



BİRÜNİ

LABORATUVARI



BİYOTİN

Biyotin suda çözünen bir B kompleks vitamindir. Kelime anlamını Yunanca'da yaşam anlamına gelen "bios" sözcüğünden almıştır. Biyotin 1936'da "esansiyel beslenme faktörü" olarak tanımlanmıştır ve yaklaşık 40 yıllık bir süreç sonrasında biyotin vitamin olarak kabul edilmiştir. Diğer bir adı da H vitamindir.

Biyotin Kaynakları

Biyotin, suda çözülebilen diğer vitaminlere göre daha düşük miktarlarda olsa da pek çok

gıdada bulunur. Yumurta sarısı, karaciğer ve maya biyotinden zengindir. Süt, balık, patates, soya, ceviz, fındık, buğday, tavuk, kuzu eti, tam buğday ekmeği ve peynirde de biyotin bulunur. Biyotinin diyetle günlük alınması gereken miktar kesinleşmemiştir. 19 yaş ve üstü erişkinlerde günlük biyotin alımı için 30 µg önerilmektedir. Emziren anneler için günlük ihtiyaca 5 µg ilave edilmesi tavsiye edilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Biyotinin farklı yaş gruplarında alınması gereken günlük miktarları

Yeterli Biyotin Alımı			
Yaşam Evresi	Yaş	Erkekler (µg/gün)	Kadınlar (µg/gün)
Bebeklik	0-6 aylık	5	5
Bebeklik	7-12 aylık	6	6
Çocukluk	1-3 yaş	8	8
Çocukluk	4-8 yaş	12	12
Çocukluk	9-13 yaş	20	20
Ergenlik	14-18 yaş	25	25
Yetişkinlik	19 yaş ve üzeri	30	30
Gebelik	Her yaş	-	30
Emzirme	Her yaş	-	35

