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

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA BİYOTİNİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Deniz BAŞKAYA

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2023

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

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA BİYOTİNİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Deniz BAŞKAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Şahin Erdöl

Bursa – 2023

İÇİNDEKİLER

Özet ……iii

İngilizce Özet ……v

Giriş……1

1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar ……. 1

2. Biyotinidaz enzimi nedir? ……..3

3. BTD geni Nedir? ……..7

4. Sağlık Bakanlığı Biyotinidaz Eksikliği Tarama Programı……..8

5. Biyotinidaz eksikliği Klinik ve Laboratuar Bulguları ……11

6. Biyotinidaz Eksikliği Tedavi ve Semptomların İlişkisi …….. 12

7. İmmün Yetmezlik Nedir?……13

8. Primer İmmün Yetmezlik ……15

9.Biyotinidaz Eksikliği ve İmmün Yetmezlik Arasındaki İlişki? ……16

Gereç ve Yöntem ……...18

Bulgular …… …20

Tartışma ve Sonuç ……25

Kaynaklar ……28

Teşekkür ……..32

Özgeçmiş ……33

ÖZET

Biyotinidaz enzimi, biyositini biyotin ve lizine ayırarak serbest biyotinin elde edilmesini sağlar. Biyotin pek çok yaşamsal döngünün koenzimi olarak görev yapmaktadır.

Enzim eksikliğinde diyetle alınan serbest biyotin yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple biyotinidaz eksikliğinde (BE) karboksilaz enzimlerin yeterli çalışamamasına bağlı olarak hipotoni, nöbet, yürüyüş bozuklukları, otizm, hareket bozukluğu, kas güçsüzlüğü, mental retardasyon, egzamatöz deri döküntüsü, alopesi, cilt kuruluğu, hiperventilasyon, öksürük, laringeal stridor, apne, konjonktivit, kandidiyazis, gelişimsel gecikme, hücresel immün disfonksiyonu, işitme kaybı ve optik atrofi gibi çeşitli klinik bulgular görülebilmektedir. Otozomal resesif kalıtılmaktadır.

Tam ve kısmi BE tedavisiz kaldığı zaman çok geniş yelpazede klinik bulgulara sebep olabilir; hatta immün yetmezliği taklit eden vakalar literatürde mevcuttur. BE taraması yenidoğan tarama programına Türkiye'de 2008 yılında girmiştir. BE'nin topuk kanında taranabilir olması hastalığın erken dönemde farkedilmesini sağlamış ve büyük ölçüde klinik bulgu ortaya çıkmadan hastaların tedavi almalarına olanak tanımıştır; ancak 2008'den önce tanı almış primer immün yetmezlikli (PİY) hastalarda bu hastalık taranmadığı için BE sorgulanması yapılmamıştır.

Türkiye'de topuk kanı taramasından sonra semptomatik tanı alan bir olgu çalışmanın esas dayanağını oluşturmaktadır. Biyotinidaz topuk kanı taraması yapılmamış 3 yaşındaki hasta semptomları nedeniyle yoğun bakımda yatırılmış ancak takiplerinde immün yetmezliği tespit edilememiştir. Aynı zamanda yapılan metabolik araştırmasında kısmi BE saptanmıştır. Olguya 5 mg oral biyotin tedavisi başlandıktan sonra sağırlık hariç hastanın diğer tüm klinik semptomlarının düzeldiği raporlanmıştır.

Bu çalışma ile PİY tanısı ile izlenmekte olan 2008 yılından önce doğmuş hastalarda eşlik eden BE araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyotinidaz eksikliği, primer immün yetmezlik, biyotin, topuk kanı taraması

SUMMARY

EVALUATION OF BIOTINIDASE ENZYME ACTIVITY IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Biotinidase enzyme enables the release of free biotin by cleaving biocytin into biotin and lysine. Biotin serves as a coenzyme in many vital cycles.

In cases of enzyme deficiency, the intake of free biotin through the diet becomes insufficient. As a result of biotinidase deficiency (BD), carboxylase enzymes do not function adequately, leading to various clinical findings due to autosomal recessive inherited metabolic disorder. These clinical findings may include hypotonia, seizures, gait disturbances, autism spectrum disorders, movement disorders, muscle weakness, mental retardation, eczematous skin rashes, alopecia, hair loss, dry skin, hyperventilation, cough, laryngeal stridor, apnea, conjunctivitis, candidiasis, developmental delay, cellular immune dysfunction, hearing loss, and visual problems such as optic atrophy.

When complete or partial BD remains untreated, it can cause a wide range of clinical manifestations, with cases even reported in the literature mimicking immunodeficiency.

The newborn screening for biotinidase deficiency (BD) was introduced in Turkey in 2008. The ability to detect BD in the blood samples from the heel has allowed for the early detection of the disease and has provided patients with the opportunity to receive treatment before significant clinical symptoms develop. However, prior to 2008, BD was not screened in patients with diagnosed primary immunodeficiency (PID), and therefore, BD was not considered.

One patient in Turkey to receive a symptomatic diagnosis after heel blood screening forms the main basis of this study. A 3-year-old patient who

had not undergone biotinidase heel blood screening was admitted to the intensive care unit due to symptoms, but immunodeficiency was not detected during follow-up. Partial BD was also identified in the metabolic investigation conducted simultaneously. After starting the patient on oral biotin treatment (5 mg), it was reported that all clinical symptoms, except for deafness, improved.

This study investigates the presence of biotinidase deficiency (BD) in patients born before 2008 who were being monitored for primary immunodeficiency (PID) diagnosis.

Key words: Biotinidase deficiency, immun deficiency, biotin, heel blood screening

GENEL BİLGİLER

1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

Kalıtsal Metabolik Hastalıklar (KMH); herhangi bir metabolik yolakta görevli olan enzimin, kofaktörün, transport proteinin veya yapısal proteinlerin eksikliği ya da aktivitesindeki azalma sonucu ortaya çıkan hastalıklardır (1, 2).

Bu hastalıklara bağlı klinik bulgular; intrauterin dönemden yetişkin döneme kadar farklı zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. Görülme sıklıkları toplumlar arası değişmekle birlikte 1/4000 - 1/5000 arasında değişmektedir (3).

Doğumsal metabolik hastalıklar entoksikasyon tipi, enerji eksikliği tipi ve kompleks molekül birikim tipi doğuştan metabolizma hastalıklar olarak 3 sınıfta değerlendirilir (3).

1.A. Grup 1: Entoksikasyon Tipi Hastalıklar

Oluşan metabolik blok sonucu ara ürünler birikerek akut ilerleyen toksikasyona neden olan klinik oluşturur (1, 3).

- Embriyo veya fetüsü etkilemez.
- Semptomsuz ara bir dönem vardır.
- Entoksikasyon akut veya kronik olabilir.
- Açlık, katabolizma, ateş, infeksiyon veya besin metabolik krizi başlatır.

