

Biyotinidaz Eksikliği Olan Çocuklarda Postnatal ve Progresif İşitme Kaybı

Abstract

Amaç:

Biyotinidaz eksikliği (BTD), multisistem tutulumu olan nadir bir otozomal resesif metabolik hastalık olup, sensörinöral işitme kaybı ile de ilişkilidir. Bu çalışmada, BTD tanılı pediatrik hastalarda işitme kaybı ile biyokimyasal, genetik ve elektrofizyolojik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:

Bu retrospektif çalışmaya, 2017–2024 yılları arasında yenidoğan taraması ile BTD tanısı almış ve başlangıç yenidoğan işitsel beyin sapı yanıtı (ABR) taramasını geçmiş 63 pediatrik hasta dahil edildi. İşitsel değerlendirme, otoakustik emisyon (OAE) ve ayrıntılı ABR testleri ile gerçekleştirildi. Hastalar işitme durumlarına göre gruplandırıldı ve biyotinidaz enzim aktivitesi, genetik varyantlar ve ABR parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular:

Dokuz hastada (%14,3) işitme kaybı saptandı. İşitme kaybı olan tüm hastalarda bilateral OAE yanıtı alınamadı ve özellikle dalga V olmak üzere ABR dalga latanslarında uzama gözlemlendi (5,63 ms'ye karşı 5,32 ms; $p = 0,00008$). Etkilenen tüm hastalarda enzim aktivitesi <10 U/L olup ağır BTD ile uyumluydu. En sık saptanan genetik varyantlar c.1270G>C ve c.410G>A olup, homozigot ve heterozigot formlarda izlendi. Bulgular, hem periferik hem de santral işitsel yolların etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç:

BTD'ye bağlı işitme kaybı, doğum sonrası dönemde ortaya çıkan ve progresif seyir gösterebilen bir özellik sergileyebilir; özellikle belirgin derecede düşük enzim aktivitesine sahip hastalarda bu risk daha yüksektir. ABR ve OAE testlerinin birlikte kullanımı kapsamlı değerlendirme açısından önemlidir. Yenidoğan taramasını geçmiş hastalarda dahi uzun dönem işitsel izlem önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Biyotinidaz eksikliği; işitme kaybı; otoakustik emisyon; ABR; genetik varyantlar

Giriş

Biyotinidaz eksikliği (BTD), vücudun biyotini yeniden kullanma yeteneğini bozan enzimatik bir hastalık olup, nadir görülen otozomal resesif kalıtsal metabolik hastalıklar arasında yer alır. Bu enzimin eksikliği, biyotine bağımlı karboksilazların aktivitesinde bozulmaya yol açarak multisistemik klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Nörolojik bozukluklar, dermatolojik bulgular ve işitme kaybı bu hastalığın başlıca komplikasyonları arasında yer almaktadır [1].

BTD klinik olarak iki forma ayrılır: klasik (ağır) ve parsiyel (hafif/orta). Klasik formda enzim aktivitesi %10'un altındadır ve tedavi edilmediği takdirde geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir [2]. Bu formda en sık görülen bulgulardan biri işitme kaybıdır. Erken tanı ve biyotin tedavisi bu komplikasyonların büyük ölçüde

önlenmesini sağlayabilmekle birlikte, tanıda gecikme çoğu zaman kalıcı işitme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Önceki çalışmalarda, BTĐ tanısı alan çocukların yaklaşık %50–75’inde sensörinöral işitme kaybı bildirilmektedir [3].

İşitsel beyin sapı yanıtı (ABR), işitme kaybının değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir. Özellikle dalga V latansındaki uzama, işitsel iletimde bozulmayı gösterebilir. Bazı olgularda ABR anormalliklerinin sekonder biyotin eksikliğine bağlı olduğu öne sürülmüş olsa da, ABR’nin BTĐ’de tanısal bir araç olarak güvenilirliği hâlen tartışmalıdır [4].

Hastalığın prevalansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Batı ülkelerinde BTĐ insidansı yaklaşık olarak her 60.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Buna karşın, akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda bu oran belirgin şekilde artmaktadır [5]. Türkiye gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda prevalansın 1/7.000’e kadar yükseldiği bildirilmiştir [6]. Ayrıca, birçok çalışma akraba evliliği ile BTĐ arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. BTĐ tanılı çocuklarda akraba evliliği oranının genel popülasyona göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [7]. Bununla birlikte, akraba evliliğinin işitme kaybı üzerindeki doğrudan etkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle, akraba evliliği ile işitme kaybı arasındaki olası ilişkinin araştırılması önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, biyotinidaz eksikliği olan hastalarda işitme kaybı ile biyotinidaz enzim aktivitesi, ABR parametreleri ve genetik faktörler arasındaki ilişkinin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilen bulgular, hastalığın işitsel komplikasyonlarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamak amacıyla güncel literatür ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya, 2017–2024 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde topuk kanı yenidoğan taraması ile biyotinidaz eksikliği (BTĐ) tanısı almış pediatrik hastalar dahil edildi. BTĐ genine yönelik genetik analiz, tüm kodlayıcı ekzonları ve ekzon–intron sınırlarını kapsayacak şekilde Sanger dizileme yöntemi ile gerçekleştirildi. Varyantlar HGVS (Human Genome Variation Society) nomenklatürüne göre tanımlandı ve patojeniteleri ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre değerlendirildi.