Biyotin Emilimi, Taşınması, Metabolizması ve Atılımı

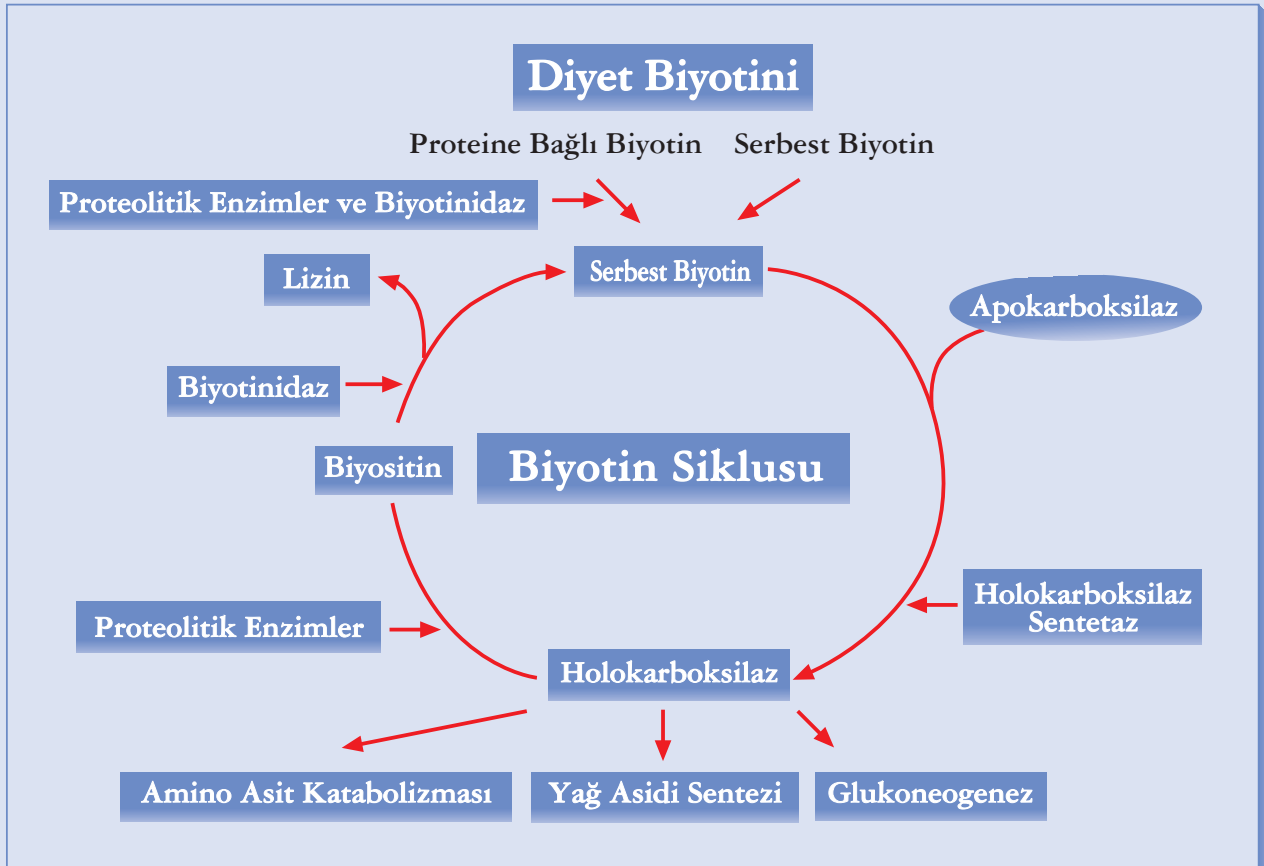
Biyotin diyetle çoğunlukla proteine bağlı bulunur. Gastrointestinal enzimlerin sindirimiyle biyotinil peptidler (biyositin) oluşur. Bağırsakta biyotinidaz ile daha ileri hidrolizle biyotin açığa çıkar. Tek başına biyositin peptidi (biyotinil-L-lizin) bağırsak kanalında proteolitik enzimler tarafından hidrolize karşı dirençlidir, fakat biyotin ile birlikte kolayca emilir. Biyotin sodyum bağımlı multivitamin taşıyıcı sistem (SMVT) ile sodyum iyon konsantrasyon gradyanına karşı taşınır. Eritrositlerde ve plazmada bulunan biyotinidaz enzimi, biyotinin hidrolizini katalizleyerek, biyositinin serbest biyotin ve lizine ayrılmasını sağlayan bir enzimdir. Biyotin karaciğer, kas, böbrek, v.b. dokular tarafından alınır. Emilen biyotinin yaklaşık yarısı bisnorbiyotin ve biyotin sülfoksit metabolitleri şeklinde atılır.

Fonksiyonları

Biyotin vücutta bulunan karboksilaz enzimlerinden dördünün kofaktörü olarak görev yapar. Öncelikle biyotin enzimin yapısındaki apoproteinlere kovalan olarak bağlanarak bu enzimleri aktif hale getirir. Bu bağlanma holokarboksilaz sentaz tarafından gerçekleştirilir. Hücre protein döngüsü süresince karboksilazlara bağlı olan biyotin, biyotinidaz enzimi tarafından serbestleştirilip, tekrar döngüye girer. Yağ asidi biyosentezi, glukoneogenez ve aminoasit katabolizmasında rol oynar (Şekil 1).

Biyotin Eksikliği

Biyotinin günlük gereksiniminin çok düşük miktarda olması, normal diyetle sık olarak tüketilen gıdaların (yumurta, ekmek, buğday) biyotin açısından zengin olması, bağırsak florasında da biyotinin sentezlenebilmesi ve sıklıkta oluşan biyotinin (Şekil 1) önemli bir



Şekil 1. Biyotin siklusu

kısının yeniden kullanılabilmesi nedeniyle biyotin eksikliği, normal bir diyet alışkanlığı olan sağlıklı insanlarda ender olarak görülür.

Klinik bulgular cilt, saç, sindirim sistemi, merkezi ve periferik sinir sistemi ile ilgilidir. Biyotin eksikliği herkeste ve her yaşta görülebilir. Biyotin eksikliğinin ilk belirtileri cilt ve saç ile ilgilidir. Belirtiler 3-5 hafta içerisinde gelişir. Kuru cilt, seboreik dermatit, mantar enfeksiyonları, eritamatöz peri-orofasiyal maküler döküntüler, ince ve kırılğan saç, saç dökülmesi ve total alopesi başlıca bulgulardır.