Bu grupta aminoasit metabolizma bozuklukları (fenilketonüri, akça ağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD), homosistinüri, tirozinemi vs.), pek çok organik asidüriler (metilmalonik asidüri, propionik asidüri, izovalerik asidüri vs.), üre siklüs defektleri, şeker entoleransı (galaktozemi, herediter fruktoz enteloransı), metal intoksikasyonu (Wilson, Menkes, hemokromatozis) ve porfiriler yer alır (4).

1.B. Grup 2: Enerji Metabolizması Hastalıkları

Bu grup hastalıklar karaciğer, kalp, kas, beyin veya diğer dokularda enerji üretimi veya tüketimindeki eksikliğe bağlı klinik oluşturur. Bu grup hastalıklar sitoplazmik ve mitokondrial enerji yetersizliği olmak üzere iki bölüme ayrılabilir (3).

Mitokondriyal enerji yetersizliği hastalıklarına ait örnekler: doğumsal laktik asidemi (piruvat taşıyıcı defekti, piruvat karboksilaz, piruvat dehidrogenaz ve krebs siklus enzim eksiklikleri), mitokondriyal solunum zincir hastalıkları (mitokondriyal zincirin kendisi, taşıyıcılar, koenzim Q10 sentez defekti), yağ oksidasyon defekti, keton cisim metabolizması bozuklukları bu kapsamda değerlendirilir (3).

Sitoplazmik enerji yetersizliği hastalıklarına ait örnekler; glikoliz, glikojen ve glukoneogenez metabolizması, hiperinsulinizm, kreatin metabolizması bozukluğu ve pentoz fosfat yolu bozuklukları bu bölümde yer alır (3).

Yaygın semptomlar ise; hipoglisemi, laktik asidemi, hepatomegali, ciddi hipotoni, miyopati, kardiyomiyopati, kardiyak yetersizlik, dolaşım kollapsı, ani beklenmedik ölümdür (1). Bazı mitokondriyal hastalıklar, pentoz fosfat yolu defektleri embriyo veya fetüsü etkileyerek malformasyonlara neden olabilir (5). Doğumda klinik verir. Ara dönem nadirdir. Enerjiyi çok kullanan organlar daha çok etkilenir. Katabolizma tekrarlayan krizlere neden olur (3).

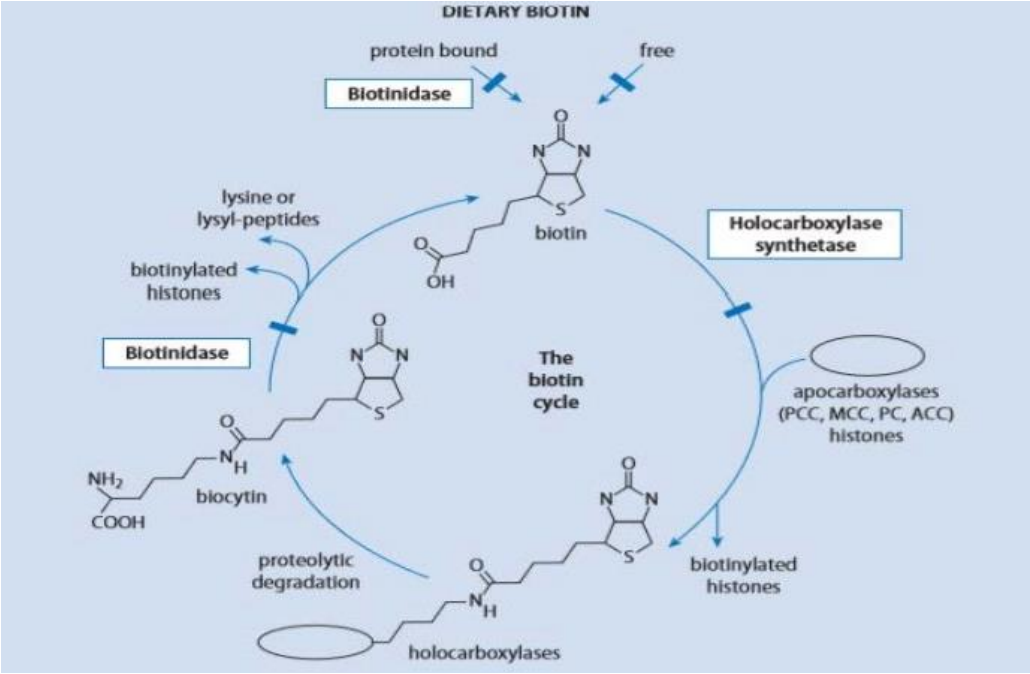
1.C. Grup 3: Kompleks Molekül Hastalıkları

Bu grup hastalıklarda hücre organellerindeki kompleks moleküllerin sentezi veya yıkımı bozuktur. Semptomlar kalıcı, ilerleyici olup araya giren olaylardan veya besin alımından bağımsızdır. Tüm lizozomal depo hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, hücre içi trafik ile ilgili hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliği, doğumsal glikozilasyon hastalıkları (DGH) ve kolesterol sentez hastalıkları bu grupta yer alır (4).

- Semptomlar kalıcı, ilerleyicidir.
- Araya giren enfeksiyonlardan veya besin alımından etkilenmez.
- Yenidoğan döneminde hidrops fetalise neden olabilirler.
- Sistemleri (iskelet, kalp, beyin, göz) etkileyebilir (3).

2. Biyotinidaz Enzimi Nedir, Ne İşe Yarar?

Biyotin, memelilerde aminoasit katabolizması, yağ asidi sentezi ve glukoneogenez için önemli olan 4 karboksilaz enziminin kofaktörü olarak görev yapan önemli bir vitamindir. Daha önce koruyucu X faktör olarak tanımlanan biyotin vitamin H olarak isimlendirilmiş daha sonra suda eriyen B kompleks vitamin grubunun bir üyesi olduğu ve yaşayan organizma için gerekli bir faktör olduğu anlaşılmıştır. Biyotinidaz enzimi proteine bağlı olarak alınan biyotinin serbestleştirilmesini sağlar (6). Böylece serbest biyotin karboksilaz enzimine kovalent bağlarla apoprotein olarak bağlanır. Biyositinden biyotinidaz enzimi ile yeniden serbest biyotin ve lizin oluşur. Biyotinidaz enzimi bu şekilde enzimlere kovalent bağlarla bağlanarak biyositin adını alan molekülden de biyotini serbestleştirir ve biyotinin enzimler tarafından yeniden kullanılabilmesini sağlar. Diyetin yeterli miktarda biyotin içermemesine sonucu oluşan klinik tablolara sık rastlanmaz. Biyotinin barsak bakterileri tarafından da yapılıyor olması bunun en önemli nedenidir (7). Biyotin döngüsü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Biyotin döngüsü (8)

Biyotin 4 önemli karboksilaz enziminin kofaktörü olarak kullanılır. Bunlar; pirüvat karboksilaz, asetil koenzim A karboksilaz, proprionil CoA karboksilaz, 3-metil krotonil CoA karboksilazdır. Bu enzimler vücutta glukoneogenezde, yağ asidi sentezinde ve dallı zincirli aminoasit katabolizmasında kullanılır (6). Sadece metabolik bir katalizör değil aynı zamanda ATP üretiminde, hücre çoğalmasında, büyümesinde, oksidatif stresin önlenmesinde ve 2000'den fazla genin ekspresyonunda da rol oynar (9).