Bu çalışmada biyotinidaz eksikliği tanısı öncelikli olarak yenidoğan taraması kapsamında elde edilen biyokimyasal doğrulamaya dayandırıldı. Sanger dizileme ile yalnızca tek bir patojenik varyantın saptandığı veya hiç patojenik varyant bulunamayan hastalarda, belirgin derecede düşük enzim aktivitesi tanı için yeterli kabul edildi. Bu durum, saptanamayan varyantların varlığına veya moleküler testlerin teknik sınırlılıklarına bağlı olabilir.

Hastane kayıtlarında tanısı doğrulanmış ve işitsel test verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yenidoğan tarama programı kapsamında yapılan ilk işitsel beyin sapı yanıtı (ABR) testini geçmişti. BTĐ tanısı doğrulandıktan sonra hastalar kulak burun boğaz polikliniğine çağrıldı ve burada otoakustik emisyon (OAE) ve ayrıntılı ABR testlerini içeren işitsel değerlendirmeleri yapıldı. Bu süreçte saptanan işitme kayıpları doğum sonrası gelişmiş olarak kabul edildi. İşitme kaybı şüphesi olan

hastalarda başvuru sırasında tanısal ABR testi uygulanmış, takip sürecinde ise işitsel eşiklerdeki değişimi izlemek amacıyla seri klinik ABR değerlendirmeleri yapılmıştır.

Tüm hastalara biyotinidaz eksikliği tanısının yenidoğan taraması ile doğrulanmasının hemen ardından oral biyotin tedavisi başlandı. Tedavi ve izlem, ulusal kılavuzlara uygun olarak çocuk metabolizma hastalıkları kliniği tarafından yürütüldü. Tedaviye uyum, rutin kontrol ziyaretlerinde ve ebeveyn beyanına dayalı olarak değerlendirildi.

Biyotinidaz aktivitesi, yenidoğan tarama programı kapsamında kurutulmuş kan örneklerinden (DBS) ölçüldü ve yorumlama, tarama laboratuvarının kullandığı eşik değerler temel alınarak yapıldı. Hastalar biyotinidaz aktivite düzeylerine göre üç gruba ayrıldı: ağır eksiklik (<10 U/L), orta derecede eksiklik (10–30 U/L) ve hafif eksiklik (>30 U/L). Bu sınıflama, enzim düzeyleri ile işitsel bulgular arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; biyotinidaz eksikliği tanısının doğrulanmış olması, yenidoğan tarama ABR testinin yapılmış olması ve en az iki klinik OAE veya ABR test kaydının bulunması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise orta kulak patolojisi, kulak cerrahisi öyküsü ile nörolojik veya otoimmün hastalık varlığı olarak tanımlandı.

Veri toplama sürecinde yenidoğan tarama ABR sonuçları ile klinik OAE ve ABR bulguları incelendi. ABR kayıtlarında dalga I, III ve V latansları ile interpeak latanslar analiz edildi. Transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE) testinde özellikle 4 kHz frekansındaki sinyal-gürültü oranı değerlendirildi. Ayrıca doğum şekli, gestasyonel yaş, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatışı, fototerapi öyküsü ve akraba evliliği varlığı gibi ek parametreler de analiz edildi. Bu çalışmada kontrol grubu oluşturulmamış; bunun yerine BTD tanılı hastalar işitme kaybı olan ve olmayanlar şeklinde iki alt grupta değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve gerekli durumlarda Fisher kesin testi uygulandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın keşifsel niteliği ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapılmadı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 41'i (%65,1) erkek, 22'si (%34,9) kadındı. Doğum şekline göre değerlendirildiğinde, 32 hasta (%50,8) sezaryen ile doğmuşken, 31 hasta (%49,2) spontan vajinal doğum ile dünyaya gelmiştir. Fototerapi öyküsü yalnızca 2 hastada (%3,2) mevcutken, 55 hastada (%87,3) böyle bir öykü bulunmamaktaydı. On üç hastanın (%20,6) yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatış öyküsü varken, 44 hastada (%69,8) YYBÜ yatışı saptanmamıştır.

Akraba evliliği oranı görece yüksek olup, 35 hastada (%55,6) pozitif aile öyküsü mevcuttu. Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde; 11 hasta 0–12 ay, 7 hasta 13–

24 ay, 9 hasta 25–36 ay, 7 hasta 37–48 ay, 7 hasta 49–60 ay, 6 hasta 61–72 ay aralığında yer almakta olup, 16 hasta ise 73 ay ve üzerindedir (Şekil 1).

