan tarama programları sayesinde biyotinidaz eksikliğinin erken teşhis edilebilmesi sonucunda semptomatik BE vaka sayısı azalmıştır. Erken tanı konulup tedavi başlanıldığında BE'de diğer kalıtsal metabolik hastalıklara göre daha iyi sonuçlar alınmaktadır (41).

Ülkemizde 2008 yılından beri Guthrie kağıdına alınan kurutulmuş kandan substrat olarak biyotinil-6 aminokinolin kullanılarak kolorimetrik yöntemle biyotinidaz aktivitesi taraması yapılmaktadır (41,42). Algoritma Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Biotinidaz eksikliğinin akış şeması (43)

BE şüphesi durumunda yenidoğan bebek çocuk metabolizma bölümüne sevk edilerek, periferik kandan biyotinidaz enzim düzeyi teyit edilir (42).

2.A.d. Tanı

Biyotinidaz eksikliği tanısı klinik olarak şüphelenilen vakalarda veya daha sık olmak üzere yenidoğan tarama programlarından yönlendirilen olgularda serum biyotinidaz aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesi ile konur. Tanı moleküler genetik analizler ile doğrulanmalıdır (33).

Metabolik asidoz ve multiple karboksilaz eksikliğinin (MCD) karakteristik organik asidürisi, hastalığın erken evrelerinde sıklıkla yoktur. Plazma laktat ve 3-hidroksiizovalerik asit sadece hafifçe yükselebilirken, beyin omurilik sıvısı seviyeleri anlamlı derecede yüksek olabilir. Bu da nörolojik semptomların baskınlığı ile uyumludur ve biyotinidaz eksikliğinde beynin

etkilendiğini göstermektedir (4). Tedavisiz olgularda metabolik asidoz, hiperamonyemi ve laktik asidoz gelişebilir (44).

MCD'de, organik asitlerin idrar ve plazma konsantrasyonlarındaki artışı şu şekildedir: pirüvat karboksilaz (PC) aktivitesinde azalmaya bağlı olarak laktat, daha küçük miktarlarda pirüvat artışı görülür. Metil krotonil-KoA karboksilaz (MCC) aktivitesinde azalmaya bağlı olarak yüksek konsantrasyonlarda 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-hidroksiizovalerilkarnitin (C5-OH), daha küçük miktarlarda 3-metilcrotonilglisin ve tiglilkarnitin (C5:1) artışı görülür. Propionil-KoA karboksilaz (PCC) aktivitesinde azalmayla da küçük ila orta miktarlarda metilsitrat, 3-hidroksipropiyonat, propiyonilglisin, tiglilglisin, propiyonik asit ve propiyonilkarnitin (C3) artışı görülür (4). HCS eksikliği olan hastaların çoğunluğunda, akut hastalık döneminde olması şartıyla, tipik organik asitlerin tamamı yüksek konsantrasyonlarda saptanır. Bunun aksine, biyotinidaz eksikliğinde, özellikle hastalığın erken evrelerinde yalnızca 3-hidroksiizovaleratın yüksek atılımı bulunabilir (4).

İdrar organik asit (İOA) atılımı tanıda yardımcı olsa da başka metabolik hastalıklarda da İOA atılımının olabilmesi ve bazen enzim aktivitesi çok düşük bile olsa İOA atılımının olmaması sebebi ile tek başına tanı koymada yardımcı olmaz. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde idrarda sadece 3-hidroksi izovalerik asit atılımında artış görülebilir. İdrarda 3-hidroksi izovalerik asit atılımında artış olması BE'nin en erken ve en duyarlı belirticidir (45). Tedavi edilmemiş semptomatik vakaların %20'sinde İOA atılımı normal bulunabilir (4).

İdrar veya plazma biyotin düzeyinin belirlenmesinin BE'de tanısal değeri azdır ancak tedaviye uyumun takibi için kullanılabilir. Biyotin konsantrasyonları HCS eksikliğinde normaldir fakat biyotinidaz eksikliği olan semptomatik hastalarda genellikle azalmıştır (46).

Lenfositlerdeki karboksilaz aktivitelerinin ölçümü MCD için doğrudan tanı imkânı sağlar. HCS eksikliğinde karboksilaz enzim aktiviteleri düşük olmasına rağmen, biyotinidaz eksikliğinde normal olabilir. Bu iki hastalığın ayrımı doğrudan serum biyotinidaz aktivitesi ölçümü ile yapılabilir (4).

Etkilenen hastalarda laktik asidemi olmasa bile, BOS ya da manyetik rezonans (MR) spektroskopide laktat yüksekliği ve organik asit birikimi görülebilir. Biotinidaz eksikliği olan semptomatik hastaların çoğunda kranial görüntüleme patoloji saptanmamakla beraber patoloji saptanan hastalarda serebral/serebellar atrofi, serebral ödem, bazal ganglionlarda kalsifikasyon, ventrikülomegali ve beyaz cevherde azalma en sık görülen bozukluklardır (44).

2.A.e. Genetik

Biyotinidaz eksikliği, BTD genindeki mutasyonlar sonucu otozomal resesif kalıtılan metabolik bir hastalıktır. İnsan biyotinidaz (BTD) geni, 3p25 kromozomunda bulunur. BTD geni, biyotini geri dönüştüren ve kofaktörün karboksilazlar için kullanılabilir hale gelmesini sağlayan biyotinidaz enzim proteinini kodlar. Genin 79, 265, 150 ve 1.502 bp boyutlarında dört eksonu vardır. BTD geninde şu ana kadar 150'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (42).

BTD geni üzerinde oluşan mutasyonlardan en sık görüleni nokta mutasyonlardır. Ayrıca stop kodonu oluşmasına veya yanlış bir aminoasit sentezine sebep olan delesyon, insersiyon, duplikasyon, sessiz ve uçbirleştirme mutasyonları da hastalığa sebep olabilir (47).

2.A.f. Tedavi ve İzlem

Biyotin tedavisine asemptomatik dönemde başlamanın bulguların ortaya çıkmasını önlediği bilinmektedir. Yenidoğan tarama programı biyotinidaz eksikliği saptandığında hızla tanı doğrulanmalı ve gecikmeden tedavileri başlanmalıdır. Semptomatik olgularda da tedaviye başlanmasının bazı bulguları geriletmediği ve klinik bir iyileşmeye yol açtığı bilinmektedir. Tedavisi geciken olgularda işitme kaybı, optik atrofi ve nörogelişimsel gerilik biyotin tedavisine rağmen geri dönüşsüz olabilir. Biyotin tedavisinin ömür boyu sürdürülmesi gerekmektedir. Olguların tedavilerine ara vermeleri durumunda yeni bulgular ortaya çıkabilir (6).

Biyotinidaz eksikliğinde genotip-fenotip korelasyonları iyi belirlenmediğinden, tedaviye ilişkin kararlar enzimatik aktiviteye dayandırılmalıdır (39). Tam biyotinidaz eksikliği saptanmış vakalarda günlük 5-10 mg oral biyotin tedavisi önerilir. Bazen bu doz yeterli olmaz ve klinik

belirtiler devam edebilir. Bu tür senaryolarda dozun 40 mg/gün'e yükseltilmesi gerekebilir (48). Biotinin yüksek dozlarda bile güvenli ve toksik olmadığı kabul edilir. Suda eriyen bir vitamin olduğu için fazlası böbrek yoluyla atılır. Kısmi biyotinidaz eksikliği olan olgular genellikle tarama programı veya aile taraması sonucu tanı alır. Çoğunlukla asemptomatik olmalarına rağmen, açlık ve enfeksiyon dönemlerinde bu olgularda da semptomlar görülebilir. Bu sebeple kısmi biyotinidaz eksikliğinde 2,5-10 mg/gün oral biyotin tedavisi önerilmektedir (49).

Olguların tümünde dikkatli geniş kapsamlı bir fizik muayene yapmak önemlidir. Olgular çocuk metabolizma hastalıkları uzmanları tarafından takip edilmelidir. Tam biyotinidaz eksikliği olanlar için yıllık, kısmi biyotinidaz eksikliği olanlar için iki yılda bir oftalmoloji ve odyoloji değerlendirmesi önerilir (49).

Biyotinidaz eksikliği tanısı ile takipte olan bir olgunun kardeşi olduğunda biyotinidaz aktivitesi ve genetik test sonuçları çıkana kadar tedavi başlanmalıdır. Biotinidaz eksikliği tanısı alan olguların kardeşleri asemptomatik olsalar bile biyotinidaz aktiviteleri ve genetik testleri çalışılmadır (49).

3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

3.A. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), genetik açıdan duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı immün yanıtın abartılı oluşması ile meydana gelen, henüz etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış, kronik seyirli, öngörülemeyen alevlenme ve düzelleme dönemlerinin birbirini takip ettiği sindirim sistemini etkileyen bir hastalık grubudur. Ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) inflamatuvar bağırsak hastalığının iki ana grubunu oluşturur (50). ÜK ve CH sınıflandırmasında kriterleri tam olarak karşılamayan hasta grubu ise indeterminate kolit (İK) olarak isimlendirilir (51). Hastalık sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu artış özellikle crohn hastalığı lehinedir (52). İBH her yaşta görülebilir, ortalama

görölmeye başlama yaşı 12'dir. 6 yaş altında başlayan vakalar erken başlangıçlı kabul edilir ve tüm İBH'lı vakaların %10'unu oluşturur (53).

3.A.a Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı en sık terminal ileum ve perianal bölge olmak üzere ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin her bölgesini tutabilir. Sindirim kanalını segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutan, transmural tutulum gösteren bir hastalıktır. İnflamasyon jeneralize veya yama şeklinde, mukozaya, submukozaya ve serozaya tutar. Transmural inflamasyon fistül oluşumuna yol açabilir. CH, ÜK'den farklı olarak fistül, darlık, apse gibi komplikasyonlarla birliktelik gösterir. Granülomlar patognomoniktir ancak hastaların çoğunda görülmez (51).

3.A.b Ülseratif Kolit

Rektumdan başlayıp proksimal kolona kadar değişken ölçülerde tutan, mukozaya sınırlı inflamasyon ile karakterizedir. Crohn hastalığının aksine tutulumu kolonla sınırlıdır.