1. Pirüvat karboksilaz enzimi glikoz katabolizmasında yer alır. Sitrik asit döngüsünde pirüvatın okzaloasetata dönüşümünü katalize eder. Bu enzimin aktivitesinin azalması vücutta laktik asit ve alanin aminoasidin birikimine neden olur (9).
2. Propiyonil CoA karboksilaz ise dallı zincirli aminoasitlerin ve tek karbon zincirli yağ asitlerin katabolizmasında görev alır. Propiyonil CoA'nın metilmalonil CoA'ya dönüşmesini sağlar (9).
3. 3-metilkrotonil CoA karboksilaz lösin katabolizmasında rol alır. 3-Metilkrotonil CoA karboksilazın 3- metilglutakonil-CoA 'ya dönüşmesini sağlar. Metil krotonil CoA'nın eksikliğinde 3-hidroksivalerik asit artar (9). İdrarda 3-hidroksivalerik asidin ölçümü biyotinidaz enzim aktivitesinin düşüklüğünü gösteren en erken tanı belirtecidir.
4. Asetil-CoA karboksilaz asetil CoA'nın malonil CoA'ya dönüşümünde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eder (9).

Ayrıca yapılan son çalışmalarda biyotinin histon modifikasyonunda yer aldığı tespit edildi. Böylelikle hücre çoğalmasında ve DNA onarımında önemli bir rolü olduğu ispatlandı (10-13).

Biyotin insülinin ekspresyon seviyesini uyarmaktadır (9, 14-16). Biyotin ayrıca antikor üretimi, normal makrofaj fonksiyonu, T ve B lenfositlerin farklılaşması dâhil olmak üzere pek çok immün sistem basamaklarında görev almaktadır (13, 15, 17).

Serbestleşen biyotinin karboksilazlara bağlanarak aktif hale dönüştürülmesinde holokarboksilaz sentetaz enzimi (HCS) görev alır (14, 18). Biyotine bağımlı karboksilazların ara metabolizmadaki yeri Şekil 2'de gösterilmiştir. Biyotin metabolizma bozuklukları multiple karboksilaz eksikliği

başlığında incelenir. Önceden mutiple karboksilaz eksikliği holokarboksilaz sentaz eksikliği (neonatal form) ve BE (infantile/jüvenil form) olarak ikiye ayrılırdı. Günümüzde tam ve kısmi BE olarak iki grupta incelenmektedir. Her iki grupta benzer klinik özellikleri barındırır. Buna göre tam ezim eksikliği biyotinidaz enzim aktivitesi <%10'un altında olması olarak tanımlanırken, kısmi BE ise enzim aktivitesinin %10-%30 arasında olması olarak tanımlanır. İnsanlarda normal serum biyotinidaz aktivitesi ortalama aktivite ve standart ile 4,4 ile 10 nmol/dak/mL kabul edilmektedir (6).

Hastalığa özgü olmayan klinik bulguları ve bulguların çeşitliliği geç tanı konulmasına neden olmaktadır. Geç tanı konulması psikomotor retardasyona, nörolojik semptomlara, lökoensefalopatiye, geri dönüşü olmayan işitme kaybına ve optik atrofiye neden olabilmektedir. Tedavi almamış BE olan vakalar immün yetmezliği taklit edebilir (19).



Şekil 2: Biyotine bağımlı karboksilazların ara metabolizmada yeri (8)
CoA: koenzim A
Tam çizgiler bir enzimi belirtir ve noktalı çizgiler birkaç enzimin rol oynadığını gösterir. Enzim kusurlarının bölgeleri dolu çubuklarla belirtilmiştir.

2.A. Biyotinidaz Enzim Eksikliği İnsidansı ve Tarihçesi

BE ilk kez 1983 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından tanımlanan otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır (20). Bu sebeple dünyada insidansı 1/40.000-1/60.000 arasındadır. Bu hastalıktan literatüre katkı en sık Türkiye, Suudi Arabistan gibi ülkelerden olmaktadır. İspanyol nüfusta da artış göstermektedir (21–23). Akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde sağlık bakanlığının açıkladığı verilere göre yıllık insidansı 1/7116'dir (6). Türkiye'de BE, fenilketonüri ve hipotiroidinin ardından 2008 yılında ulusal tarama programına dahil edilmiştir. Topuk kanı taramasındaki yanlış pozitiflikler yüksek albümin seviyesi, valproik asit kullanımı, yüksek trigliserit seviyesine bağlı olabilir. Prematür bebeklerde enzim düzeyi yeterli gelişmesi, Guthrie kağıdına alınan numunenin daha önce plastikle temas etmiş olması, yeterli kuruma zamanın ayrılmaması da yanlış negatifliğe neden olabilir (24).

Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi antiepileptikleri uzun süre kullanan olgularda bağırsak mukozasından ve böbrekten yetersiz geri emilim sonucu biyotin eksikliği görülebilir. Bu sebeple uzun süreli antiepileptik kullanan epilepsi tanılı olguların tedavilerine biyotin eklenmelidir (16).

BE şüphesi durumunda hasta çocuk metabolizma bölümüne sevk edilerek periferik kandan biyotinidaz enzim düzeyi teyit edilir (6). BE tanısı koyabilmek için biyotinidaz enzim düzeyinin yanı sıra genetik mutasyonu da çalışılmalıdır (25).

3. BTD Geni Nedir?

İnsan biyotinidaz geni ilk defa 1994 yılında tanımlanmıştır. BTD (biyotidin hidrolaz) geni kromozom 3q25 üzerinde bulunmaktadır. 79 bp, 265 bp, 150 bp ve 1502 bp boyutlarında olmak üzere dört ekzondan oluşur. Bugüne kadar BTD geni tüm ekzon dizi analizi ile 150'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (9, 25).

Hastalıkta kesin bir genotip fenotip ilişkisi olmamakla beraber, delesyon, insersiyon ve nonsense mutasyonlar genellikle tam enzim eksikliği

ile seyretmektedir. Missense mutasyonlar ise tam ya da kısmi enzim eksikliğine neden olmaktadır (26).

BTD geni üzerinde oluşan mutasyonlardan en sık görüleni nokta mutasyonlar sonucu görülen mutasyonlardır. Ayrıca stop kodonu oluşmasına veya yanlış bir aminoasit sentezine sebep olan delesyonlar, insersiyonlar, duplikasyonlar, sessiz ve uçbirleştirme mutasyonlar da hastalığa sebep olabilir (27).