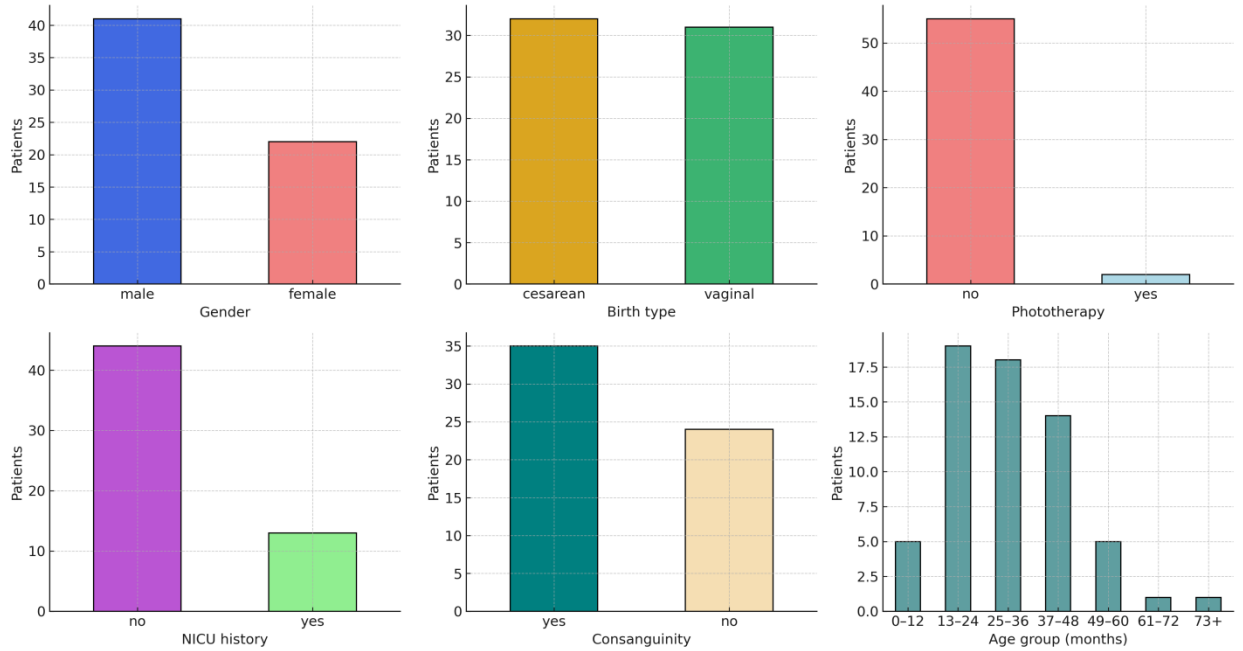


Figure 1: Graphical distribution of demographic characteristics.

Çalışmaya dahil edilen toplam 63 olgu, biyotinidaz aktivite düzeylerine göre üç gruba ayrıldı: hafif eksiklik (n=12), orta derecede eksiklik (n=31) ve ağır eksiklik (n=20). Bu dağılım Şekil 2A'da gösterilmektedir. En sık görülen grup, tüm olguların yaklaşık %49'unu oluşturan orta derecede eksiklik grubuydu. Ağır eksiklik grubu %32, hafif eksiklik grubu ise %19 oranında yer almaktaydı. Bu bulgular, biyotinidaz eksikliğinin orta ve ağır formlarının, hafif forma kıyasla daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Genetik analiz sonuçlarına göre olgular; homozigot (n=20), heterozigot (n=36) ve genetik olarak normal (n=7) olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı. Şekil 2B'de sunulan kutu grafiği, bu gruplar arasındaki biyotinidaz düzeyi farklılıklarını ortaya koymaktadır. Homozigot mutasyona sahip bireylerde enzim düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğu, heterozigot grupta orta düzeylerde seyrettiği ve genetik olarak normal bireylerde en yüksek biyotinidaz aktivitesinin gözlemlendiği saptandı. Bu bulgular, biyotinidaz düzeylerinin özellikle homozigot mutasyonlar başta olmak üzere genetik varyasyonlardan etkilenebileceğini düşündürmektedir.

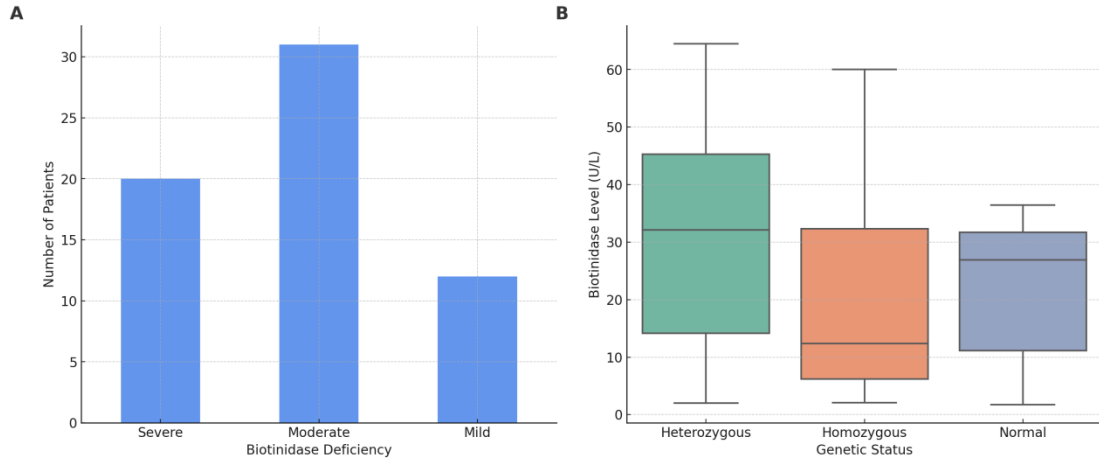


Figure 2: Distribution of Biotinidase Deficiency Severity and Comparison of Biotin Levels by Genotype. **A:** Severity of Biotinidase Deficiency, **B:** Biotin Levels by Genotype

Bu çalışmada saptanan homozigot mutasyonlar arasında en sık görülen varyantlar c.1270G>C, c.410G>A ve c.1308A>C idi. c.1270G>C mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 10 hastada ortalama biyotinidaz düzeyi 31,74 U/L (aralık: 4,50–60,04) olarak bulundu; bu hastaların %30'unda hafif, %40'ında ise orta derecede eksiklik saptandı. c.410G>A mutasyonuna sahip 5 homozigot hastada ortalama biyotinidaz düzeyi 11,85 U/L olup, hastaların %60'ında orta derecede eksiklik izlenmesi bu grupta enzim aktivitesinin belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. c.1308A>C mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 2 hastanın tamamında ise ortalama 7,15 U/L biyotinidaz düzeyi ile ağır eksiklik saptandı.