3.A.c İndetermine Kolit

ÜK veya CH olarak sınıflandırılmayan hastalar bu gruba dahil edilir. Bu hastaların çoğu ÜK veya CH ile uyumlu paternlere dönüşürken, %20-60'ı tanı sonrası 5-10 yıl boyunca indetermine kolit tanısını korur (51).

3.B. Etyopatogenez

İBH gelişiminden sorumlu olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın gelişiminde genetik, çevresel faktörler ve özellikle bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri üzerinde durulmaktadır (54). İBH genetik olarak yatkın bir kişide çevresel etkenlere karşı verilen düzensiz veya uygunsuz immün cevap sonucu gelişmektedir (55). Sigara içmenin erişkinlerde CH riskini artırırken, ÜK riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerika'da çocuklarda yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (56). Apendektominin çocuk ve erişkinlerde ÜK riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Apendektomi sonrası CH gelişme riskiyle ilgili çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir (57). Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) prostoglandin sentezini azaltarak

doğrudan mukozal hasara neden oldukları için İBH gelişiminde etkilidirler. NSAİİ kullanımının ÜK ve CH oluşum riskini artırdığı kanıtlanmıştır (58).

Genetik faktörler hastalığın oluşumunda önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (59). Çocukluk çağı inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, çevresel etkenlere maruziyet erişkinlere oranla daha az olduğundan, genetik etkenlerin rolü ön plana çıkmaktadır. Aile agregasyon çalışmalarında İBH'lı hastaların birinci derece akrabalarında İBH riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (57). Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre ikizlerin her ikisinin de hasta olma riskinin daha yüksek olması, genetik faktörlerin İBH gelişimindeki rolünü göstermektedir (55).

Bağırsakta mukozal immünregülasyonda görülen bir dizi anormallik, sitokinlerin aktivasyonuna ve bağırsak enflamasyonuna yol açarak İBH patogenezinde birinci derece öneme sahip olmaktadır. Bu sitokinler İBH tedavisi için bilinen potansiyel hedeflerdir. İBH patogenezinde rol alan çok sayıda çevresel etken tanımlanmakla birlikte en önemlilerinin bağırsak mikrobiyotası olduğu düşünülmektedir (55). Zaman içerisinde İBH insidansında görülen artış kısmen mikrobiyomdaki değişikliklere bağlanabilir. Kanıtlar, sanayileşmiş ülkelerde yaşamının, batı tarzı beslenmenin, genç yaşlarda artmış antibiyotik kullanımının, yüksek aşılama oranları ve mikroplara daha az maruziyetin İBH ile arasında ilişki olduğunu göstermektedir (55).

İBH ile ilişkili bir takım özgül genler tanımlanmıştır. Bunların bazıları CH için, bazıları ise ÜK için spesifik iken, bazıları da her ikisinde de görülebilmektedir. CH için yatkınlık oluşturan gen bölgeleri 5. ve 16. kromozomlar üzerinde bulunmuştur. NOD2/CARD15 geni 16. kromozomda IBD1 lokusunda yer alan bir gendir. İBH ile ilişkisi belirlenen birçok gen olmasına karşın üzerinde en çok çalışılan ve ilk saptanan gen NOD2/CARD15 geni olup, bu gendeki üç farklı polimorfizmden iki kopya taşıyan bireylerde CH riskinin 20-40 kat arttığı bildirilmiştir (60).

Beşinci kromozom üzerinde iki taşıyıcıyı (OCTN1 ve OCTN3) kodlayan genlerin İBH ile ilişkisi gösterilmiştir. IBD5 polimorfizminin olduğu CH'lerde perianal hastalık, kolon tutulumu, çocuk hastalarda önemli boy ve ağırlık kaybı daha sıktır (61).

IL-23 birçok patolojik inflamatuvar reaksiyon ile ilişkilidir. IL-23 yolağının anti p40 antikoru ile bloke edilmesinin CH'de tedaviye yanıt oranlarını artırdığı saptanmıştır (62).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patofizyolojisi karmaşıktır. İBH'de inflamatuvar yanıt, bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş normal bir yanıt olabileceği gibi, bilinen bir ajana karşı gelişen sıra dışı bir yanıt da olabilir. Temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalığında Th1 ve Th17 yolları patogenezde önemlidir. Th1 sitokinleri (TNF α , IL-12 ve IL-18), CD4+ T hücrelerinin Th1 fenotipine farklılaşmasını indükleyen proinflamatuvar sitokinlerdir. Özellikle TNF α 'nın, bağırsak epitel hücrelerinden kemokin salgılanmasını teşvik etmesi, epitel bariyerini bozması ve bağırsak epitel hücrelerinin apoptozunu teşvik etmesi nedeniyle büyük öneme sahip olduğu görülmektedir (63). CH tedavisinde anti-TNF tedavilerinin açık başarısı bu sitokinin önemini vurgulamaktadır, ancak tam etki mekanizması TNF α 'yı basitçe bloke etmekten daha karmaşıktır ve hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin bileşenlerini etkiler (66). Th17 hücreleri, adını IL-17 üretme yeteneklerinden almıştır ancak aynı zamanda diğer bazı sitokinlerin üretiminde de rol oynarlar. Th17 yolu CH dahil İBH ile ilişkilendirilmiştir (65). İBH duyarlılığını etkileyen L-23R gen polimorfizmleri CH olgularında tanımlanmış ve pediatrik hastalar da dahil olmak üzere çok sayıda farklı popülasyonda doğrulanmıştır. Hayvan modelleri, ustekinumabın (insan IL-12/23 monoklonal antikoru) translasyonel çalışmaları ile Th17 ekseninin baskılanmasının bu hastalıklarda İBH ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir (63).

Ülseratif kolitte, CH'den farklı olarak hücre aracılı yanıtta çok immünolojik profil ağırlıklı olarak humoral bir yanıtla karakterizedir (66). ÜK'de, hem bağırsak lenfositleri hem de bağırsak lenfositleri tarafından immünooglobulin G1'in (IgG1) belirgin aşırı üretimi vardır. ÜK'de meydana gelen otoimmün süreci hangi faktör veya faktörlerin başlattığı henüz açıklığa

kavuşturulmamıştır (67). ÜK'de Th2 lenfosit sitokinleri olan interlökin 4 ve interlökin 10'un arttığı gösterilmiştir (63).

3.C. Klinik

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için kriterler Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından yayınlanmıştır. ESPGHAN dört hafta ya da daha uzun süreli ya da altı ay içinde iki kez ya da daha fazla karın ağrısı, diyare, hematokezya ve kilo kaybı varlığında İBH'den şüphe edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Karın ağrısı, kilo kaybı, diyare ve iştahsızlık İBH'de en çok karşılaşılan belirtilerdir (68).

3.C.a. Ülseratif Kolit

Kanlı, mukuslu kronik ishal ülseratif kolite işaret eden çok önemli bir bulgudur. Hastalar genellikle kronik diyare (%90), rektal kanama, hematokezya (%90), periumbilikal veya sol alt kadrana lokalize karın ağrısı yakınmaları ile başvururlar. Karın ağrısı genellikle dışkılama öncesi, diyareye eşlik eden kramp tarzındadır, ancak şiddeti Crohn hastalığında olduğundan daha hafiftir. Dışkılama sık ve sulu olup, sabah, yemekten sonra ve gece boyunca görülebilir. Ağırlık kaybı olsa da lineer büyüme etkilenmemiştir. Ekstraintestinal bulgulara ÜK'de, CH'ye göre daha az rastlanır (63).

Klinik semptomların ağırlığı farklılık gösterebilir. Çocuk ve adolesanların %50'sinde hafif hastalık tablosu söz konusudur. Günde dört kezden daha az dışkılama, sadece aralıklı hematokezya olup sistemik semptomlar ve ağırlık kaybı minimaldir. Fizik muayene bulguları normal veya karın palpasyonunda hafif bir hassasiyet vardır. Dışkıda makroskopik olarak çizgi şeklinde kanama veya gizli kan pozitif olabilir. Diğer laboratuvar bulguları normaldir veya hafif anemi ve akut faz reaktanlarında yükselme görülebilir. Daha ağır hastalık tablosunun görüldüğü olguların 1/3'lük kısmında ağırlık kaybı, dışkılama sıklığında artış ve sistemik bulgular belirgindir. Karında hassasiyet, laboratuvar bulgularında orta derecede lökositoz, hafif anemi ve akut faz reaktanlarında yükselme görülür. Pediatrik ÜK olgularının %10-15'i akut fulminan hastalık tablosunu gösterir. Ateş, derin anemi, hipoalbuminemi, lökositoz ve beş gün boyunca beşten daha fazla kanlı dışkılama fulminan koliti düşündürür. Kramp tarzında karın ağrısı, belirgin rektal kanama görülür ve

sıklıkla taşikardi, ortostatik hipotansiyon, yaygın karın hassasiyeti fulminan kolit tablosuna eşlik eder.

Ülseratif kolitin aktivite derecesinin belirlenmesi için çocuklarda Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PÜKAİ)'nden yararlanılmaktadır (Tablo 1) (69). PÜKAİ, hastalık aktivitesini endoskopik veya laboratuvar belirteçlerini içermeyen ölçen bir puanlama sistemidir. Klinikten kliniğe değişmekle birlikte, tedaviye yanıtta PÜKAİ'de 20 puanlık düşüşün elde edilmesi önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Tercihen son iki günün ortalaması alınmalıdır. Hastanın durumu çok hızlı değişiyorsa son gün de değerlendirilebilir (73).