En yaygın nörolojik bulgular arasında depresyon, mental durumda değişiklikler, miyalji, hiperestezi ve parestezi yer alır. Sindirim sistemine ait bulgular ise bulantı, kusma, anoreksi şeklinde kendini gösterir. Karakteristik yüz döküntüsü, yüzde olağandışı yağ dağılımıyla birlikte, bazı araştırmacılar tarafından "biotin deficient facies" olarak adlandırılmıştır. Fonksiyonel biyotin eksikliğiyle sonuçlanan kalıtsal biyotin metabolizması bozuklukları olan bireylerde fiziksel bulguların yanı sıra immün sistem fonksiyon bozuklukları ile bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı artmış yatkınlık vardır.

Biyotin serumda EIA (enzim immün assay) yöntemiyle kantitatif olarak tayin edilir. Sağlıklı kişilerde >400 ng/L'nin üzerindedir.

Bazı potansiyel durumlar biyotin eksikliğine neden olabilir:

□ **Uzamış çiğ yumurta akı tüketimi:** Çiğ yumurta beyazında biyotine sıkıca bağlanıp bağırsaktan emilimini engelleyen ısıya dayanıksız bir protein olan avidin bulunur.

Yumurta pişirilmesi ile avidin denatüre edilerek bu bağlanma önlenir.

□ **Biyotin takviyesi olmadan uzun süreli total parenteral beslenme:** 1 haftadan uzun süren durumlarda mutlaka biyotin takviyesi yapılmalıdır.

□ **Antikonvülsan tedavi :** Uzun süreli kullanılan fenitoin, primidon, karbamazepin, valproik asit biyotin eksikliğine neden olabilir. Bu ilaçlar bağırsak mukozasından biyotin emilimini inhibe eder ya da biyotin katabolizmasını hızlandırırlar.

□ **Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi:** Bağırsak florasını değiştirdiklerinden biyotin eksikliğine neden olurlar ve besinsel biyotin gereksinimi artabilir.

□ **Gebelik:** Gelişen fetüsün hızla bölünen hücreleri biyotine gereksinim duyduğundan gebelik sırasında biyotin gereksinimi artar.

□ **Karaciğer hastalıkları:** Biyotinidaz etkisini azaltabilir ve teorik olarak biyotin gereksinimini artırabilirler.

□ **Biyotin kullanım bozuklukları:** Multipl karboksilaz eksiklikleri (MKE) adı altında incelenir. MKE, holokarboksilaz sentetaz eksikliği (infantil ya da erken form) ve biyotinidaz eksikliği (juvenil ya da geç form) olarak ikiye ayrılır. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği ile biyotinidaz eksikliği, genel olarak benzer belirtilere neden olurlar. Holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde belirtiler yaşamın ilk birkaç haftasında ortaya çıkarken, biyotinidaz eksikliğinde aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Her ikisi de otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklardır.

Çeşitli Hastalıklarda Biyotin Rolü

Diabetes Mellitus

Biyotinin kan glukoz düzeyini düşürücü etkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Yağ asidi sentezinde enzim kofaktörü olarak görev yapan biyotin glukoz kullanımını artırabilir. Biyotinin, glukozun depo şekli olan glikojenin sentezini artıran bir karaciğer enzimi

olan glukokinazı stimüle ettiği saptanmıştır. Biotinin aynı zamanda farelerin pankreasında insülinin salgılanmasını stimüle ettiği de gösterilmiştir.

Kırılğan Tırnaklar

Kırılğan tırnakları olan kadınlarda biyotin takviyesinin (altı aya kadar 2.5 mg/gün) etkilerini inceleyen çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Araştırmaların ikisinde, tedavi periyodunun sonunda takibe uygun katılımcıların %67-91'inde klinik düzelme

gösteren sübjektif kanıtlar rapor edilmiştir. Tırnak kalınlığını ve çatlamaı değerlendirmek için taramalı elektron mikroskobu kullanılan diğer bir araştırmada biyotin takviyesinden sonra tırnak kalınlığının %25 arttığı ve çatlamanın azaldığı gösterilmiştir.