Heterozigot grupta da en sık karşılaşılan mutasyonlar yine c.1270G>C ve c.410G>A olup, her biri 11 hastada tespit edildi. c.1270G>C mutasyonunu taşıyan heterozigot hastalarda ortalama biyotinidaz düzeyi 25,94 U/L (aralık: 2,00–64,49) olarak bulunmuş; bu hastaların %27,3'ünde hafif, %18,2'sinde orta derecede eksiklik saptanmıştır. c.410G>A mutasyonuna sahip heterozigot hastalarda ise ortalama biyotinidaz düzeyi 36,20 U/L olup, hastaların %18,2'sinde hafif, %72,7'sinde orta derecede eksiklik gözlenmiştir.

Bu bulgular, özellikle homozigot formlarda olmak üzere belirli genotiplerin biyotinidaz düzeyleri üzerinde anlamlı etkileri olduğunu göstermektedir. Özellikle c.410G>A mutasyonunun homozigot formu, belirgin enzim aktivitesi azalması ile ilişkilidir (Tablo 1).

Table 1: Summary of Biotin Levels by Mutation

Genotype	Mutation	Patient Count	Mean	Median	Min	Max	% Mild	% Moderate	p-value (Count)
homozygous	c.1270G>C (p.Asp424His)	10	31.74	34.06	4.5	60.04	30.0	40.0	1.0
homozygous	c.410G>A (p.Arg137His)	5	11.85	10.51	4.79	23.57	0.0	60.0	1.0
homozygous	c.1308A>C (p.His436Gln)	2	7.15	7.15	6.2	8.11	0.0	0.0	1.0
heterozygous	c.1270G>C (p.Asp424His)	11	25.94	4.59	2.0	64.49	27.3	18.2	1.0
heterozygous	c.410G>A (p.Arg137His)	11	36.2	35.15	3.23	61.89	18.2	72.7	1.0
heterozygous	c.1308A>C (p.His436Gln)	4	37.86	39.12	24.0	49.21	25.0	75.0	1.0

İstatistiksel analizler, işitme kaybı olan ve olmayan hastalar arasında ABR dalga latansları açısından anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu. İşitme kaybı grubu, aşağıda ayrıntılı olarak tanımlanan bilateral sensörinöral işitme kaybına sahip dokuz hastayı kapsamaktadır. Tüm hastalara tanısal ABR testi uygulanmış olup, işitme kaybı saptanan olgularda bulgular takipte yapılan kontrol ABR incelemeleri ile doğrulanmıştır. Analizde kullanılan ABR verileri, Tablo 3'te belirtilen yaşlarda elde edilen tanısal ölçümlere aittir.

Dalga I latansı, işitme kaybı olan grupta ortalama 1,812 ms iken, normal işitmeye sahip grupta 1,701 ms olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,00068$). Benzer şekilde, dalga III latansı işitme kaybı olan hastalarda 4,683 ms, işitmesi normal olanlarda ise 4,142 ms olarak saptanmıştır ($p = 0,00114$). En dikkat çekici bulgu ise dalga V latansındaki belirgin uzamadır; işitme kaybı olan grupta ortalama 5,630 ms olarak ölçülen bu değer, normal grupta 5,320 ms olup aradaki fark ileri düzeyde anlamlıdır ($p = 0,00008$).

Bu bulgular, işitme kaybı olan hastalarda işitsel beyin sapı yollarında nöral iletimde gecikme olduğunu göstermektedir. Özellikle dalga V latansındaki belirgin uzama, retrokoklear yapıların veya santral işitsel sistemin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 2).

Table 2: Comparison of ABR Wave Latencies Between Hearing Loss and Normal Hearing Groups

ABR Wave	Hearing Loss Mean (ms)	Normal Hearing Mean (ms)	p-value
ABR Wave I (ms)	1.812	1.701	0.00068
ABR Wave III (ms)	4.683	4.142	0.00114
ABR Wave V (ms)	5.63	5.32	0.00008

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 9'unda (%14,3) bilateral sensörinöral işitme kaybı saptandı. Bu dokuz hastanın tamamı yenidoğan işitme taraması kapsamında yapılan ABR testini geçmişti. İşitme kaybı daha sonraki klinik değerlendirmeler sırasında tespit edilmiş olup, seri takip ABR incelemelerinde tüm hastalarda işitsel eşiklerin zamanla kötüleştiği gözlenmiş ve bu durum doğum sonrası ortaya çıkan progresif bir seyri desteklemiştir. Bu hastaların tamamında her iki kulakta otoakustik emisyon (OAE) yanıtı alınamamış olup, bu bulgu koklear disfonksiyonu düşündürmektedir. ABR incelemelerinde dalga V latanslarının 5,25–5,72 ms aralığında olduğu saptanmış ve bu durum işitsel yolak boyunca nöral iletimde gecikmeye işaret etmiştir. İşitme kaybı olan dokuz hastanın tamamında yaklaşık üçer aylık aralıklarla yapılmış en az iki seri tanısal ABR incelemesi mevcut olup, bu incelemelerde işitsel eşiklerde progresif kötüleşme izlenmiştir.