Tablo 1: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PÜKAİ)

Ölçütler	Puan
Karın ağrısı	Yok:0 Önemsiz ağrı:5 Önemsiz ağrı:10
Rektal kanama	Yok:0 Az miktarda kan (dışkıların %50'sinden azında):10 Az miktarda kan (dışkıların çoğunda):20 Çok miktarda kan (dışkı içeriğinin %50'sinden çoğunda):30
Dışkı kıvamı	Şekli:0 Kısmen şekilli:5 Tamamen şekilsiz:10
24 saatteki dışkılama sayısı	0-2:0 3-5:5 6-8:10 >8:15
Gece dışkılama	Yok:0 Var:10
Aktivite düzeyi	Aktivitede kısıtlama yok:0 Aktivitede sınırlı kısıtlılık:5 Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite:10
Toplam	0-85
PÜKAİ skoru değerlendirilmesi	Remisyon:0-9 Hafif hastalık:10-34 Orta şiddetli hastalık:35-64 Şiddetli Hastalık:65-85

3.C.b Crohn hastalığı

Crohn hastalığında ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistem tutulabilir. En sık terminal ileumda görülürken, tutulan segmentler arasında

sağlam alanlar bulunur (skip areas). İnflamasyon tüm bağırsak katlarını etkiler. Karın ağrısı başlangıçta en sık rastlanan semptomdur, hastaların çoğunda gece uyandıran karın ağrısı mevcuttur. Diyare CH'li çocukların yarısından fazlasında görülür; noktürnal ve çoğunlukla kansızdır. Dışkıda taze kan perianal fissürü ya da sol kolon tutulumunu düşündürmelidir. Ateş, kusma, yorgunluk, iştahsızlık, tartı kaybı, büyümede ve pubertede gecikme, ÜK'ye göre daha sık görülür (63).

CH'de fistül oluşumu ÜK'ye göre daha sık görülür. Enteroenterik, enterokolik, enterovajinal, enterovezikal ve enterokutanöz fistüller görülebilir. Enteroenterik ve enterokolik fistüller sıklıkla yakınmaya sebep olmaz. Enterovezikal fistüller idrar yolu enfeksiyonu ve fekalüri gibi bulgulara sebep olur. Enterovajinal fistüller dışkı vajinal akıntıya yol açar ve tedavileri zordur. Entereokutanöz fistüllere ise sıklıkla daha önceki bir cerrahinin sızıntılı anastomozu sebep olur. Hemoraji, perforasyon, obstrüksiyon, apse ve karsinom gelişimi açısından hastalar takip edilmelidir (63).

Pediyatrik Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (PCHAI), hastalık aktivitesini laboratuvar belirteçlerini de dahil ederek ölçen bir puanlama sistemidir (Tablo 2). Crohn hastalığında tedaviye cevabı değerlendirmek için kullanılır. 1990 yılında oluşturulmuştur ve çocukluk yaş grubu için onaylıdır. PCHAI skoru 0-100 arasında değişebilir, yüksek skorlar daha aktif hastalığı ifade eder. PCHAI'ye göre 10'nun altı remisyon, 10-27,5 hafif, 30-37,5 orta, 40 üzeri şiddetli hastalık aktivitesi olarak değerlendirilmektedir. PCHAI'de 12,5 ve üzeri puan düşüşü olması tedaviye yeterli yanıt olarak kabul edilmektedir (70,71).

Tablo 2: Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCHAI)

Ölçütler	Puan
Öykü Özellikleri (Son 1 hafta)	
Karın ağrısı	•Yok:0 •Hafif:5 •Orta/Ağır şiddette:10
İshal	•0-1 kan içermeyen sulu:0 •0-2 az kan içeren semi-forme veya 2-5 sulu:5 •Bol kanlı veya >5 sulu veya noktürnal ishal:10
Genel durum	•İyi, günlük aktivitelerde kısıtlılık yok:0 •Orta, günlük işlerde kısıtlanma mevcut:5

	•Kötü, günlük işlerini sıklıkla yapamaz:10																
Laboratuvar																	
Hemotokrit %	<table border="0"> <tr> <td><10 yaş</td> <td>11-14 yaş</td> <td>15-19 yaş</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• ≥%33</td> <td>• ≥%34</td> <td>• ≥37</td> <td>:0</td> </tr> <tr> <td>• %28-32</td> <td>• %30-34</td> <td>• %32-36</td> <td>:2,5</td> </tr> <tr> <td>• <%28</td> <td>• <%30</td> <td>• %32</td> <td>:5</td> </tr> </table>	<10 yaş	11-14 yaş	15-19 yaş		• ≥%33	• ≥%34	• ≥37	:0	• %28-32	• %30-34	• %32-36	:2,5	• <%28	• <%30	• %32	:5
<10 yaş	11-14 yaş	15-19 yaş															
• ≥%33	• ≥%34	• ≥37	:0														
• %28-32	• %30-34	• %32-36	:2,5														
• <%28	• <%30	• %32	:5														
Eritrosit sedimantasyon hızı	<ul style="list-style-type: none"> •20 mm/saat:0 •20-50 mm/saat:2,5 •>50 mm/saat:5 																
Albümin	<ul style="list-style-type: none"> •>3,5 g/dl:0 •3,1-3,4 g/dl:5 •<3,0 g/dl:10 																
Fizik Muayene																	
Ağırlık	<ul style="list-style-type: none"> •Kilo alımı, ağırlık sabit ya da istemli kilo kaybı:0 •İstemsiz ağırlık sabit, %1-9 ağırlık kaybı:5 •≥%10 kilo kaybı:10 																
Tanı anında boy	<ul style="list-style-type: none"> • <1 persentil düşme:0 • ≥1, <2 persentil düşme:5 • >2 persentil düşme:10 																
İzlemde boy	<ul style="list-style-type: none"> •≥-1 SD büyüme geriliği:0 •<-1 SDS, >-2 SDS büyüme geriliği:5 • ≤-2 SDS büyüme geriliği:10 																
Karın	<ul style="list-style-type: none"> •Hassasiyet ve kitle yok:0 •Hassasiyet var veya hassasiyet olmadan kitle var:5 •Hassasiyet ve defans var veya belirgin kitle mevcut:10 																
Perirektal hastalık	<ul style="list-style-type: none"> • Yok veya asemptomatik deri katlantıları (skin tag):0 • 1-2 ağrısız fistül, az akıntılı, hassasiyet yok:5 • Aktif, akıntılı fistül, hassasiyet veya apse:10 																
Ekstraintestinal bulgular (geçen hafta içinde 3 gün süren ≥38,5°C ateş, artrit, üveit,E.Nodozum,P.gangrenozum)	<ul style="list-style-type: none"> • Belirti yok:0 • Belirti var:5 • ≥2 belirti:10 																
Hastalık Aktivitesi	<ul style="list-style-type: none"> Remisyon: <10 Hafif hastalık: 10-27,5 Orta şiddetli hastalık: 30-37,5 Şiddetli hastalık: >40 																

3.D. Ekstraintestinal bulgular

İnflamatuar bağırsak hastalığı primer olarak bağırsağı tutabildiği gibi, diğer organ sistemlerindeki bulgular ile de beraber olabilir. Bağırsak dışı bulgular CH'de ÜK'ye göre biraz daha sık görülür. İBH ile beraber görülen bağırsak dışı bulgulardan eklem, deri, göz, ağız ve hepatobiliyer sistem

tutulumu, ÜK veya CH'den hangisinde görüldüğünden bağımsız olarak, kolitle ilişkili olma eğilimindedir (55).

Periferik artrit, eritema nodozum, anemi gibi bazı bulguların varlığı, bağırsak hastalığının aktivitesiyle korelasyon gösterir. Pyoderma gangrenozumun aktivitesinin bağırsak hastalığının aktivitesiyle korelasyonu daha düşükken, sklerozan kolanjit, ankilozan spondilit ve sakroileit bağırsak hastalığıyla korelasyon göstermez. İBH'de görülen periferik artrit eklemlerde harabiyet oluşturmama eğilimindedir. Ankilozan spondilit hayatın üçüncü on yılında başlar ve en sık olarak insan lökosit antijeni B27 fenotipine sahip ülseratif kolitli hastalarda görülür. Eritema nodozum deri bulguları arasında en yaygın olanıdır. Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumu olan hastaların da artrite sahip olma olasılığı çok yüksektir. Glomerülonefrit, üveit ve pıhtılaşmaya yatkınlık çocuklukta ortaya çıkan diğer seyrek bulgulardır (55). Ekstraintestinal bulgulara Tablo 3'te yer verilmiştir.

Tablo 3: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

Kas-iskelet sistemi	Artralji, periferik artrit, ankilozan spondilit, sakroileit, granülomatöz artrit, granülomatöz sinovit, rabdomyoliz, pelvik osteomyelit, çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati
Dermatolojik	Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, edinsel epidermolizis bülloza, Sweet sendromu, psöriazis, skin tag, poliarteritis nodoza, melanom ve melanom dışı deri kanserleri, metastatik crohn hastalığı
Oral	Oral lezyonlar, keilit, aftöz stomatit ve glossit, granülomatöz oral crohn hastalığı, peristomatitis vegetans
Göz	Konjunktivit, üveit, irit, episklerit, retrobulber nörit, crohn keratopatisi, arka segment anormallikleri, retinal vasküler hastalık, koryoretinit
Kardiyak	Plöroperikardit, kardiyomyopati, endokardit, myokardit
Hepatobiliyer	Primer sklerozan kolanjit, safra kanallarının karsinomu, karaciğer yağlanması, kolelityazis, otoimmün hepatit
Pankreas	Pankreatit
Renal/ürolojik	Nefrolityazis, hipokalemik nefropati, enlamasyon, glomerülonefrit, renal amiloidoz, nefrotik sendrom, enterovezikal fistül, retroperitoneal abse
Hematolojik/Onkolojik	Anemi (demir, folat, vitamin B12 eksikliği, hemoliz), sistemik lenfoma, tromboflebit, vaskülit, trombozis,

	pulmoner emboli, portal ven trombozu, otoimmün hemolitik anemi
Nörolojik	Periferik nöropati, menenjit, vestibüler fonksiyon bozukluğu, psödotümör serebri, serebral vaskülit, migren
Bronkopulmoner	Fibrozan alveolit, pulmoner vaskülit, granülomatöz akciğer hastalığı, bronşektaziyle birlikte kronik bronşit
Endokrin ve metabolik	Büyüme geriliği, osteoporoz, osteomalazi, tiroidit, cinsiyet karakterlerinin gelişiminde gecikme

3.E. Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme yapılması gereklidir. Lüzum halinde ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans (MR) ve MR enterografi, kapsül endoskopi gibi görüntülemeler de yapılabilir. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir. Ancak kesin tanı için ince bağırsakların da görüntülenmesi gerekmektedir. Kronik ishal yakınması ile başvuran hastalarda dışkı incelemesi yapılmalıdır. Dışkı direkt incelemesi ve dışkı kültürü enfeksiyöz nedenlerin ayırt edilmesinde yararlı olacaktır. Dışkıda patojen saptanmasının İBH'yi kesin dışlamayacağı, İBH'nin enfeksiyöz ishallerden sonra başlayabileceği unutulmamalıdır (72).