Saç Dökülmesi

Saç dökülmesi ciddi biyotin eksikliğinin bir bulgusu olmasına rağmen, yüksek doz biyotin takviyelerinin erkeklerde ya da kadınlarda saç dökülmesini tedavide veya önlemede etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar yoktur.

Biyotinidaz Eksikliği

Biyotinidaz eksikliği olan olguların laboratuvar incelemelerinde metabolik asidoz, ketoz, vücut sıvılarında organik asitlerde artış (laktik asit, propiyonik asit, 3-metil krotonik asit, vb.) ve hiperamonemi saptanır. Serumda biyotinidaz enzim aktivitesinin ölçülmesi ve belirlenmesi tanı koydurucudur. Etkilenen olgular biyotine (10-20 mg/gün) dramatik biçimde yanıt verirler.

Biyotinidaz eksikliğinde deri bulguları eritamatoz döküntü, seboreik dermatit ile kısmi veya total alopesi şeklinde olur. Bebeklerde beslenme güçlüğü, taşipne ve apne gibi solunum sistemi belirtileri görülebilir. Hastalarda huzursuzluk, letarji ve hatta koma gelişebilmekte ve ölümle sonuçlanabilmektedir. T hücrelerinde gelişen bozukluğa bağlı olarak immün yetmezlik oluşabilir ve buna bağlı tekrarlayan virus veya mantar enfeksiyonları gelişebilir. En sık görülen nörolojik bulgu hipotoni ve konvülsiyondur. Konvülsiyonlar semptomatik hastalarda tek başına veya diğer nörolojik veya deri bulgularıyla birlikte en sık karşılaşılan başlangıç belirtisi olur. BOS'ta biyotinidaz aktivitesi serum ve diğer dokulara göre çok daha düşük bulunabilir. Böylece beyinde çok daha fazla laktat birikimi olur. Büyük olasılıkla buna bağlı olarak nörolojik bulgular daha erken ortaya çıkar.

Konvülsiyonlar genellikle tonik-klonik veya jeneralize klonik şeklindedir. Bazı hastalarda da infantil spazm veya myokloni şeklinde olabilir. Çocukluk döneminde ataksi, nörolojik gelişim gecikmesi, sensorinöral işitme kaybı ve optik atrofi gelişebilir.

Hastalarda biyotin tedavisi oldukça yararlı olmaktadır. Bilhassa erken dönemde başlanırsa tüm semptomlar kaybolmakta ve herhangi bir sekel gelişmemektedir. İyileşme çok kısa süre içinde olmaktadır. Ancak kalıcı hasarın geliştiği hastalarda geri dönüşüm olmamaktadır. Bu nedenden ötürü tanı konan biyotinidaz eksikliği olan tüm hastalara tedaviye başlanması önerilmektedir. Biyotinidaz eksikliği olan çocukların ailelerinde, izleyen gebeliklerde doğum öncesi tanı yapılabilir. İlk üç ayda alınan koryonik villus hücrelerinde biyotinidaz aktivitesi ölçülebilir ya da gebeliğin daha ileri haftalarında amniyon sıvısında 3-hidroksi izovalerik asit konsantrasyonunda artış olduğu gösterilebilir.

Laboratuvar Tanı

Biyotinidaz eksikliğinde uygulanan tarama testi kolorimetrik yöntemeye dayanır. Hastanın biyotin durumundan etkilenmeyen bu metod semikantitatif analiz şeklindedir. Kan alma zamanı bu testi etkilememektedir. Bebeğin

beslenme durumu ve anne sütü alımı ile ilişkisi bulunmamaktadır. Ancak güneşe veya yüksek ısıya maruz kalmış kan örneklerinin, lipeminin ve ağır karaciğer yetmezliği gibi hastalıkların yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Erken evrede tanı plazma biyotinidaz aktivitesinin ölçülmesi ile konur. Daha geç evrede, idrarda anormal organik asit düzeylerinin saptanmasıyla konur (Şekil 2).