İşitme kaybı olan hastaların ortalama yaşı 30,8 ay (aralık: 6–74 ay) olup, grup 5 erkek ve 4 kadından oluşmaktaydı. Genetik açıdan değerlendirildiğinde, bu hastaların 6'sı heterozigot, 3'ü ise homozigot varyant taşımaktaydı. En sık gözlenen mutasyonlar c.1270G>C ve c.410G>A idi. Ancak mutasyon alt gruplarındaki hasta sayısının sınırlı olması ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması nedeniyle bu bulgular kesin genotip–fenotip ilişkisi olarak değil, tanımlayıcı gözlemler olarak değerlendirilmelidir.

Biyokimyasal açıdan, işitme kaybı saptanan tüm hastalarda biyotinidaz aktivite düzeyleri <10 U/L olup, bu hastalar ağır biyotinidaz eksikliği grubunda yer almaktaydı. Moleküler bulguların yetersiz olduğu olgularda tanı, belirgin derecede düşük enzim aktivitesi (<10 U/L) ve yenidoğan tarama sonuçları ile uyumlu biyokimyasal profil temel alınarak konulmuştur. Bu homojen biyokimyasal yapı, işitme kaybının özellikle enzim eksikliğinin şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu ve ağır eksiklik durumlarında genotipten bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Tablo 3).

İşitme kaybı olan dokuz hastanın hiçbirinde, odyolojik değerlendirme sırasında biyotinidaz eksikliğine eşlik edebilecek alopesi, dermatolojik bulgular veya belirgin nörolojik semptomlar gibi ek klinik bulgular saptanmamıştır.

Table 3: Simplified Table of Patients with Hearing Loss

Age (months)	Sex	Hearing Loss	OAE Result	ABR (ms)	Genotype Info	Biotinidase
33	Male	Bilateral 50 dB	Absent	1: 1.7, 3: 4.12, 5: 5.28	c.410G>A (Homozygous)	6.2 (Severe)
6	Male	Bilateral 40dB	Absent	1: 1.84, 3: 4.82, 5: 5.72	c.1270G>C (Heterozygous)	2.66 (Severe)
37	Male	Bilateral 60 dB	Absent	1: 1.81, 3: 4.84, 5: 5.72	c.1270G>C (Homozygous)	6.56 (Severe)
11	Female	Bilateral 50 dB	Absent	1: 1.82, 3: 4.82,	c.410G>A (Heterozygous)	3.23 (Severe)

				5: 5.66		
24	Male	Bilateral 60 dB	Absent	1: 1.89, 3: 4.86, 5: 5.69	c.1270G>C (Heterozygous)	4.59 (Severe)
58	Female	Bilateral 60 dB	Absent	1: 1.68, 3: 4.06, 5: 5.45	c.1270G>C (Heterozygous)	4.58 (Severe)
22	Female	Right 40, Left 50 dB	Absent	1: 1.86, 3: 4.88, 5: 5.68	c.497G>A (Heterozygous)	5.4 (Severe)
12	Male	Right 40, Left 50 dB	Absent	1: 1.85, 3: 4.89, 5: 5.69	c.1270G>C (Heterozygous)	3.73 (Severe)
74	Female	Right 60, Left 70 dB	Absent	1: 1.86, 3: 4.86, 5: 5.78	c.1270G>C (Homozygous)	4.5 (Severe)

Tartışma

Çalışmamızın en dikkat çekici güçlü yönlerinden biri, biyotinidaz eksikliği tanısı almış geniş bir pediatrik kohortun dahil edilmiş olmasıdır. Toplam 63 olgudan oluşan bu örneklem, hastalığın işitsel etkilerinin değerlendirilmesi açısından değerli klinik veriler sunmaktadır. Tüm hastaların yenidoğan işitme taraması kapsamında işitsel beyin sapı yanıtı (ABR) testinden geçmiş ve başlangıçta normal olarak değerlendirilmiş olması, çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır. İşitme kaybının daha sonraki klinik değerlendirmelerde saptanması ve seri takip ABR incelemelerinde tüm etkilenen hastalarda işitsel eşiklerin progresif olarak kötüleştiğinin gösterilmesi, doğum sonrası ortaya çıkan ve ilerleyici bir seyri güçlü şekilde desteklemektedir. ABR ve otoakustik emisyon (OAE) testlerinin birlikte kullanılması, işitsel sistemin hem nörofizyolojik hem de koklear düzeyde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca genetik varyantların analiz edilmesi ve işitsel bulgularla olası ilişkilerinin incelenmesi, çalışmanın bilimsel derinliğini artırmaktadır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, biyotinidaz eksikliğine bağlı işitme kaybının zamanlaması ve klinik özelliklerine dair önemli bilgiler sunmakta ve mevcut literatüre anlamlı katkı sağlamaktadır.

Biyotinidaz eksikliği, multisistemik tutulum gösteren nadir bir metabolik hastalık olmakla birlikte, işitsel sistem üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle işitme kaybının konjenital mi yoksa kazanılmış mı olduğunun belirlenmesi, tanı ve izlem stratejileri açısından kritik öneme sahiptir [8]. Bu çalışmada, biyotinidaz eksikliği olan çocuklarda işitme kaybının prevalansı, tipi ve zamanlaması objektif odyolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiş; ayrıca biyotinidaz aktivitesi, genetik varyantlar ve klinik özelliklerle olası ilişkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, biyotinidaz eksikliğine bağlı işitme kaybının progresif bir seyir izleyebileceğini göstermekte ve bu nedenle uzun dönem odyolojik izlemin önemini vurgulamaktadır [9,10].