Nötrofillerde bulunan kalsiyum bağlayıcı sitozolik bir protein olan kalprotektin; İBH tanı ve ayırıcı tanısında, tedavinin izleminde, hastalık aktivitesinin ve nükslerin belirlenmesinde invazif olmayan bir belirteç olarak kullanılabilir (55).

3.F. Tedavi

ÜK ve CH için hastalığı tamamen iyileştiren bir tıbbi tedavi yoktur. Tedavide amaç kronik enflamasyonun belirtilerini rahatlatmak, komplikasyonları önlemek (anemi, büyüme geriliği), hastalığın alevlenmesini önlemek, kortikosteroid maruziyetini en aza indirmek ve mümkünse mukozal iyileşmeyi sağlamaktır (55). Kullanılan özgül tedavi yaklaşımları hastalık tutulumunun lokalizasyonuna, enflamasyonun şiddetine, hastanın yaşına ve

komplikeasyonların varlığına bağlıdır. Hastalığın Şiddeti artıyorsa, hasta mevcut ilaçlara direnliyse veya steroid bağımlı hastalık varsa tedavinin arttırılması gerekir.

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar aminosalisilatlar, immunmodölatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler, probiyotikler ve biyolojik ajanlar olarak gruplandırılmaktadır.

Kortikosteroidler CH ve ÜK'de; klinik remisyonun indüksiyonunda etkilidir, ancak ocuk hastaların yaklaşık yarısı kortikosteroidlere bağımlı hale gelir veya ameliyat gerektirir. Yan etkilerinden dolayı idame tedavisi için uygun değildir.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen akut fulminan kolit, kronik persistan semptomlar, perforasyon, toksik megakolon gelişimi, sessiz hastalık seyrinde, kontrol kolonoskopide displazi saptanan olgu varlığında cerrahi tedavi düşünölmelidir (63).

4.İBH ve Biotin İlişkisi

İBH, gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan ve düzelen inflamasyonu ile karakterizedir. Her ne kadar İBH'nin kesin patogenezi belirsiz olsa da, mikrobiyal ve immün faktörlere ek olarak çeşitli karmaşık çevresel etkiler (örn. diyet, sigara içme, uyku) ile birlikte genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (73–75). İBH'nin genetik olarak yatkın bireylerde kommensal floraya karşı aşırı ve anormal immün yanıt sonucu geliştiği düşünölmektedir. Epidemiyolojik veriler İBH ile antibiyotik kullanımı, yaşamın erken ve geç dönemlerinde mikrobiyal maruziyet ve de muhtemelen diyet gibi bir dizi çevresel faktör arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. İBH'nin genetiği karmaşıktır ve poligenik olduğu düşünölmektedir. Genom alışmaları, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklıktaki düzensizliğin İBH gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (76). İBH'nin henüz kesin bir tedavisi olmadığı için etkin remisyonun sürdürölmesi tedavinin ana hedefidir. Bu nedenle inflamasyonun tetikleyicilerini ve inhibitörlerini belirlemek çok önemlidir. Birçok alışma, İBH'de inflamasyonun nedenleri ve/veya sonuçları

olarak çeşitli vitamin ve minerallerin olası etkilerini göstermiştir. Belirli mikro besinler büyük ilgi konusu olmuştur (77–80). Bunlar arasında immünolojik etkilerinden dolayı D vitamini ile İBH'de sıkça anemi görülmesi nedeniyle demir, folat ve B12 vitamini özellikle ilgi çekmiştir (81–83). Buna karşılık, biyotin gibi diğer mikro besinler gölgede kalmış ve henüz kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır.

Yapılan çalışmalarda biyotin NK lenfositlerinin aktivitesi, sitotoksik T lenfositlerinin üretimi, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşması ve yanıt vermesi için önemli olduğu gösterilmiştir (84). Biyotin eksikliği ile ilişkili bir durum olan çoklu karboksilaz eksikliği olan hastalarda T ve B hücresi bağışıklığındaki kusurlar bildirilmiştir (85). Biyotin eksikliğinde proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve interlökin-1 β (IL-1 β) düzeylerinde de artış gözlenmiştir (86). Biyotin eksikliği bu proinflamatuvar tepkiler nedeniyle enflamasyonu kolaylaştırır (7).

Bir moleküler çalışma ile biyotin eksikliğinin dentritik hücrelerden proinflamatuvar sitokinler olan TNF-a, IL-1 β , IL-23 ve IL-12p40 salgılanmasının arttırdığı ve bunun da Th hücre yanıtlarını proinflamatuvar Th1/Th17'ye yönlendirdiği gösterilmiştir. Hem IL-12/Th1 hem de IL-23/Th17 yanıtlarının, patojenlere karşı bağışıklık oluşturmak için gerekli olmasına rağmen aynı zamanda çok sayıda enflamatuvar hastalıkta önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, aşırı Th1 yanıtı multipl skleroz, crohn hastalığı, romatoid artrit ve kresentrik glomerülonefrit ile ilişkilidir (11). Benzer şekilde, artan IL-23/Th17 seviyelerinin, kronik enflamatuvar hastalıklarda patojenik önemi olduğu gösterilmiştir. Bu durum Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve bağırsaktaki kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir (7,12,87,88). Bu nedenle, biyotin eksikliği olan dentritik hücreler tarafından Th1/Th17 hücrelerinin artmış indüksiyonu, biyotin eksikliği ile ilişkili artan inflamasyonun mekanizmalarından birisi olabilir (7).

Biyotin taşıyıcısı SMVT'nin (SLC5A6 geninin ürünü) hasarlı olduğu fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hayvanların kusurlu biyotin taşınmasıyla eşit şekilde indüklenen biyotin eksikliğine yanıt olarak özellikle çekumda kronik spontan intestinal inflamasyon geliştirdiği gösterilmiştir (14).

Skupsky ve ark.'nın (13) yakın zamanda yapmış olduğu bir çalışmada dekstran sülfat verilerek kolit tablosu oluşturulan farelere biyotin tedavisi verilmiş, biyotin tedavisi verilen farelerde kolitin şiddetinin azaldığı, iyileşmenin hızlandığı görülmüştür. Hastalık aktivite indeksinde ve dışkı kalprotektin düzeylerinde azalma, kolon histolojisinde iyileşme saptanmıştır. Ek olarak, biyotinle tedavi edilen farelerde inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile NF-κB aktivasyonunun azaldığı ve bu sayede bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmuş olduğu görülmüştür.

Biyotin ve İBH ile ilgili mevcut kanıtlar büyük ölçüde hayvan deneyi ve prelinik çalışmalardan kaynaklansa da, bu çalışmalardan elde edilen bulgular son derece umut vericidir. Ancak çok az sayıda klinik çalışma olduğundan, bu klinik öncesi bulguların klinikteki gerçek yaşam deneyimini doğru bir şekilde yansıtıp yansıtmadığı belirsizdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ile Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yapıldı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış hastalar ve sağlıklı kan donörleri arasında karşılaştırmalı, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak gerçekleştirildi. Çocuk gastroenteroloji polikliniğinden takipli, Eylül 2022 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran, 2008 yılından önce doğmuş, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı, biyotinidaz enzimi topuk kanından taranmamış hastaların dosyaları hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Olguların serum biyotinidaz enzim aktivitesi, serum biyotin düzeyleri, demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü), İBH tanı yaşı, ÜK'li hastaların PÜKAİ, CH'li hastaların PCHAİ skorlarına göre belirlenmiş hastalık şiddeti ve olguların ek hastalıkları tarandı.

Hastanemizde kullanılan biyotinidaz enzim aktivitesi referans aralığı 3,5-17,5 U/L'dir. Bu değer üzerinden hesaplamalar yapıldı ve %100 biyotinidaz enzim aktivitesi 10,5 U/L olarak hesaplandı. Biyotinidaz enzim aktivitesi %10 olarak hesaplanan 1,05 U/L değerinin altında olan olgular tam BE, %10-30 arası olarak hesaplanan 1,05 U/L - 3,15 U/L değerleri arasında olan olgular kısmi BE olarak değerlendirildi. Biyotinidaz enzim aktivitesi ölçüm birimi olarak U/L kullanılmıştır ve bu birim nmol/dk/ml birimi ile eşittir. Biyotinidaz enzimi hastanemiz biyokimya laboratuvarında florometrik yöntemle çalışılmıştır.