BE'de genotip/fenotip korelasyonları iyi kurulmadığı için tedavi ile ilgili kararlar moleküler genetik testlerden ziyade enzim aktivitesinin sonuçlarına dayandırılmaktadır. BE'nin 1983 yılında tanımlanmasından sonra biyotinidaz aktivitesini ölçmek için hızlı bir kolorimetrik yöntem geliştirilmiştir (28).

BE için ilk yenidoğan tarama programı 1984 yılında Virjinya'da başlatıldı (6). Biyotinidaz enzim aktivitesi testi doğrudan immünolojik testlerle gerçekleştirilmektedir ve sonuçlar diyetle protein alımıyla ilişkili değildir.

Homozigot ya da birleşik heterozigot patojenik varyantlarda hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır ve bu varyantlar enzimatik aktivite ile ilişkilendirilebilir. Heterozigot patojenik varyanta sahip bireyler ise taşıyıcıdırlar. Ancak bazı durumlarda enzimatik aktivite düşük sonuç verip heterozigot taşıyıcılarda klinik gösterebilmektedir. Bu olguların ayırt edilmesinde moleküler genetik analizler yardımcı olmaktadır (10, 28).

Türkiye'de yapılan birçok farklı çalışmada mutasyon sıklıkları ile ilişkili benzer sonuçlar bulunmuş olup, en sık görülen patojenik varyantların c.1270G>C ve c.410G>A olduğu gösterilmiştir (9).

BE'de genotip-fenotip ilişkisi şimdilik net gösterilememiştir. Tam BE olan olgular arasında aynı patojenik varyanta sahip olsalar bile semptom verme zamanları ve semptomlarının şiddeti farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı olgular yetişkin döneme kadar asemptomatik seyir gösterirken bazı olgular yenidoğan döneminde ciddi klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Bu farklılıkların biyotinidaz aktivitesinin çok fazla değişkenden etkilenmesi ve BTD geninde biyotinidaz enzimini kodlayan bölgeler dışındaki genetik varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (9, 29).

4. Sağlık Bakanlığı BE Tarama

Ülkemizde ulusal yenidoğan tarama programı sayesinde her yıl 4500 yenidoğana semptomatik olmadan tanı konulabilmekte ve erken tedavi başlanabilmektedir.

Doğumsal metabolizma hastalıklarına kalıcı hasara ya da ölüme neden olmalarını önlenmek amacıyla "yenidoğan taraması" uygulanmaktadır. İlk yenidoğan tarama programı, 1962'de Guthrie tarafından başlatılmıştır. Bugün için önemini aynı değerde koruyan, ucuz, semikantitatif ve bakteriyolojik inhibisyon esasına dayanan yöntemle fenilketonüri (FKÜ) hastalığı için tarama yapılmıştır.

Tüm dünyada hastalığın topuk kanında taranabilir olması için olması gereken özellikler ilk kez 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütünce (DSÖ) görevlendirilen Wilson ve Jungner tarafından yapılan 10 öneriye göre belirlenmiştir (30). Bu tarama kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

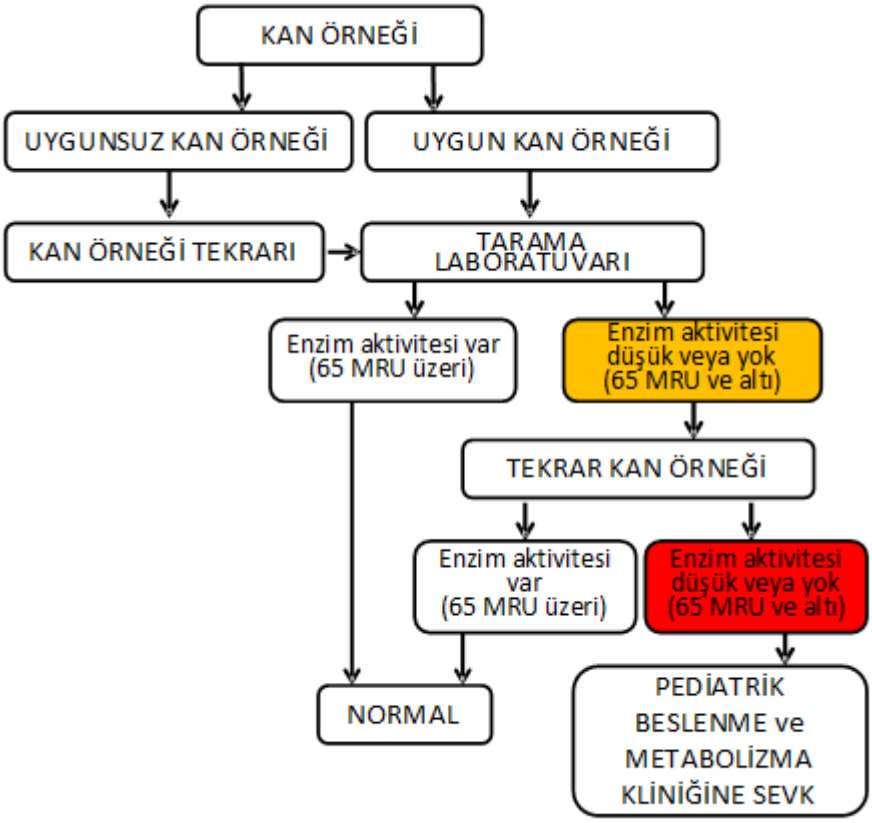
Tablo 1 Wilson ve Jungner Klasik Tarama Kriterleri (30)

1- Tarama programına alınacak hastalık önemli bir sağlık sorunu olmalıdır.
2- Hastalığı olanlar için kabul edilen bir tedavi yöntemi olmalıdır.
3- Hastalığın teşhis ve tedavi olanakları mevcut olmalıdır.
4- Hastalığın latent bir dönemi olmalıdır.
5- Hastalığa tanı koymak için uygun bir test veya muayene yöntemi olmalıdır.
6- Tanı testi, uygulanacak popülasyon tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
7- Hastalığın doğal seyri latent dönemden klinik bulgular çıkıncaya kadar mutlaka en iyi şekilde biliniyor (yeterince anlaşılır) olmalıdır.
8- Hastalık tanısı konanlardan kimlere tedavi verileceği konusunda bir uzlaşı olmalıdır.
9- Bir vaka bulmanın maliyeti o vakaya sağlanacak yarar ile dengeli olmalıdır.
10- Vakaların belirlenmesi tek seferlik değil devamlı bir süreç olmalıdır.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu aracılığıyla yapılan projede, Türkiye'deki yenidoğanlarda FKÜ görülme sıklığı beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Bunu takiben, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 1986 yılında yenidoğan tarama programına başlanmış ve daha sonra bu tarama programı genişletilmiştir. Programın ilk yıllarında taramalar bazı pilot merkezleri (Ankara, İstanbul, İzmir, Sivas) kapsamıştır. Konjenital hipotiroidinin 25 Aralık 2006 tarihinde FKÜ tarama programına eklenmesiyle programın ismi "Ulusal Yenidoğan Tarama Programı" olarak değiştirilmiştir. Programa Ekim 2008 itibarıyla BE, 1 Ocak 2015 tarihi itibarıyla da kistik fibrozis eklenmiştir. Ocak 2022' de konjenital adrenal hiperplazi ve Mayıs 2022'de spinal müsküler atrofi (SMA) Ulusal Yenidoğan Tarama Programına eklenmiştir (31). Bunların yanı sıra ülkemizde doğumsal kalça displazisi, işitme testi, kırmızı refle testi, konjenital kalp hastalıkları taraması da yapılmaktadır (30).