Biyotinidaz eksikliğinin nadir görülmesi nedeniyle, işitsel tutulumu değerlendiren önceki çalışmaların çoğu sınırlı hasta sayıları ile gerçekleştirilmiştir. Padilha ve ark. [11], Borsatto ve ark. [12] ile Salamat ve ark. [13] tarafından bildirilen serilerde hasta sayıları 14 ile 28 arasında değişmekte olup, bu durum bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Buna karşın, çalışmamız 63 hastadan oluşan daha geniş bir kohortu içermekte olup, biyokimyasal ve genetik özellikler ile işitsel bulgular arasındaki ilişkinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmamızda işitme kaybı prevalansı %14,3 olarak saptanmış olup, bu oran literatürde bildirilen değerlerle uyumludur. Padilha ve ark. [11], Borsatto ve ark. [12] ve Salamat ve ark. [13] tarafından bildirilen çalışmalarda işitme kaybı oranları %17,8 ile %21 arasında değişmekte olup, bu durum biyotinidaz eksikliği olan hastalarda benzer bir işitsel risk profiline işaret etmektedir. Bununla birlikte, literatürde %50'ye varan daha yüksek oranlar da bildirilmiştir [3]. Bu değişkenliğin; tarama yaşı, tanı zamanlaması ve biyotin tedavisinin başlama zamanı gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitekim erken tanı alan ve düzenli tedavi gören hastalarda işitme kaybı oranlarının daha düşük olması beklenmektedir.

Çalışmamızda ortanca yaşın 15 ay olması, tanı ve odyolojik izlemin büyük ölçüde erken çocukluk döneminde gerçekleştirildiğini göstermektedir. Bu erken değerlendirme süreci, klinik olarak belirgin bulgular ortaya çıkmadan önce işitme kaybının saptanmasına olanak tanımakta ve işitme kaybının konjenital kökenden ziyade yenidoğan taraması sonrasında geliştiğini desteklemektedir .

nceki çalışmalarda biyotinidaz aktivite düzeylerinin altta yatan genetik mutasyona bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir. Özellikle c.410G>A ve c.1308A>C gibi homozigot varyantların belirgin derecede düşük enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu ve sıklıkla ağır eksiklik grubunda sınıflandırıldığı bilinmektedir [14]. Yoshida ve ark. [15], c.410G>A mutasyonunun homozigot bireylerde biyotinidaz aktivitesini %10'un altına düşürdüğünü ve bu hastaların önemli bir kısmında semptomatik klinik seyir gözlendiğini bildirmiştir. Buna karşılık heterozigot bireylerde enzim aktivitesinin geniş bir aralıktaki değişkenlik gösterebilmesi, genotip dışında bireysel ve çevresel faktörlerin de biyokimyasal şiddeti etkileyebileceğini düşündürmektedir [14,15].

Çalışmamızda saptanan tüm varyantların missense tipte olması ve truncating mutasyonların bulunmaması dikkat çekicidir. Literatürde homozigot truncating mutasyonların tam enzim kaybı ve daha ağır klinik tablo ile, özellikle sensörinöral işitme kaybı ile daha güçlü ilişkili olduğu bildirilmiştir [24]. Buna karşın missense varyantların daha hafif işitsel fenotip ile ilişkili olabileceği ve bu durumun, bazı homozigot hastalarda ağır enzim eksikliğine rağmen işitme kaybının görülmemesini açıklayabileceği ne sürülmektedir [24].

Biyotinidaz eksikliği otozomal resesif kalıtım göstermesine ve heterozigot bireylerin genellikle asemptomatik kabul edilmesine rağmen, çalışmamızda bazı heterozigot hastalarda belirgin derecede düşük enzim aktivitesi ve sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. Bu bulgu, işitsel tutulumun belirlenmesinde yalnızca genotipin değil, rezidüel enzim aktivitesinin daha belirleyici olabileceğini düşündürmekte olup, önceki çalışmalarla uyumludur [14,23].

Genotip ile biyotinidaz aktivitesi arasındaki ilişki açısından bulgularımız literatür ile paralellik göstermektedir. Özellikle homozigot c.410G>A ve c.1308A>C mutasyonlarına sahip hastalarda düşük ortalama enzim düzeyleri saptanmış ve bu hastalar ağır eksiklik grubunda yer almıştır. Buna karşın heterozigot bireylerde, özellikle c.410G>A varyantını taşıyanlarda, enzim düzeylerinde belirgin değişkenlik izlenmiş olup, heterozigotluğun her zaman hafif biyokimyasal eksiklik ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Her ne kadar genotip grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da, dağılım paterni biyotinidaz aktivitesinin genetik varyasyonlardan etkilenebileceğini düşündürmektedir.

ABR bulguları, biyotinidaz eksikliğinde olası nöral tutulum hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Biyotin eksikliğine bağlı miyelin sentezindeki bozulmanın, beyin sapı düzeyinde işitsel iletimde gecikmeye yol açabileceği öne sürülmektedir [16]. Önceki çalışmalarda özellikle dalga III ve V latanslarında uzama bildirilmiş olup, bu durum retrokoklear tutulum ile ilişkilendirilmiştir [11,17,18]. Ayrıca normal otoakustik emisyonlara rağmen anormal ABR bulgularının görülebildiği ve bunun santral nöral desenkronizasyona bağlı olabileceği bildirilmiştir [19].