Hastalardan rutin kontrol için alınan kan numuneleri Hettich marka 5680 30-A isimli cihazda 3504/dk devirde 10 dk sürede santrifüj edildikten sonra serum numuneleri toplandı ve -20 derecede muhafaza edildi. Toplanan numuneler daha sonra Immundiagnostik Human Biyotin ELISA (K8140, Bensheim, Germany) isimli biyotin kiti ile kompetitif ELISA (enzim bağlı immunosorbant assay) yöntemiyle hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılarak serum biyotin düzeyleri ölçüldü. Ölçüm birimi ng/L, ölçüm aralığı

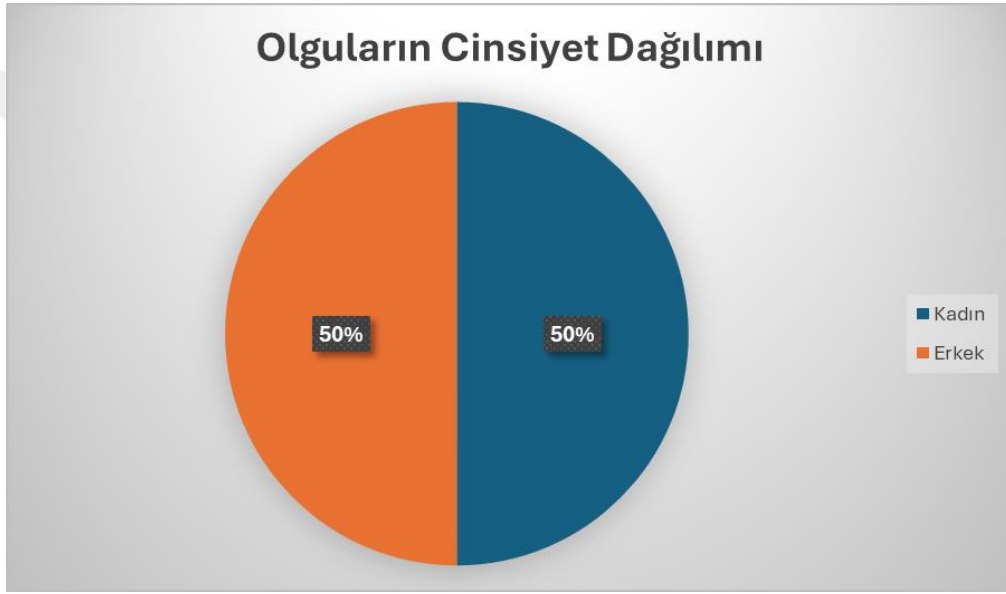
48.1-1100 ng/L idi. Biotin referans aralıkları; normal >250 ng/l, suboptimal 100-250 ng/l, eksiklik <100 ng/l olarak belirlendi.

İBH tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak amacıyla çocuk metabolizma polikliniğine çeşitli şikâyetlerle başvurmuş, bilinen sistemik hastalık tanısı olmayan, sigara kullanmayan, herhangi ilaç tedavisi almayan 29 olgunun serum biyotinidaz enzim aktivitesi ve serum biyotin düzeyleri dosyadan tarandı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 26 yazılımı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Hastaların değerleri verilerimiz normal dağılım gösterdiğinden dolayı istatistiksel olarak Bağımsız İki Örneklem T testi (Independent-samples T test) ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiş olup, tetkikler hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda; 2008 yılından önce doğduğu için topuk kanı taramasında BE taranmamış, çocuk gastroenteroloji polikliniğinden İBH tanısıyla takipli 50 hasta mevcuttu. Olguların %50'si (n=25) erkek, %50'si (n=25) kadın cinsiyetti. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Hastalarımız tanı dağılımlarına göre incelendiğinde %56'sının (n:28) ÜK, %44'ünün (n:22) CH tanılı olduğu görüldü. Hastaların tanı dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların tanıları

Tanı	Sayı (N)	Yüzde (%)
Ülseratif kolit	28	56
Crohn	22	44
Toplam	50	100

Hastalarımızın yaş ortalaması 16,72 yıl olup, en küçüğü 14 yaşında en büyüğü ise 23 yaşındadır. Hastalarımızın yaşları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların güncel yaşları

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (yıl)	14	23	16,72

Tablo 6'da gösterildiği gibi hastalarımızın tanı yaşları incelendiğinde en erken tanı yaşı 7 yıl, en geç tanı yaşı ise 18 yıldır. Hastaların tanı yaşı ortalaması 13,56 yıldır.

Tablo 6: Hastaların tanı yaşları

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Tanı Yaşı (yıl)	7	18	13,56

Hastalarımızın ebeveynler arası akrabalık bağları incelendiğinde %78'inde (n:39) akrabalık yoktu, %22'sinde (n:11) akrabalık bağı mevcuttu. Ebeveynler arası akrabalık oranları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Ebeveynler arası akrabalık

	Sayı (N)	Yüzde (%)
Yok	39	78,0
Var	11	22,0
Toplam	50	100,0

Tablo 8’de görüldüğü üzere hastalarımızın crohn hastalığı ve ülseratif kolit dışında herhangi bir ek hastalığının olup olmadığına bakıldığında, 13 (%26) olguda ek hastalık mevcutken, 37 (%74) olguda yoktu. 2’şer (%4) olguda ailevi akdeniz ateşi (FMF), FMF ve juvenil idiopatik artrit (JİA), kronik gastrit, 1’er (%2) olguda ise tip 1 diabetes mellitus, bruton agammaglobulinemisi, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), kronik rekürren multifokal osteomyelit (CRMO), kronik ürtiker, büyüme gelişme geriliği ve çölyak hastalığı mevcuttu.

Tablo 8: Ek hastalık

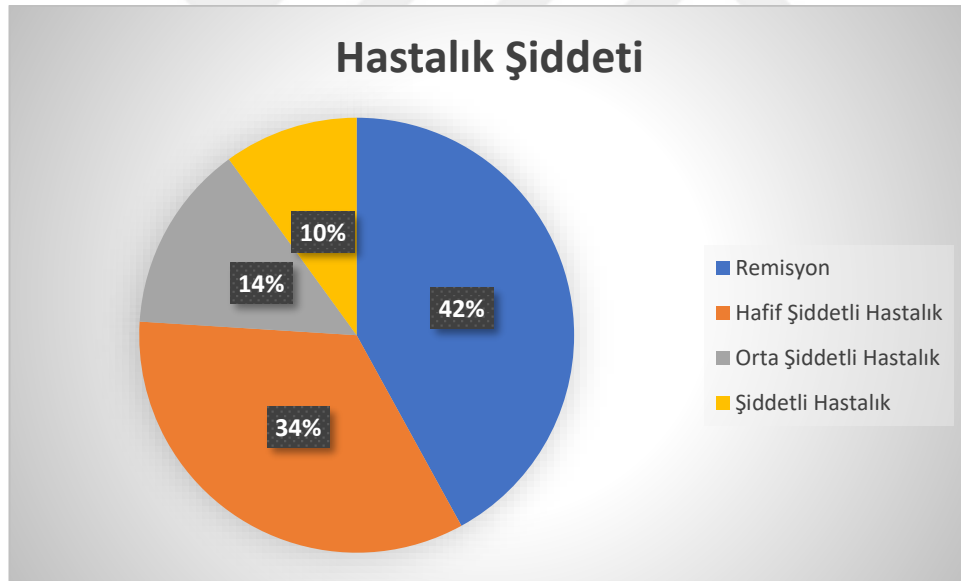
	Sayı (N)	Yüzde (%)
Var	13	26,0
Yok	37	74,0
Total	50	100,0

Tablo 9’da crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanılı olgularda ortalama, minimum ve maksimum serum biyotin ve biyotinidaz enzim aktivite düzeyleri görülmektedir.

Tablo 9: Serum biyotin ve biyotinidaz düzeyleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Serum biyotin düzeyi (ng/l) (N:>200 Ng/L)	109	634	302,34
Serum biyotinidaz aktivitesi (U/L) (N:3,5-17,5 U/L)	0,43	15,86	7,39

Şekil 5 ve Tablo 10'da gösterilmiş olduğu gibi toplam 50 kişilik crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanılı hastalarımızın 21'i (%42) remisyonda, 17'si (%34) hafif şiddetli hastalık, 7'si (%14) orta şiddetli hastalık ve 5'i (%10) şiddetli hastalık aktivitesindedir.



Şekil 5: Hastaların hastalık şiddetleri

Tablo 10: Hastaların hastalık şiddetlerinin yüzdesel dağılımı

	Sayı (N)	Yüzde (%)
Remisyon	21	42
Hafif Hastalık	17	34
Orta Şiddetli Hastalık	7	14
Şiddetli Hastalık	5	10
Toplam	50	100,0

Tablo 11’de görüldüğü gibi 22 CH tanılı hastanın 9’u remisyonunda, 9’u hafif hastalık, 1’i orta şiddetli hastalık ve 3’ü şiddetli hastalık kliniğinde; diğer grup olan 28 ÜK tanılı hastadan 12’si remisyonunda, 8’i hafif hastalık, 6’sı orta şiddetli hastalık ve 2’si şiddetli hastalık kliniğindeydi.

Tablo 11: Hastalık şiddetleri

Hastalık şiddeti	Tanı		Toplam
	Crohn	Ülseratif kolit	
Remisyon	9	12	21
Hafif Hastalık	9	8	17
Orta Şiddetli Hastalık	1	6	7
Şiddetli Hastalık	3	2	5
Toplam	22	28	50

Tablo 12’de görüldüğü gibi hasta grubun hastalık şiddetleri serum biyotin ve biyotinidaz enzim aktivite düzeyleri bakımından incelendiğinde

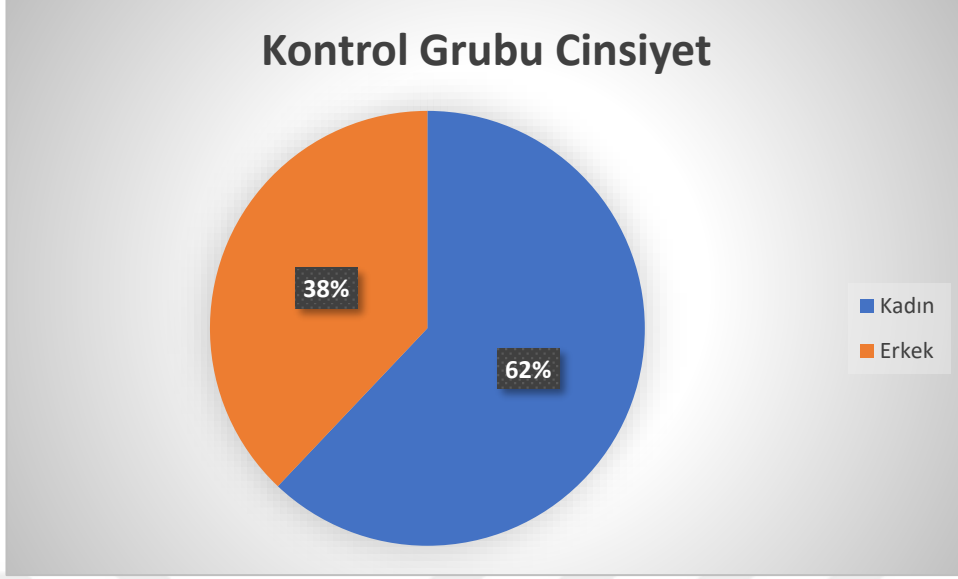
biyotinidaz aktivitesi ortalaması 7,39 U/L, şiddetli hastalık durumunda 3,29 U/L, remisyondaki hastalarda 8,44 U/L'dir. Serum biyotin düzeyi hastalık şiddetlerine göre incelendiğinde ortalama değer 302,34 ng/l, şiddetli hastalığı olanlarda 348,2 ng/l, remisyonlu hastalarda ise 311,1 ng/l'dir.