BE'nin toplumda sık görülmesi, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce latent bir periyodunun olması, bulguların nonspesifik olması nedeniyle tanının sıklıkla atlanması, ortaya çıkan bulguların önemli bir kısmının geri dönüşümsüz olması ve bu bulguların ortaya çıkmasının erken tedaviyle önlenebilir olması, tarama ve tanı testlerinin kolay olması, tedavinin etkin, ucuz ve kolay yolla (ağız yoluyla) uygulanabiliyor olması nedeniyle yenidoğan taraması yapılmaya en uygun hastalıklardan birisidir (32, 33).

Ülkemizde BE taraması 2008 yılında başlanmış olup, tarama algoritması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Biyotinidaz eksikliğinin akış şeması

Alınan kan örneği tarama laboratuvarına ulaştırılır ve enzim aktivitesinin hangi seviyede olduğu tespit edilir (34).

5. BE Klinik ve Laboratuvar Bulgular

BE olan tedavisiz olgularda hipotoni, nöbet, yürüyüş bozuklukları, otizm, hareket bozukluğu, kas güçsüzlüğü, mental retardasyon, egzamatöz deri döküntüsü, alopesi, cilt kuruluğu, hiperventilasyon, öksürük, laringeal stridor, apne, konjonktivit, kandidiyazis, gelişimsel gecikme, hücresel immün disfonksiyon, işitme kaybı ve optik atrofi gibi bulguları görebiliriz (24).

Yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş BE olan hastalarda azalan sıklıkta; nörolojik, deri, göz, işitme, solunum sistemi ile alakalı bulgular olarak görülmektedir. Tedavisiz kalan BE geniş spektrumlu klinik skalası olan bir hastalıktır. Literatürde en çok vaka nörolojik ve dermatolojik semptomların kombine olduğu vakalardır (24).

Laboratuvar olarak; ketolaktik asidoz, organik asidüri ve hafif hiperamonyemi görülebilir (34). Tanı alan olguların tandem mass ile karnitin-açilkarnitin profilinde; 3-hidroksi-izovalerilkarnitin (C5-OH), propionil-karnitin (C3) düzeylerinin yüksek olabileceği görülmüştür (35).

Nörolojik bulguları olan hastalarda yapılan kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemede en sık görülen defekt bilateral ve simetrik lökoensefalopatidir. Semptomatik vakaların ancak %20'sinde kranial MR'da anlamlı bulgu saptanabilmektedir. Bu nedenle, açıklanamayan lökoensefalopatinin ayırıcı tanısında BE düşünülmelidir (36).

Tedavi edilmemiş BE'nin semptomları genellikle 1 hafta ile 10 yaş arasında, ortalama 3,5 aylıkken ortaya çıkar. En sık görülen nörolojik semptomlar hipotoni ve nöbettir. Nöbet tipi çoğunlukla miyokloniktir ancak generalize tonik klonik ve fokal nöbetlerde görülebilir. Spinal kord hasarı gibi miyelopati ve progresif spastik paralizi de görülebilir. Daha büyük yaş grubu çocuklarda ataksi, mental retardasyon ve gelişme geriliği gözlebilir. Tedavisiz kalan hastalarda mental retardasyonun tedaviyle geri dönmediği görülmüştür (34).

Hastalara iki yılda bir duyu takip muayenesi yapılmalıdır. Tedavisiz kalan hastalarda sensörinöral işitme kaybı ve optik sinir atrofisi görülebilir. Bu duyu kayıpları çoğunlukla kalıcıdır. İşitme kaybı yaşayan hastalara koklear implant yapılarak duyma sağlanmaya çalışılmaktadır (34).

Hastalarda alopesi, seboreik dermatit, konjonktivit, viral ve kandidal enfeksiyonlara bağlı döküntüler görülebilir. Özellikle immün disregülasyona bağlı viral ve mantar döküntüleri görülebilir (34).

Solunumsal problemler de görülebilmektedir. Tedavi edilememiş hastalarda metabolik asidoza bağlı hiperventilasyon görülebilir. Laringeal stridor ve apne görülebilir. Apne ataklarına bağlı ani bebek ölümü sendromu olabilir (34).

Geç tanı alan hastalarda tedaviye başlamadan önce geri dönüşü olmayan beyin hasarı gelişmiş olabilir. Özellikle, işitsel ve görsel problemler sıklıkla biyotin tedavisine rağmen devam eder (37).

6. Biyotinidaz Eksikliğinde Tedavi ve Semptomların İlişkisi

Ağır enzim eksikliği olan tedavi edilmemiş çocuklarda (ortalama normalin <%10'u serum biyotinidaz aktivitesi) genellikle nöbet, hipotoni, ataksi, solunum problemleri, deri döküntüsü, alopesi, işitme kaybı, optik atrofi ve gelişimsel gecikme gibi semptomlar görülebilir (14, 24, 36). Literatürde, yenidoğan taraması ile BE tanısı almış hastaların aile taraması sonucu BE tanısı konulan pek çok asemptomatik yetişkin hasta bulunmaktadır (38). BE'de sorun metabolik kriz, stres anında karboksilaz enzimlerin kullanabileceği serbest biyotinin ortamda bulunmamasıdır. Bu sebeple ortaya çıkan klinik özelliklerin çoğu farmakolojik dozda biyotinin vücuda alınması ile düzelir; ancak işitme kaybı, optik atrofi ve gelişime geriliği sıklıkla geri dönüşsüzdür (34). Zamanında etkin biyotin tedavisi ile klinik semptomların hepsi önlenebilir. Bu yüzden ülkemizde dünyanın pek çok yerinde de olduğu gibi BE topuk kanı taraması ile yenidoğan döneminde taranmaktadır.

Bir şekilde topuk kanı taramasından kaçmış BE olan vakalarda ya da tedavisiz kalan BE olan hastalarda vücuttaki enzim oranına ve çevresel faktörlerin özelliğine göre ilk iki yaşında, çoğunlukla en geç beş yaşına doğru yukarıda sayılan klinik bulgular görülmeye başlar (32, 37).