Bizim bulgularımız da bu verilerle uyumludur. İşitme kaybı olan hastalarda dalga I, III ve V latanslarının normal işiten gruba göre anlamlı derecede uzadığı gösterilmiştir. Özellikle dalga V latansındaki belirgin uzama (5,63 ms vs. 5,32 ms; $p = 0,00008$), işitsel beyin sapı düzeyinde iletim gecikmesini güçlü şekilde desteklemektedir. Bununla birlikte, tüm hastalarda bilateral OAE yanıtlarının alınamaması, koklear tutulumun da eşlik ettiğini göstermektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, biyotinidaz eksikliğinde hem periferik hem de santral işitsel yolların etkilenebileceği düşünülmektedir. Ancak yaşa bağlı maturasyonel etkiler ve periferik işitme kaybının ABR latansları üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak santral tutulum dikkatle yorumlanmalıdır.

Genotip ve biyokimyasal özelliklerle ilişkili işitsel fenotiplere dair veriler literatürde sınırlıdır. Önceki çalışmalar, özellikle biyotinidaz aktivitesinin 10 U/L'nin altına düştüğü ağır eksiklik olgularında işitme kaybı prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir [20]. Lima ve ark. [21], işitme kaybının çoğunlukla belirgin derecede düşük enzim düzeylerine sahip hastalarda ortaya çıktığını bildirmiştir. c.1270G>C ve c.410G>A gibi bazı varyantlar işitme kaybı ile daha sık ilişkilendirilmiş olsa da [22], heterozigot bireylerde de işitsel tutulumun bildirildiği ve bu durumun genotipten bağımsız olarak derin biyokimyasal eksikliğe bağlı olabileceği öne sürülmektedir [23].

Bizim bulgularımız bu görüşü desteklemektedir. İşitme kaybı saptanan tüm hastalarda biyotinidaz aktivite düzeyi <10 U/L olup, bu hastalar ağır eksiklik grubunda yer almaktadır. Bu hastaların 3'ü homozigot, 6'sı heterozigot varyant taşımakta olup, en sık görülen mutasyonlar c.1270G>C ve c.410G>A'dır. İşitme kaybının hem homozigot hem de heterozigot bireylerde görülmesi, biyokimyasal şiddetin genotipten bağımsız olarak belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm etkilenen hastalarda bilateral OAE yanıtlarının alınamaması ve ABR incelemelerinde dalga V latanslarının 5,25–5,78 ms aralığında uzamış olması, işitsel tutulumun yalnızca genetik varyasyonlarla değil, aynı zamanda enzim aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle belirgin derecede düşük enzim aktivitesine sahip heterozigot bireylerde işitme kaybının gözlenmesi, klasik

genotip–fenotip ilişkisinin ötesinde multifaktöriyel bir mekanizmanın rol oynayabileceğini desteklemektedir .

Çalışmanın Sınırlılıkları ve Gelecek Öneriler

Bu çalışma, biyotinidaz eksikliğinde işitme kaybı ile genetik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiye dair önemli veriler sunmakla birlikte bazı sınırlılıklar içermektedir. Retrospektif tasarım, veri bütünlüğü ve standardizasyon açısından kısıtlayıcı olmuş; kontrol grubunun bulunmaması ise normal popülasyon ile doğrudan karşılaştırma yapılmasını engellemiştir. Ayrıca işitme kaybı olan hasta sayısının sınırlı olması, özellikle genotip alt grup analizlerinde istatistiksel gücü azaltmıştır.

İşitme kaybının multifaktöriyel doğası göz önüne alındığında, biyotinidaz eksikliğinin özgül katkısı tam olarak izole edilememiş; çevresel veya eşlik eden faktörlerin bulgular üzerinde etkili olmuş olabileceği düşünülmektedir. Genetik varyantların fonksiyonel etkileri, fonksiyonel doğrulama çalışmaları yapılmaksızın biyotinidaz aktivite düzeylerine dayanılarak yorumlanmıştır. Ayrıca yenidoğan taraması ile sonraki değerlendirmeler arasında ara odyolojik verilerin bulunmaması ve prospektif uzun dönem izlem eksikliği önemli sınırlılıklar arasındadır.

ABR latanslarının yaşa bağımlı olduğu bilinmesine rağmen, retrospektif tasarım ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle yaşa göre düzeltilmiş analizler yapılamamıştır. Bunun yanı sıra, ASSR testinin kullanılmamış olması ve genetik analizlerin yalnızca BTD geni ile sınırlı kalması, işitme kaybına yol açabilecek diğer genetik nedenlerin dışlanamamasına neden olmuştur.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, daha geniş örneklem grupları ve uygun kontrol grupları ile prospektif tasarımlarla planlanması, bulguların genellenebilirliğini artıracaktır. Uzun dönem odyolojik izlem ve genetik varyantlara yönelik fonksiyonel analizler, genotip–fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca ABR ve OAE testlerinin rutin takip protokollerine dahil edilmesi, biyotinidaz eksikliği olan hastalarda işitsel tutulumun erken dönemde saptanmasına ve tedavi etkinliğinin daha yakından izlenmesine olanak tanıyabilir.

Sonuç

Bu çalışma, biyotinidaz eksikliği olan çocuklarda işitme kaybının klinik, genetik ve elektrofizyolojik özelliklerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmektedir. Bulgularımız, bu hasta grubunda işitme kaybının yenidoğan taraması sonrasında gelişebileceğini ve özellikle ağır biyotinidaz eksikliği olan bireylerde progresif bir seyir izleyebileceğini göstermektedir. Ayrıca işitsel tutulumun yalnızca homozigot hastalarda değil, belirgin derecede düşük enzim aktivitesine sahip heterozigot bireylerde de ortaya çıkabildiği dikkat çekmektedir.