Hastalık şiddetlerine göre serum biyotinidaz enzim aktivitesi ve biyotin düzeyleri incelendiğinde hastalık şiddetlerinin grupları arasında istatistiksel olarak biyotinidaz enzim aktivitesi açısından fark görülürken ($P=0,026 < 0,05$), biyotin düzeyi olarak bir fark görülmemiştir ($P=0,766 > 0,05$). Serum biyotinidaz aktivitesi olarak yapılan incelemede bu farkın remisyondaki hastalar ile şiddetli hastalığı olanlar arasında bir fark oluşturduğu görülmüştür ($P=0,014 < 0,05$). Hafif şiddetli ve orta şiddetli hastalığı olan olgular arasında benzer ilişki görülmemiştir.

Tablo 12: Biyotin ve biyotinidaz düzeylerine göre hastalık şiddetlerinin dağılımı

		N	Minimum	Maksimum	Ortalama
Serum biyotinidaz aktivitesi (U/L) (N:3,5-17,5 U/L)	Remisyon	21	4,55	15,86	8,4467
	Hafif Hastalık	17	3,32	13,60	7,4282
	Orta Şiddetli Hastalık	7	4,57	12,39	7,1071
	Şiddetli Hastalık	5	0,43	4,61	3,2940
	Toplam	50	0,43	15,86	7,3976
Serum biyotin düzeyi (Ng/L) (N:>200 Ng/L)	Remisyon	21	117	692	311,10
	Hafif Hastalık	17	109	632	289,12
	Orta Şiddetli Hastalık	7	168	574	275,43
	Şiddetli Hastalık	5	244	524	348,20
	Toplam	50	109	634	302,34

Kontrol grubunun %38'ini erkekler (n:11), %62'sini (n:18) kadınlar oluşturmaktaydı. Tablo 13 ve Şekil 6'da cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 6: Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Tablo 13: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	11	38,0%
	Kadın	18	62,0%

29 kişilik kontrol grubunun yaş ortalaması 18,76 yıl olup, en genç hasta 14 yaşında, en yaşlı hasta ise 29 yaşındaydı. Kontrol grubunun yaş dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Kontrol grubunun yaş dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (yıl)	14	29	18,76

Tablo 15'te görüldüğü üzere 29 kişilik sağlıklı kontrol grubunun serum biyotin düzeyi en düşük 204 ng/l, en yüksek 610 ng/l olarak saptandı. Ortalama değeri 370,07 ng/l idi. 50 kişilik hasta grubunun serum biyotin düzeyi minimum 109 ng/l, en yüksek 634 ng/l olarak saptandı. Ortalama değer 302,34 ng/l olarak tespit edildi. Hastaların değerleri verilerimiz normal dağılım gösterdiğinden dolayı istatistiksel olarak Bağımsız İki Örneklem T testi ile

karşılaştırıldı. P değeri: 0,023<0,05 olduğundan dolayı hasta grup ve sağlıklı gruplar arasındaki serum biyotin düzeylerinin anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda ortalama serum biyotin düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük saptandı.

Tablo 15: İBH tanılı hasta grup ve kontrol grubunun serum biyotin düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	P*
Hasta Serum					
Biyotin Düz.	50	109	634	302,34	
(Ng/L) (N:>200 Ng/L)					0,023
Sağlıklı Serum					
Biyotin Düz.	29	204	610	370,07	
(Ng/L) (N:>200 Ng/L)					

*Bağımsız İki Örneklem T testi

Serum biyotin düzeyleri <100 ng/l (eksiklik), 100-250 ng/l (supoptimal), >250 ng/l (optimal) olarak değerlendirildiğinde İBH tanılı hastaların hiçbirinde serum biyotin düzeyi <100 ng/l saptanmadı. 23 hastada (%46) 100-250 aralığında, 27 hastada (%54) >250 saptandı. Kontrol grubunda İBH tanılı hastalarla benzer olarak hiçbirinde serum biyotin düzeyi <100 ng/l saptanmadı. 100-250 ng/l aralığında 4 kişi (%13.8), >250 ng/l arasında 25 kişi (%86,2) saptandı.

Tablo 16'da görüldüğü üzere 29 kişilik sağlıklı kontrol grubunun biyotinidaz enzim aktivite düzeyi minimum 4,56 U/L, maksimum 19,48 U/L olarak saptandı. Ortalama değeri 10,37 U/L idi. 50 kişilik hasta grubunun biyotinidaz enzim aktivite düzeyi minimum 0,43 U/L, maksimum 15,86 U/L olarak saptandı. Ortalama değer 7,39 U/L olarak tespit edildi. Hastaların verileri normal dağılım gösterdiğinden veriler istatistiksel olarak Bağımsız İki Örneklem T testi ile karşılaştırıldı. P değeri: 0,0008<0,05 olduğundan dolayı hasta ve sağlıklı gruplar arasında biyotinidaz enzim aktivite düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo 16: İBH tanılı hasta grup ve kontrol grubunun biyotinidaz aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	P*
Hasta Biyotinidaz					
Aktivitesi (U/L)	50	0,43	15,86	7,39	
(N:3,5-17,5 U/L)					0,0008
Sağlıklı Biyotinidaz					
Aktivitesi (U/L)	29	4,56	19,48	10,37	
(N:3,5-17,5 U/L)					

*Bağımsız İki örneklem T testi

Tablo 17 ve Tablo 18’de CH tanılı olguların serum biyotin ve biyotinidaz aktiviteleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Biyotinidaz enzim aktivite düzeyi CH tanılı olgularda en düşük 0,43 U/L, en yüksek 15,86 U/L, ortalama değer ise 7,90 U/L olarak tespit edildi. P değeri: 0,034<0,05 olduğundan biyotinidaz enzim aktivite düzeyi CH tanılı olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. CH tanılı olguların serum biyotin düzeyi minimum 117 ng/l, maksimum 634 ng/l, ortalama değer ise 302,34 ng/l olarak tespit edildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P değeri: 0,090 idi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 17: CH tanılı hasta ve kontrol grubunun biyotinidaz aktivitesi düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	P*
Crohn Biyotinidaz					
Aktivitesi (U/L)	22	0,43	15,86	7,90	
(N:3,5-17,5 U/L)					0,034
Sağlıklı Biyotinidaz					
Aktivitesi (U/L)	29	4,56	19,48	10,37	
(N:3,5-17,5 U/L)					

*Bağımsız İki Örneklem T testi

Tablo 18: CH tanılı olgularla kontrol grubunun serum biyotin düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	P*
Crohn Serum Biyotin					
Düz. (Ng/L)	22	117	634	302,34	
(N:>200 Ng/L)					0,090
Sağlıklı Serum Biyotin					
Düz. (Ng/L)	29	204	610	370,07	
(N:>200 Ng/L)					

*Bağımsız İki Örneklem T testi

Tablo 19 ve Tablo 20’de ÜK tanılı olguların serum biyotin ve biyotinidaz aktiviteleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Biyotinidaz enzim aktivite düzeyi ÜK tanılı olgularda minimum 3,32 U/L, maksimum 14,18 U/L, ortalama değer ise 6,99 U/L olarak tespit edildi. P değeri: 0,001<0,05 olduğundan biyotinidaz enzim aktivite düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. ÜK tanılı olguların serum biyotin düzeyi minimum 109 ng/l, maksimum 494 ng/l, ortalama değer ise 301,21 ng/l olarak tespit edildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P değeri: 0,023 idi. Yani ÜK tanılı olgularda serum biyotin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü.

Tablo 19: ÜK tanılı hasta ve kontrol grubunun biyotinidaz aktivitesi düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	P*
Ülseratif Kolit					
Biyotinidaz Aktivitesi	28	3,32	14,18	6,99	
(U/L) (N:3,5-17,5 U/L)					0,001
Sağlıklı Biyotinidaz					
Aktivitesi (U/L)	29	4,56	19,48	10,37	
(N:3,5-17,5 U/L)					

*Bağımsız İki Örneklem T testi

Tablo 20: ÜK tanılı olgularla kontrol grubunun serum biyotin düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	P*
Ülseratif Kolit Serum					
Biyotin Düz. (Ng/L)	28	109	494	301,21	
(N:>200 Ng/L)					0,023
Sağlıklı Serum Biyotin					
Düz. (Ng/L)	29	204	610	370,07	
(N:>200 Ng/L)					

*Bağımsız İki Örneklem T testi

İBH tanılı hasta grubunda serum biyotinidaz aktivitesi <%10, yani tam biyotinidaz enzim eksikliği olan bir hasta saptandı. Hastamız 17 yaşında CH tanılı, şiddetli hastalık aktivitesinde, erkek cinsiyetliydi. CH tanısına ek olarak büyüme gelişme geriliği mevcuttu. Serum biyotin düzeyi 244 ng/l saptandı. Bunun dışında hasta grubunda tam ya da kısmi biyotinidaz enzim eksikliği saptanmadı. 50 hastadan 1'i tam biyotinidaz enzim eksikliği tanısı aldı. Bu oran tüm hastaların %2'sine denk gelmektedir.