Biyotinidaz Eksikliği (BE) Kesin Tanı Kriterleri

1. Plasmada kantitatif Biyotinidaz Aktivitesi (BA)

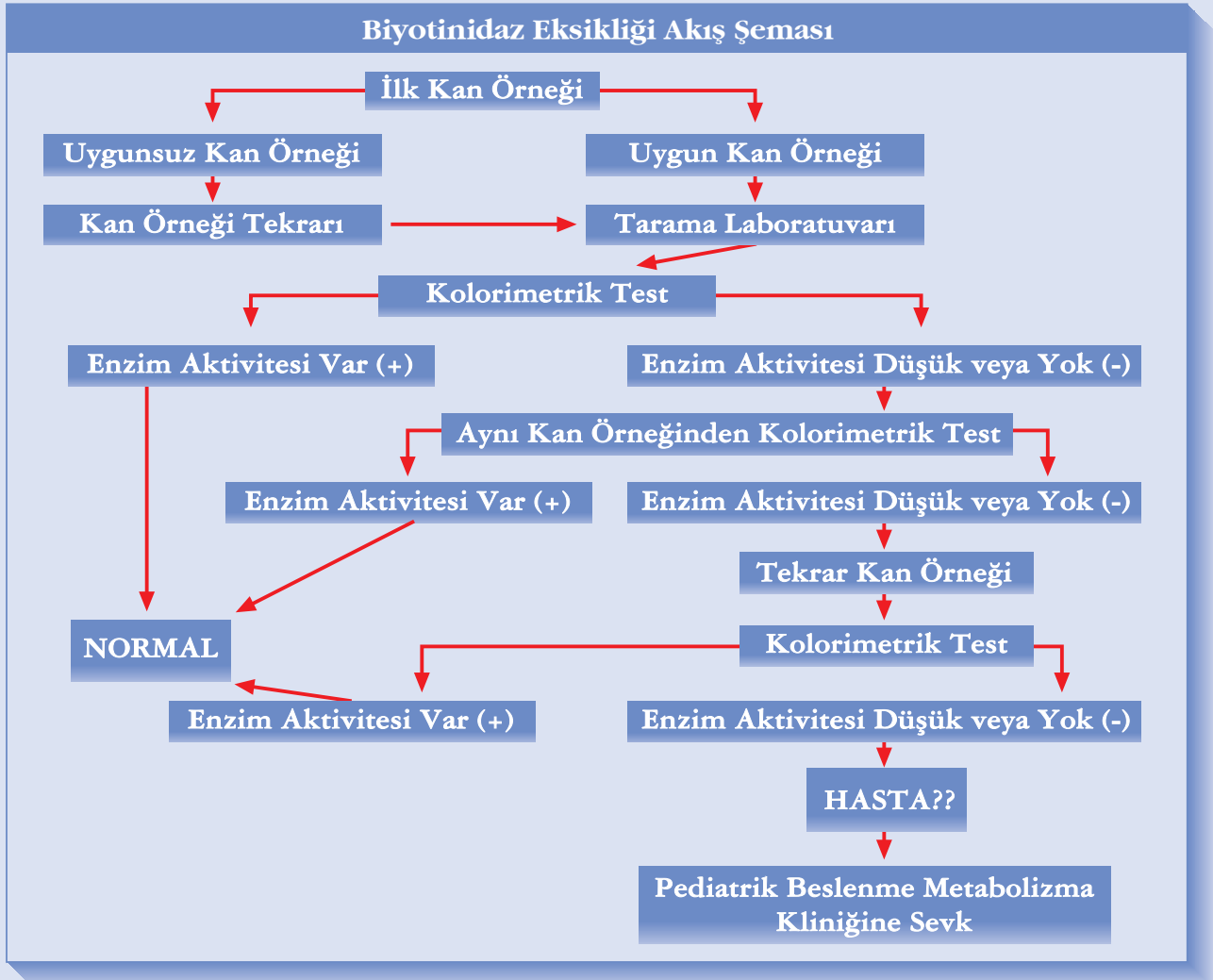
□ 7.1 mU/ml ve üzeri % 100 BA olarak kabul edilmektedir. Buna göre;

- BA % 10-30 ise Kısmi BE
- BA < % 10 ise Belirgin BE denilmektedir.