Günlük biyotin gereksinimimiz yaşla birlikte değişkenlik göstermekle birlikte ortalama süt çocukluğu döneminde 5-8 mcg, 4-8 yaş döneminde 8-12 mcg, ergenlik döneminde 20 mcg ve yetişkin dönemde 30 mcg olarak gösterilmiştir (39).

Biyotinin kesin bir tedavi düzeyi olmayıp literatürde 5-30 mg arasında tedavi dozu tercih edilmektedir. Biyotinin yüksek dozlarda bile güvenli ve toksik olmadığı kabul edilir. Suda eriyen bir vitamin olduğu için fazlası böbrek yoluyla atılır. Semptomları düzelmeyen hastalarda 30 mg'a kadar doz arttırılması denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (6).

7. İmmün Yetmezlik Nedir?

Birbiriyle koordineli bir şekilde çalışan doğal immün sistem ile edinsel (adaptif) immün yanıtın bileşenlerinden herhangi bir hücre (T, B, NK, nötrofil, makrofaj ve dendiritik hücreler), hücre reseptörü, sitokin, hücre içi uyarı proteinleri, bağlanma molekülleri, düzenleyici proteinler, kompleman sistemindeki proteinlerden birinden yoksun doğan bireyler primer immün yetmezlikli (PİY) olarak tanımlanmaktadır (40).

Ailede akraba evliliği, erkek çocukların ölümü, ailede benzer öykü, enfeksiyonlara bağlı erken ölüm, aile fertlerinden bir veya birkaçında otoimmün hastalık veya hematolojik malignite öyküsü, aile ağacında tanıya götüren önemli ipuçlarıdır.

1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk PİY sınıflaması yapılmış ve 16 farklı PİY tanımlanmıştır. Yirmi yıl sonra, Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (UIDB), DSÖ'nün görevini üstlenmiştir. 1990'dan beri, bu konuda uzmanlar her iki yılda bir UIDB bünyesinde toplanarak sınıflamayı yenilemektedir. Genomik dizileme ve immünolojideki gelişmeler ile hastalık sayısı son yıllarda hızla artmıştır (33). UIDB komitesinin son yayınladığı 2022 güncellemesinde hastalık sayısı 485'e yükselmiştir. PİY'ler 10 alt başlık altında sınıflandırılmaktadır (41).

- Kombine immün yetmezlikler
- Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- Antikor eksiklikleri
- İmmündisregülasyon hastalıkları
- Konjenital fagositik defektler
- Doğal immünitedeki defektler
- Otoinflamatuar hastalıklar
- Kompleman eksiklikleri
- Primer immün yetmezlik fenotipleri
- Kemik iliği yetmezlikleri

PİY'li hastalarda uyarıcı belirtiler Jeffrey Modell Vakfı tarafından şöyle belirtilmiştir (41).

1. Bir yılda sekizden fazla enfeksiyon
2. Bir yılda ikiden fazla ciddi sinüs enfeksiyonu
3. İki aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda ikiden fazla pnömoni
5. Büyüme gelişme geriliği
6. Yineleyen cilt derin doku veya organ apseleri
7. Bir yaşından sonra ağızda ve ciltte devam eden mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonun tedavisi için intravenöz antibiyotik ihtiyacının olması
9. İkiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon
10. Ailede PİY öyküsü

Bu sayılan 10 maddeye ek olarak aşağıdaki bulguların görüldüğü kişilerde de PİY açısından dikkatli olunmalıdır (42).

- Canlı aşıya bağlı komplikasyonların görülmesi
- Kemik iliği transplantasyonu yapılmadan kronik graft versus host hastalığı bulguları
- Atipik mikobakteriye bağlı sistemik bir hastalık
- P. Jiroveci pnömonisi
- Otoimmün sitopeniler
- Nedeni bilinmeyen egzema

İmmün sistemin henüz olgunlaşmaya başladığı süt çocukluğunda, enfeksiyon etkeni ilk kez karşılaşan bebek sık enfeksiyon geçirir ve bu nedenle hayatın ilk yılında PİY tanısı atlanabilir. İlk 1 yaş içinde PİY düşündüren uyarıcı klinik ve laboratuvar bulguları da şu şekilde tanımlanmıştır (41, 43).

1. Hayatın ilk aylarında dirençli oral kandida enfeksiyonu, kronik diyare ve büyüme gelişme geriliği
2. Virüs, fırsatçı organizmalar ve bakteriyal patojenlerle yenileyen enfeksiyonlar.
3. Pnömoni
4. Geniş boyutta cilt lezyonu (birincil tedavilere yanıtsız eritroderma veya ekzema)

5. Göbek kordonu geç düşmesi (>30 gün)
6. Hepatosplenomegali, lenfadenopati
7. Konjenital kalp hastalıkları (konotrunkal anomaliler)
8. Ailede PİY veya nedeni bilinmeyen ani bebek ölümü öyküsü
9. Laboratuvarda uyarıcı bulgular: lenfosit sayısı 1 yaş altında <3000 mm^3, 1 yaş üstünde <1500 mm^3, enfeksiyon olmaksızın sürekli lökositoz, IgM < 0,2 g/L, IgA < 0,05 g/L ya da dirençli hipokalsemi
10. Radyolojik görüntülemede timüs gölgesi yokluğu.

8. Primer İmmün Yetmezlik

İmmünite hastalığa karşı direnç olarak tanımlanır. İmmün sistem ise enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamıdır. İmmün sistemin enfeksiyona yol açan mikroplara karşı düzenli sistematik verdiği tepkiye immün yanıt denir (44).

8.A. Doğal İmmünite: Konak savunma mekanizmasında enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan sistemdir. Daha yavaş devreye giren ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan edinsel (adaptif) immüniteyi kapsar (45).

Doğal immüniteyi enfeksiyonların girmesini engelleyen ilk savunma hattını, epitel, epitelde bulunan özelleşmiş hücreler ile doğal antibiyotikler oluşturmaktadır. Mikroplar epiteli geçer ve dokulara ya da dolaşıma girerse fagositler, doğal öldürücü (natural killer- NK) hücreler ve kompleman sisteminin proteinlerini de içeren bazı plazma proteinleri tarafından saldırıya uğrar (45).

8.B. Edinsel İmmünite: Değişik hücre ve moleküllerinin oluşturduğu, hücre dışı ile hücre içi mikroplara karşı savunma sağlayan iki türlü edinsel immünite vardır. Bunlar hümoral ve hücresel immünite olarak adlandırılır (46).

Hümoral immünite; B lenfositlerin ürettiği antikor denilen proteinler tarafından oluşturulur. Antikorlar kanda, gastrointestinal sistemde, solunum yollarında mikropları ve mikrobik toksinleri etkisiz hale getirirler (47).