Sağlıklı kontrol grubunda biyotinidaz enzim aktivitesi <%30 olan hasta saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Suda çözünen vitaminler ailesinin bir üyesi olan biyotin (H vitamini veya B7 vitamini), beş karboksilaz için gerekli bir koenzim görevi gören bir B kompleksi vitaminidir. Hücrel metabolizma, proliferasyon ve hayatta kalma için gerekli olması nedeniyle normal insan sağlığı için vazgeçilmez bir mikro besindir. Ciddi derecelerde biyotin eksikliğinde, nörolojik problemler, immün sistem bozukluğu, artmış inflamasyon, optik atrofi, işitme kusurları ve deri anormalliklerinin görüldüğü bilinmektedir (3). Biyotin eksikliği, biyotinidaz eksikliği gibi doğuştan biyotin metabolizması bozukları dışında protein-enerji malnütrisyonu, uzun süreli parenteral beslenme, antikonvülsan tedavi, hamilelik, alkolizm, sigara içme gibi çeşitli faktörlerle de ilişkilendirilmiştir (19,22,49,89,90).

Kesin kanıtlar eksik olmasına rağmen, bazı veriler biyotin eksikliğinin İBH tanılı olgularda sağlıklı popülasyona göre daha sık ortaya çıkabileceğini göstermektedir (90,91). Fernandez-Banares ve ark. (91) ile Abad-Lacruz ve ark.'nın (92) yapmış olduğu çalışmalar biyotinin inflamasyon ve bağışıklıktaki rolünün gün ışığına çıkmasından çok önce yayınlanmıştı. Her iki çalışmada da İBH olgularının sayısı sırasıyla 23 ile 8 gibi azdı ve araştırma esas olarak biyotin eksikliğinden ziyade tüm vitamin eksikliklerini içeriyordu. Abad-Lacruz ve ark. (92), biyotin eksikliğinin İBH'nin kendisinden ziyade protein enerji malnütrisyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna vardı, çünkü o dönemde (1988), İBH'li hastaların hastaneye başvurdukları sırada sıklıkla protein enerji malnütrisyonu vardı. Bugün artan kanıtlar biyotin durumu ile İBH arasında henüz anlaşılamayan daha derin bir ilişkiye işaret etmektedir.

Ghosal ve ark.'nın (14) yapmış olduğu fareler üzerinde bir çalışmada SMVT'nin biyotin emiliminden sorumlu tek taşıyıcı olduğu, SMVT hasara uğratılmış farelerde biyotin eksikliğinin geliştiği, ilginç bir şekilde bu farelerde ince bağırsakta (kısalmış villus, displazi) ve çekumda (kronik aktif inflamasyon, displazi) histolojik anormalliklerin görüldüğünü bildirildi. Sabui ve ark. (8)

SMVT'nin ve biyotin eksikliğinin bağırsak inflamasyonundaki rolünü araştırmaya devam etti, farelerde diyete bağlı biyotin eksikliğinin proinflamatuvar sitokinlerde ekspresyon artışı, bağırsak duvarında artmış geçirgenlik ile birlikte ekumda İBH benzeri kronik aktif inflamasyonun gelişimine sebep olduğunu bildirdiler (8). Bu bulgular doğrultusunda Kuroishi ve ark. (9) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada biyotin eksikliğinin TNF- α ekspresyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Bu durum biyotinin inflamatuvar hastalıklarda etkili bir faktör olabileceğini dűřündürmektedir. Daha yakın zamanlarda Skupsky ve ark. (13), dekstran sűlfat verilerek kolit oluşturulmuş farelerde oral biyotin takviyesinin bu farelerde kalprotektin düzeylerini dűřürdüđü, bağırsak histolojisinde iyileşme sağladığı, NF-kB aktivasyonunu baskılayarak inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu engellediği ve bağırsağın endotel bariyerinin bütünlüğünün korunmasına yardımcı olduğunu bildirilmiştir. Bu durum İBH tanılı hastalara oral biyotin takviyesinin faydalı olacağını dűřündürmüřtür.

Biyotinidaz enzim eksikliği ülkemizde 2008 yılından sonra taranmaya başlamıştır. BE ileri yaşlarda da belirti verebilir. Farklı klinik bulgulara sahip geç başlangıçlı olguların varlığı, biyotinidaz eksikliği hakkında daha öğrenilecek çok řey olduğunu göstermektedir. Bu sebeple alışmamızda İBH tanılı hastalarda biyotinidaz enzim ve biyotin eksikliğini araştırmayı amaçladık. 2022 yılında Erbach ve ark.(54) İBH tanılı 138 hasta (72 crohn hastalığı, 66 ülseratif kolit) ile 80 sağlıklı kontrol grubunda biyotin eksikliğini araştırmak amacıyla serum 3-hidroksiizovaleril karnitin (3HIVC) düzeyini karşılaştırdıklarında, İBH tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede 3HIVC yűksekliliđi saptandı.

Bizim alışmamız İBH tanılı hastalarda biyotinidaz enzim aktivitesi ve serum biyotin düzeyi bakılan ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak hastalık lokalizasyonuna göre sınıflandırma yapılmaması, hasta sayısının az oluşu, kan alma sırasında hastaların beslenme durumunun belgelenememiş oluşu ve çalışmaya

katılmadan önce hastalar için herhangi bir beslenme ön koşulu belirlenmemesi sayılabilir.

Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda biyotinidaz aktivitesi ve serum biyotin düzeyini sorguladık. Hasta grubunda serum biyotin ve serum biyotinidaz enzim aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Biyotinidaz enzim aktivite düzeyleri serum biyotin düzeyine göre istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Bunun sebebi serum biyotin düzeyleri ölçümünün günlük dalgalanmalar göstermesi olabilir (93). Bir hastamızda tam biyotinidaz enzim eksikliği saptandı. Biyotinidaz enzim aktivitesi %6 (0,43 U/L) idi. Hastamız 17 yaşında erkek, crohn tanılı ve şiddetli hastalık aktivitesindeydi. Crohn tanısına ek olarak büyüme gelişme geriliği mevcuttu. Serum biyotin düzeyi 244 ng/l saptandı. Çocuk metabolizma bölümünde takibe alındı ve biyotin tedavisi başlandı. BTD geni dizi analizi yapıldı ve p.Val457Met (c.1369>A) heterozigot mutasyonu saptandı. Biyotinidaz enzim eksikliği bulguları ilerleyen yaşlarda da çıkabilir, bu sebeple topuk kanı taraması yapılmamış olgularda İBH benzeri bulgular varlığında biyotinidaz enzim aktivitesinin bakılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

CH ve ÜK olguları ayrı ayrı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ÜK ve CH tanılı olguların biyotinidaz enzim aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü. Serum biyotin düzeyleri ÜK tanılı olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken CH tanılı olgularda anlamlı düşüklük saptanmadı.

Hastalık şiddetlerine göre biyotinidaz enzim aktivitesi ve serum biyotin düzeyleri karşılaştırıldığında hastalık şiddetlerinin grupları arasında istatistiksel olarak biyotinidaz enzim aktivitesi ($P=0,026<0,05$) açısından fark saptanmıştır. Remisyonlu hastalara göre şiddetli hastalık aktivitesi gösterenlerde biyotinidaz enzim aktivitesi daha düşük saptanmıştır, fakat hafif hastalık ve orta hastalıkta benzer ilişki kurulamamıştır. Biyotin düzeyleri incelendiğinde hastalık şiddetiyle biyotin düzeylerinin ($P=0,766>0,05$) arasında ilişki görülememiştir. Bu durum hastalık grubumuzda remisyonadaki

hastaların daha fazla olmasından, aktif hastalığa sahip hasta sayımızın daha az olmasından kaynaklı olabilir fakat Erbach ve ark. da (54) bizim çalışmamızdaki sonuca benzer bir sonuç olarak hastalık şiddetleri arttıkça serum biyotin düzeyinin azalmadığı sonucuna varmıştır.

Sonuç olarak, İBH tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre biyotinidaz enzim aktivitesi ve serum biyotin düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüklük saptadık. Bir hastaya tam biyotinidaz eksikliği tanısı koyduk. İBH tanılı hastalarda serum biyotin düzeyinin ölçülmesi, düşüklük varsa biyotin takviyesi faydalı olacaktır. Aynı şekilde İBH semptomları gösteren hastalarda topuk kanından tarandıysa biyotinidaz enzim aktivite düzeyi bakılmalıdır. Bu konuda daha geniş popülasyonlu çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. StatPearls Publishing,2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560607/> (Erişim tarihi:12.04.2023)
2. Bistas KG, Tadi P. Biotin. StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554493/> (Erişim tarihi:06.03.2023)
3. Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. StatPearls Publishing, 2023 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547751/> (Erişim tarihi:06.03.2023)
4. Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia-Cazorla A, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases. 7th Edition. Berlin:Springer;2022.
5. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatrica* 1998;87:1102-3.
6. Wolf B. Biotinidase Deficiency. GeneReviews, 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/> (Erişim tarihi:08.03.2024)
7. Agrawal S, Agrawal A, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2016;311:386-91.
8. Sabui S, Bohl JA, Kapadia R et al. Role of the sodium-dependent multivitamin transporter (SMVT) in the maintenance of intestinal mucosal integrity. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2016;311:561-70.
9. Kuroishi T, Endo Y, Muramoto K, Sugawara S. Biotin deficiency up-regulates TNF-alpha production in murine macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* 2008;83:912-20.
10. Kuroishi T, Kinbara M, Sato N et al. Biotin status affects nickel allergy via regulation of interleukin-1beta production in mice. *The Journal of Nutrition* 2009;139:1031-6.
11. Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *International Immunology* 2016;28:163-71.
12. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discovery Medicine* 2012;14:253-62.
13. Skupsky J, Sabui S, Hwang M et al. Biotin Supplementation Ameliorates Murine Colitis by Preventing NF-κB Activation. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2020;9:557-67.
14. Ghosal A, Lambrecht N, Subramanya SB, Kapadia R, Said HM. Conditional knockout of the Slc5a6 gene in mouse intestine impairs biotin

absorption. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013;304:64-71.

15. Karaca M, Özgül RK, Ünal Ö et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *European Journal of Pediatrics* 2015;174:1077-84.