2. Kanda elektrolitler, kan gazları, laktat, amonyak ile glukoz düzeylerine bakılmalı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

3. Hastalığı kesinleşen vakalarda aile taraması (kantitatif BA tayini) önerilmektedir.

Tanı ve tedavide gecikme nörolojik sekeller ve ölümle sonuçlanabilir. Ülkemizde Bilim Komisyonu önerisi ile Ulusal Neonatal Tarama Programı için biyotinidaz eksikliği taramasına başlanma kararı alınmıştır ve Haziran 2008 itibari ile biyotinidaz eksikliği tarama programına dahil edilmiştir. Tüm dünyada biyotinidaz eksikliği insidansı 1:60000 olmasına rağmen; dünya ülkeleri içinde biyotinidaz eksikliğin en sık görüldüğü ülkelerden birinin Türkiye olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki insidans dünya ortalamasının çok üzerinde olup, yenidoğanlarda 1:11000 olarak bildirilmektedir.



Şekil 2. Biyotinidaz eksikliğinde tanıda izlenecek yol

Kaynaklar

1. Davis RG, DiFazio MP. Biotinidase deficiency. <http://emedicine.medscape.com/article/942055-overview> (update 07.01.2010).
2. Scheinfeld NS, Freilich SB. Biotin deficiency. <http://emedicine.medscape.com/article/984803-overview> (update 09.03.2010).
3. Biotin. Linus Pauling Institute. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/biotin/> (update August 2008)
4. Neonatal Tarama Programında Biotinidaz Eksikliği <http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/Arama.aspx>.
5. Ertek M, Özdemir GA. Ulusal Neonatal Tarama Programı, İçinde: Metabolizmanın Regülasyonu ve Metabolik bozukluklar (Telefoncu A, Değer O, Kılınç A, Çolak A, ed.). İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2008.
6. Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, et al. Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin-deficient rats. *Endocrinology*, 1999; 140(10):4595-4600.
7. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Biotin. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press. 1; 1998: 374-378.
8. Baykal T, Humer G, Sarbat G, et al. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr*, 1998;87(10):1102-3
9. Hochman LG, Scher RK, Meyerson MS. Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis*, 1993; 51 (4): 303-305.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Cad.
Gökfiliz İş Merkezi No: 11 Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (212) 217 41 41
Faks : (212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44 Kat: 2
34726 Çiftelavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (216) 369 17 67
Faks : (216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Cad. Santral Çıkmazı
Toprak Blokları A-Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (212) 570 88 60
Faks : (212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu
No: 28/A
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (212) 358 51 00
Faks : (212) 358 50 56

NIŞANTAŞI

Valikonağı Cad. Çam Apt.
No: 161 Kat: 1
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (212) 233 22 95
Faks : (212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 2/B Kat: 1
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (212) 287 43 00
Faks : (212) 287 33 83

ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.
No: 184/B
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (216) 411 31 66
Faks : (216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (212) 633 41 42
Faks : (212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2
34718 Acıbadem - İstanbul
Tel. : (216) 545 72 72
Faks : (216) 545 74 77

YEŞİLKÖY

İstasyon Cad.
No: 21 Kat: 1
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (212) 662 99 77
Faks : (212) 662 68 00

ÇEKMEKÖY

Aydın Menderes Cad.
Carpe-Diem İş Merkezi Kat: 1
34782 Çekmeköy - İstanbul
Tel. : (216) 642 43 00
Faks : (216) 642 54 84

KEMERBURGAZ

İstanbul Cad.
Artell Forum Çarşısı No: 38/14
34075 Göktürk - Kemerburgaz - İstanbul
Tel. : (212) 322 68 22
Faks : (212) 322 68 28