İşitsel beyin sapı yanıtı latanslarındaki uzama ile birlikte otoakustik emisyon yanıtlarının alınmaması, hem santral hem de koklear işitsel yolların etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, biyotinidaz eksikliğinin yalnızca metabolik bir hastalık olmayıp, klinik açıdan anlamlı işitsel etkilerle de seyredebileceğini ortaya koymaktadır.

Erken tanı alan ve zamanında tedavi edilen hastalarda işitme kaybı oranlarının daha düşük olması, uzun dönem odyolojik izlem ve elektrofizyolojik değerlendirmelerin rutin bakımın ayrılmaz bir parçası olması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu çalışma sonuçları, biyotinidaz eksikliği olan çocuklarda tanısal farkındalığın artırılmasına ve izlem stratejilerinin optimize edilmesine katkı sağlayabilir.

Finansman

Bu çalışma için yazarlar tarafından herhangi bir özel finansman desteği alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Etik Onay

Bu çalışma için etik onay, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (onay no: HRÜ/24.16.09, 21 Ekim 2024). Çalışmanın retrospektif tasarımı ve anonimleştirilmiş klinik verilerin kullanılması nedeniyle bilgilendirilmiş onam gerekliliği etik kurul tarafından kaldırılmıştır. Çalışmada gerçekleştirilen tüm işlemler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle bilgilendirilmiş onam alınması gerekliliği kaldırılmıştır.

Veri Erişilebilirliği Beyanı

Bu çalışma kapsamında oluşturulan ve/veya analiz edilen veri setleri, Zenodo veri havuzunda erişime açıktır:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19351302>

References

- 1.Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. Mol Genet Metab. 2022;135(1-2):4-10.
- 2.Baumgartner ER, Suormala T. Biotinidase deficiency. In: Adam MP et al., eds. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 2002.
- 3.Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE et al. Biotinidase deficiency: neurological profile and hearing outcomes in treated patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023;163:111410.

4. Padilha FG, Silva MR, Oliveira R et al. Auditory findings in children with late-diagnosed biotinidase deficiency. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):336–342.
5. Hsia Y, Bale T, Jenkinson MD et al. Outcomes of newborn screening for biotinidase deficiency: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):987–995.
6. Gündüz M, Coşkun T, Tokatlı A. High frequency of profound biotinidase deficiency in Turkish children with neurologic symptoms. *Pediatr Neurol*. 2008;38(5):295–298.
7. Gökdemir Y, Yılmaz K, Karaer K. The prevalence of consanguineous marriages and genetic disorders: The case of Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2021;63(6):1003–1010.
8. Mori M, Kojima K, Nagasawa T, et al. Delayed-onset sensorineural hearing loss in children with metabolic disorders: A longitudinal approach. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;169:111526.
9. Singh N, Patel S, Das A. Biotinidase deficiency and neurological outcomes: a clinical spectrum review. *Metab Brain Dis*. 2022;37(3):715–723.
10. Yamamoto H, Tanaka Y, Nomura K, et al. Sensorineural hearing loss in inborn errors of metabolism: diagnostic challenges and implications. *Brain Dev*. 2024;46(2):93–101.
11. Padilha FG, Oliveira VSS, Diniz BLR, et al. Auditory findings in children with biotinidase deficiency. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):74–79.
12. Borsatto T, Lima SE, Vieira TA, et al. Biotinidase deficiency: clinical and diagnostic findings in 28 Brazilian patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;36:100919.
13. Salamat M, Tavasoli AR, Seyedmajidi M. Hearing impairment in patients with biotinidase deficiency: A case series. *Iran J Child Neurol*. 2022;16(2):27–32.
14. Wolf NI, Bast T, Rating D. Genetic and biochemical heterogeneity in biotinidase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2020;179(9):1375–1382.
15. Yoshida K, Tazawa Y, Kure S. Genotype–phenotype correlation in Japanese patients with biotinidase deficiency. *Brain Dev*. 2021;43(1):58–65.
16. Liu Y, Zhang W, Wang C, et al. Auditory pathway involvement in metabolic disorders: A neuroaudiological perspective. *Int J Audiol*. 2023;62(5):365–372.
17. Yamamoto H, Tanaka Y, Nomura K, et al. Sensorineural hearing loss in inborn errors of metabolism: diagnostic challenges and implications. *Brain Dev*. 2024;46(2):93–101.
18. Kumar R, Kaur H, Singh M, et al. Delayed auditory brainstem response in children with late-diagnosed biotinidase deficiency. *Pediatr Neurol*. 2023;142:28–34.

- 19.Chen J, Lee Y, Wang H. Central auditory processing in inherited metabolic diseases: insights from electrophysiological studies. *Clin Neurophysiol.* 2022;139:140–148.
- 20.Cowan TM, Wolf B, Adam MP. Biotinidase deficiency: clinical features and biochemical correlation. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100781.
- 21.Lima SE, Vieira TA, Sperb-Ludwig F, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: association with biochemical phenotype. *JIMD Rep.* 2023;66(1):45–53.
- 22.Martín-Hernández E, Sánchez-Alcudia R, Pérez-Cerdá C, et al. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in biotinidase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:51.
- 23.Siddiqui AN, Ali A, Kaur P, et al. Genotype-independent hearing loss in children with profound biotinidase deficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2024;173:111487.
- 24.Sivri, H.S.K., Genc, G.A., Tokatli, A., Dursun, A., Coşkun, T., Aydın, H.I., Sennaroğlu, L., Belgin, E., Jensen, K., Wolf, B. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *Journal of Pediatrics.* 2007;150(4):439-442. doi:10.1016/j.jpeds.2007.01.036