16. Said HM. Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects. *Subcellular Biochemistry* 2012;56:1-19.

17. McMahon RJ. Biotin in metabolism and molecular biology. *Annual Review of Nutrition*. 2002;22:221-39.

18. Combs GF, Mcclung JP. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. 6th Edition. San Diego: Academic Press;2022.

19. Innis SM, Allardyce DB. Possible biotin deficiency in adults receiving long-term total parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1983;37:185-7.

20. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, Kochen W. Biotin status of epileptics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1985;447:297-313.

21. Hayashi A, Mikami Y, Miyamoto K et al. Intestinal Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce Alopecia through Overgrowth of *Lactobacillus murinus* in Mice. *Cell Reports* 2017;20:1513-24.

22. Sealey WM, Teague AM, Stratton SL, Mock DM. Smoking accelerates biotin catabolism in women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:932-5.

23. Mock DM. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *The Journal of Nutrition* 2017;147:1487-92.

24. Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T et al. Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. *Pediatrics International Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2014;56:286-8.

25. Zempleni J, Wijeratne SSK, Hassan YI. Biotin. *BioFactors* 2009;35:36-46.

26. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:30409-12.

27. Zempleni J, Mock D. Biotin biochemistry and human requirements. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1999;10:128-38.

28. Kothapalli N, Sarath G, Zempleni J. Biotinylation of K12 in Histone H4 Decreases in Response to DNA Double-Strand Breaks in Human JAR Choriocarcinoma Cells¹². *The Journal of Nutrition* 2005;135:2337-42.

29. Zempleni J, Chew YC, Hassan YI, Wijeratne SSK. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin: are biotin requirements being met? *Nutrition Reviews* 2008;66:46-8.
30. Rodriguez-Melendez R, Zempleni J. Regulation of gene expression by biotin (review). *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2003;14:680-90.
31. Scheerger SB, Zempleni J. Expression of oncogenes depends on biotin in human small cell lung cancer cells NCI-H69. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2003;73:461-7.
32. Said HM, Thuy LP, Sweetman L, Schatzman B. Transport of the biotin dietary derivative biocytin (N-biotinyl-L-lysine) in rat small intestine. *Gastroenterology* 1993;104:75-80.
33. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: A novel vitamin recycling defect. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1985;8:53-8.
34. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2008;3:715-24.
35. Daberkow RL, White BR, Cederberg RA, Griffin JB, Zempleni J. Monocarboxylate transporter 1 mediates biotin uptake in human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Nutrition* 2003;133:2703-6.
36. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019;42:647-54.
37. Yurdakök M, Kasapkara ÇS, Coşkun T et al. *Yurdakök Pediatri*. 1. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
38. Suormala TM, Baumgartner ER, Bausch J, Holick W, Wick H. Quantitative determination of biocytin in urine of patients with biotinidase deficiency using high-performance liquid chromatography (HPLC). *Clinica Chimica Acta* 1988;177:253-69.
39. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genetics in Medicine* 2012;14:565-75.
40. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010;100:6-13.
41. Ovalı F, Erçin S. Yenidoğan Taramaları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2019;11:193-9.
42. Erdol S, Kocak TA, Bilgin H. Evaluation of 700 patients referred with a preliminary diagnosis of biotinidase deficiency by the national newborn metabolic screening program: a single-center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2023;36:555-60.
43. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı, 2023.

https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Dokumanlar/Egitim_Dokumanlari/Saglik_Personeli/NTP_Saglik_Personeli.pdf. (Erişim tarihi: 01.03.2024)

44. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:27-34.
45. Mock DM, Henrich CL, Carnell N, Mock NI. Indicators of marginal biotin deficiency and repletion in humans: validation of 3-hydroxyisovaleric acid excretion and a leucine challenge. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76:1061-8.
46. Baumgartner ER, Suormala T, Wick H, Bausch J, Bonjour JP. Biotinidase Deficiency Associated with Renal Loss of Biocytin and Biotin. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1985;1:272-87
47. Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The Biotinidase Gene Variants Registry: A Paradigm Public Database. *G3: Genes, Genomes, Genetics* 2013;3:727.
48. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560607/> (Erişim tarihi: 07.05.2023).
49. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al. Wolf B. Biotinidase Deficiency GeneReviews,1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/> (Erişim tarihi: 15.04.2024)
50. Baumgartner ER, Suormala T. Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1997;67:377-84.
51. Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain: A Journal of Neurology* 1998;121:1267-79.
52. Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno, Jr. JS et al. Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease Maps to 2q36.3 and Is Due to Mutations in SLC19A3. *American Journal of Human Genetics* 2005;77:16-26.
53. Kliegman RM, St. Geme JW, Tasker RC et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.
54. Guandalini S, Dhawan A, Branski D et al. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. 1st edition. London: Springer; 2016.
55. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:413.
56. Erbach J, Bonn F, Diesner M et al. Relevance of Biotin Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Utility of Serum 3 Hydroxyisovaleryl Carnitine as a Practical Everyday Marker. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:1118.

57. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007;13:431-8.
58. Jonathan E. Markowitz, Robert N. Baldassano. *Pediatric inflammatory Bowel Disease*. 1st edition. New York: Springer; 2008.
59. Cipolla G, Crema F, Sacco S et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacological Research* 2002;46:1-6.
60. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:91-9.
61. Lesage S, Zouali H, Cézard JP et al. CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Human Genetics* 2002;70:845-57.
62. Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER et al. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1114-23.
63. Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory bowel disease. *Pediatrics In Review* 2011;32:14-24.
64. Wyllie R, Hyams JS, Kay M et al. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 5th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016.
65. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW et al. Tumor necrosis factor α -producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:1455-66.
66. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of TH17 cells. *Nature* 2008;453:1051-7.
67. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994;106:533-9.
68. MacDermott RP, Nash GS, Auer IO et al. Alterations in serum immunoglobulin G subclasses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989;96:764-8.
69. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;41:1-7.
70. Kerur B, Litman HJ, Stern JB et al. Correlation of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in children and young adults with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology* 2017;23:3322-9.

71. Hyams J, Markowitz J, Otley A et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;41:416-21.
72. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991;12:439-47.
73. Levine A, Koletzko S, Turner D et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014;58:795-806.
74. Ardizzone S, Cassinotti A, Trabattoni D et al. Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on TH1/TH2 cytokines in inflammatory bowel disease: an in vitro study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2009;22:63-71.
75. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;21:2708-17.
76. Basson A, Trotter A, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Mucosal Interactions between Genetics, Diet, and Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology* 2016;7:290.
77. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:6-21.
78. Nowak JK, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P et al. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Scientific Reports* 2014;4:4768.
79. Sanders TJ, McCarthy NE, Giles EM et al. Increased Production of Retinoic Acid by Intestinal Macrophages Contributes to Their Inflammatory Phenotype in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2014;146:1278-88.
80. Costantini A, Pala MI. Thiamine and Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: An Open-label Pilot Study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2013;19:704-8.
81. Selhub J, Byun A, Liu Z et al. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10^{-/-} model of inflammatory bowel disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2013;24:2138-43.
82. Yang L, Weaver V, Smith JP et al. Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation in a Pilot Study of Crohn's Patients. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2013;4:33.
83. Bermejo F, Algaba A, Guerra I et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2013;48:1272-7.

84. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;22:362.
85. Kung JT, Mackenzie CG, Talmage DW. The requirement for biotin and fatty acids in the cytotoxic T-cell response. *Cellular Immunology* 1979;48:100-10.
86. Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2015;93:1091-6.
87. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1152-67.
88. Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends in Immunology* 2011;32:603-11.
89. Mock DM. Marginal Biotin Deficiency is Common in Normal Human Pregnancy and Is Highly Teratogenic in Mice. *Journal of Nutrition* 2009;139:154-7.
90. Krause KH, Kochen W, Berlit P, Bonjour JP. Excretion of organic acids associated with biotin deficiency in chronic anticonvulsant therapy. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1984;54:217-22.
91. Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol X et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology* 1989;84:744-8.
92. Abad-Lacruz A, Fernandez-Bañares F, Cabre E et al. The effect of total enteral tube feeding on the vitamin status of malnourished patients with inflammatory bowel disease. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1988;58:428-35.
93. Trüeb RM. Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *International Journal of Trichology* 2016;8:73-7.

TEŞEKKÜR

Cumhuriyetimizin kurucusu Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Tez çalışmamın her aşamasında yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Şahin ERDÖL'e,

Çalışmamız sürecince verdiği destek ve değerli katkılarından ötürü Prof. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN'a,

Uzmanlık eğitimi sürecinde yanımda olan, bilgilerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL olmak üzere eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Her zorluğu birlikte aştığımız, omuz omuza çalıştığımız arkadaşlarım Dr.Sema KESER ARABACI, Dr.Fatma Seden GİZLENCİ, Dr.Serkan TOKER ve tez yoldaşım Dr.Merve Deniz BAŞKAYA başta olmak üzere birlikte çok güzel anılar biriktirdiğimiz tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik aşamasında bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, sık sık yardımına başvurduğum Cevher ÜNVEREN'e,

Tıp fakültesi eğitimim boyunca hem hayata hem hekimliğe dair kendilerinden çok şey öğrendiğim Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma ve üzerimde emeği olan tüm ilkokul ve lise öğretmenlerime,

Büyük emeklerle beni yetiştiren, eğitimim için ellerinden geleni yapıp bugünlere ulaşmamı sağlayan ve desteklerini her daim yanımda hissettiğim biricik annem Havva Nur SAĞLAM, babam Bülent SAĞLAM ve kardeşim Mert SAĞLAM'a,

Sevgisini, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, zor zamanlarımda beni koşulsuz destekleyen biricik eşim Yakup ÇAVAK'a ve dünyamıza güneş gibi doğan, neşe kaynağımız, canımız oğlumuz Serhan ÇAVAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

doğdum. İlkokulu Diyarbakır'da, ortaokulu Bursa'da tamamladım. 2008 yılında Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi'nden, 2015 yılında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Ekim 2015-Aralık 2018 tarihlerinde Balıkesir 112 Komuta Kontrol Merkezi'nde çalıştım. Aralık 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.