Antikorlar enfekte hücrenin içinde yaşayan ve bölünen mikroplara erişemezler. Böyle hücre içi mikroplara karşı savunmaya hücresel immünite

denir. T lenfositleri tarafından oluşturulurlar. Bazı T lenfositler, fagositik veziküller tarafından yutulan mikropları yok etmeleri için fagositleri aktive eder. Diğer T lenfositler ise sitoplazmasında enfeksiyona yol açan mikrop barındıran konak hücrelerini öldürürler (48).

9. Biyotinidaz Enzim Eksikliği ve İmmün Yetmezlik Arasındaki İlişkiyi Nasıl Açıklarız?

Biyotin; sitotoksik T lenfositlerin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin yapımında rol oynar. BE'nin yol açtığı multiple karboksilaz eksikliğinde TNF-alfa, IL-1 ve IL-23 gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezi artar. BE'nde bağırsaktaki inflamatuar süreçlerin arttığı gösterilmiştir. Biyotin sonuç olarak inflamatuar ve immünolojik olaylarda rol oynamaktadır (49).

Karboksilasyon reaksiyonlarının koenzimi olması nedeniyle BE'nde lökosit karboksilasyon işlevlerinde de bozukluk görülür (50).

BE, T ve B hücre bağışıklığındaki kusurlarla da ilişkilendirilmiştir. Klinik prezantasyonda mukokütanöz kandidiyazis, azalmış IgA seviyeleri, pnömokok bağışıklığına karşı zayıf antikor oluşumu, azalmış T lenfosit sayısı ve bozulmuş lenfosit fonksiyonu görülebilir (13, 49).

2014 yılında Pindolia ve ark (51) yaptığı fare deneyi çalışmasında; genetiği ile oynanarak BE yapılmış bir grup fare ile normal genetiğe sahip fareler biyotinden zengin ve fakir iki farklı besin grubuyla beslenerek BE'nin klinik ve laboratuvar bulguları hakkında veriler elde edilmeye çalışılmış. Yapılan bu çalışmada BE olan ve 14 gün boyunca biyotinden fakir beslenen farelerde büyümenin durduğu, nöronal, duyusal ve motor fonksiyonların azaldığı tespit edilmiştir. Bu 4 grup farenin lenfosit alt grupları kıyaslanmıştır. CD3, CD4 ve CD8 T lenfositler biyotinden eksik beslenen grupta artmıştır. Bu lenfositlerin, BE olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha çok arttığı görülmüştür. CD4 T-lenfositler sitokin salgılayarak TH1 bağışıklık yanıtını başlatmada rol oynamaktadır. Aynı çalışmada B-lenfosit alt popülasyon analizlerinde, B-lenfosit popülasyonlarındaki değişiklikler T-lenfositlerde olduğu kadar dramatik değildi. Yine de, BE olan farelerin,

beslenmelerine bakılmaksızın, sağlıklı farelere oranla daha düşük B lenfosit sayısına sahip olduğu görülmüştür.

Hücresel aracılı bağışıklık, Candida albicans gibi yaygın mantar enfeksiyonlarından korunmada ve vücudu temizlemede büyük rol oynar. Özellikle, T-lenfositlerin aktivasyonu mantar enfeksiyonlarına karşı bağışıklık tepkisi oluşturmak açısından önemlidir. CD4 yardımcı T lenfositler (CD4+ T-lenfositleri) TH1 yanıtını üretmede rol oynar ve antijen sunan hücreleri (APC) T hücresi reseptörleri aracılığıyla aktive eder (51).

Farklılaşmış makrofajlar daha sonra potansiyel sitokinleri (IL-8, TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-12) aktivasyona yanıt olarak salgılar. Bu sitokinler, özellikle IL-8, sırasıyla bağışıklık sistemini spesifik olmayan bir şekilde güçlendirmek için nötrofilleri uyarır. IL-1, IL-6 ve TNF-α stres yanıtı ile birlikte ateş reaksiyonu oluşturur. Buna dayanarak, BE ile ikincil biyotin eksikliğinin, bağışıklık tepkisi olarak lenfosit çoğalma kapasitesini olumsuz etkilediği görünmektedir (51).

Aktive T-lenfositleri, IL-12, IL-18 gibi sitokinleri salgılayarak bir TH1 yanıtı oluşturmaktadır. Aktive T-lenfositler ile antijen sunucu hücreler (APC)' ler arasındaki etkileşim, T-lenfositlerindeki TCR/CD4/CD3 kompleksi ile APC' lerdeki işlenmiş antijenik mantar epitopunu bir araya getiren MHC-II kompleksi (major histocompatibility complex class II), hücre içi etkileşimini stabilize etmek için mikroglobulin B7, CD28 ve MHC 2 kompleksini destekler. Pindolia ve ark (51) yaptığı bu çalışmada BE ve ikincil biyotin eksikliği olan farelerin bağışıklık sistemlerinin yabancı bir antijenle karşılaştıklarında lenfosit proliferasyon kapasitelerinin diğer gruplara göre daha az olduğu görülmüştür. T lenfosit hücrelerde farklılık görülürken, B lenfositlerin ve alt grup popülasyonların değişmediği bildirilmiştir (50 - 52).

Karaoğlan ve ark (14) yaptığı bir çalışmada topuk kanından BE tanısı almış kız ve erkek hastaların lenfosit alt grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışma ile BE olan yenidoğanların lenfosit alt grupları arasında fark olmasa da, CD3/CD4 oranının kadın cinsiyette daha yüksek olduğu ve CD3/CD8 oranının da erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, CD3/CD4 ve CD3/CD8 arasında cinsiyet dismorfizmi olduğunu göstermekle birlikte, bu bulguların yenidoğanlarda BE'de özgü olup olmadığı kesinleştirilememiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ile Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çocuk immünoloji polikliniğinden takipli, 2008 yılından önce doğmuş, PİY tanısı olan, BE topuk kanından taranmamış hastaların dosyaları hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. PİY tanısı alan ve 2008 yılından önce doğmuş 102 olgu vardı. Bu hastalardan biyotinidaz enzim aktivitesi çalıştırılmış olan 66 olgu çalışmaya dâhil edildi. Biyotinidaz aktivitesi çalışılmamış 36 hasta çalışma dışı bırakıldı.

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 (55).

Biyotinidaz enzim aktivitesi ölçümü için birim U/L kullanılmıştır ve bu birim nmol/dk/ml birimi ile eşittir.

Olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, anne baba akrabalığı), PİY tanı ve tedaviye başlama yaşları, hastaların biyotinidaz enzim düzeyi, immünglobulinler (IgA, IgG, IgM, IgG alt grupları, total IgE) tam kan, total nötrofil sayıları, nitroblue tetrazolium (NBT) değerleri, immün yetmezlik paneli, tandem mass örnekleri ve vitamin b12 düzeyleri geçmişe yönelik tarandı.

PİY tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak amacıyla çocuk metabolizma polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvurmuş, bilinen sistemik hastalık tanısı olmayan 50 olgunun biyotinidaz enzim düzeyleri tarandı.

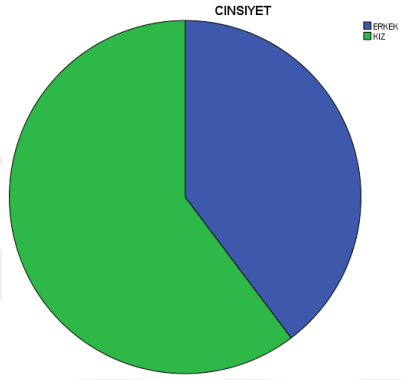
Bu çalışma için 08/11/2022 tarihinde, 202-16/58 sayılı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22 yazılımı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Verilerin

normal dağılımlara uygunlukları test edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Mann Withney U testleri kullanıldı. 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 immünoloji polikliniğinden PİY tanısıyla takipli 66 hasta mevcuttu. Olguların %39,3'ü (n=26) erkek, %60,6'sı (n=40) kadın cinsiyetti. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 2'de gösterildiği gibi hastaların yaş ortalaması 34,5 yıl olup, en küçüğü 14 yaşında ve en büyüğü 79 yaşındaydı.

Tablo 2: Hastaların güncel yaşları

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (yıl)	14	79	34,5

Hastaların PİY tanı dağılımları azalan sıklıkta kombine immün yetmezlik %46,9 (n=31), hipogammaglobulinemi %31,8 (n=21), Costmann sendromu %4,5 (n=3), Bruton agammaglobulinemi %4,5 (n=3), Hiperimmünglobulinemi M %3 (n=2), Nijmegen Breakage %3 (n=2), Di George %3 (n=2) ve 1'er olgu olarak (%1, 5) parsiyel IgA eksikliği ve CD 19 eksikliği idi. Hastaların tanı dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların immün yetmezlik tanıları

TANI	Sayı (N)	Yüzde (%)
CVID	31	% 46,9
Hipogammaglobulinemİ	21	% 31,8
Diğer	6	% 9,0
Bruton agammaglobulinemi	3	% 4,5
Costmann	3	% 4,5
Hiper Ig M sendromu	2	% 3,0

Tablo 4'te gösterildiği gibi, PİY'li hastalarda biyotinidaz enzim düzeyi ve tandem mass spektrometrisi çalışılmıştı. Hastaların biyotinidaz enzim düzeyleri normal aralıkta saptanmıştı.

Tablo 4: Hastaların biyotinidaz enzim düzeyleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Biyotinidaz (U/L)	4,56	22,8	9,63

Pek çok genetik ve çevresel faktör immün yetmezliğe sebep olabilmektedir. Genetik aktarımda otozomal resesif, otozomal dominant ve X kromozomuna bağlı geçiş görülebilmektedir.

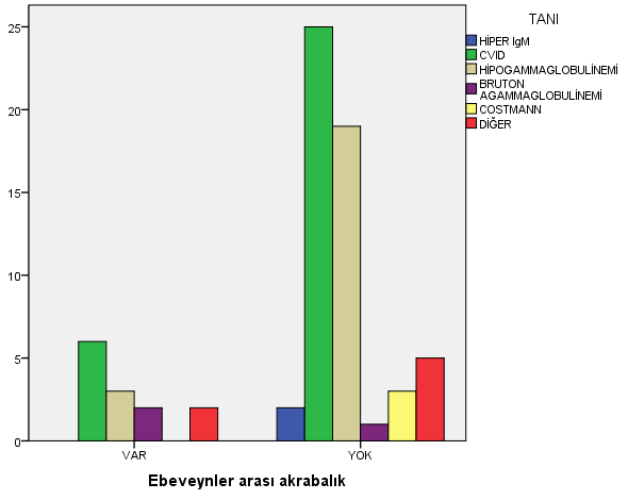
PİY ve kalıtsal metabolik hastalıkların çoğu otozomal resesif geçiş göstermektedir. Akraba evliliklerinde çekinik genlerin eşleşme ihtimalinin yükselmesinden dolayı kalıtsal hastalıkların ortaya çıkma ihtimali artmaktadır.

Tablo 5: Ebeveynler arası akrabalık ve immün yetmezlik tanısı arasındaki ilişki

		Ebeveyn Akrabalık		p
		Var	**Yok**	
Tanı	**Hiper Ig M Sendromu**	0	2	
	CVID	6	25	
	Hipogammaglobulinemi	2	19	
	Bruton Agammaglobulinemi	2	1	0,269*
	Costmann	0	3	
	Diğer	1	5	
Total		13	55	

*Pearson Chi-Square

Tablo 5 ve Şekil 5'te gösterildiği gibi çalışmada hasta grubun ebeveynler arası akrabalık varlığı ile PİY tanıları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak pearson chi-square testi ile irdelenmiş olup, p >0,05 olduğu için anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



Şekil 5: Hasta grup tanı ve ebeveynler arası akrabalık ilişkisi

Bilinen PİY tanısı olmayan, başka şikâyetlerle çocuk metabolizma polikliniğine başvurmuş, 2008 yılından önce doğmuş ve biyotinidaz enzim aktivitesi çalıştırılmış 50 kişi kontrol grubu olarak oluşturuldu.

PİY'li hasta grupta anlamlı bir biyotinidaz enzim aktivitesi düşüklüğü saptanmadı. Benzer yaş grubunda olup, PİY tanısı olmayan kişilerde de bakılmış biyotinidaz enzimi aktiviteleri ile PİY hastaların biyotinidaz enzim aktivitesi düzeyleri kıyaslandı. Anlamlı bir fark bulunmadı.

Kontrol grubun %38'ini erkek (n=19), %62'sini (n=31) kadın oluşturmaktaydı. Tablo 6'da dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 6: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	Sayı	**Yüzde**
ERKEK	19	38,0%
KADIN	31	62,0%

50 kişilik kontrol grubunun yaş ortalaması 21,7 yıl, en genç hasta 14 yaşında, en yaşlı hasta ise 44 yaşındaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Kontrol grubunun yaş dağılımı

	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama**
Yaş (yıl)	14	44	21,74

Tablo 8'de kontrol grubunun biyotinidaz enzim düzeyi; minimum 4,56 nmol/dak/mL, maximum düzeyi 19,48 nmol/dak/ml, ortalama değer 9,6 nmol/dak/ml olarak tespit edildi.

Tablo 8: Kontrol grubun biyotinidaz enzim düzeyi

	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama**
Biyotinidaz aktivitesi (U/L)	4,56	19,48	9,6

Tablo 9: Primer immün yetmezlikli hasta ve sağlıklı grubun biyotinidaz düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maksimum	Median	P*
Hasta Biyotinidaz (U/L)	66	4,56	22,28	9,63	0,85
Kontrol Grup Biyotinidaz (U/L)	50	4,56	19,48	9,59	

*Mann Whitney u testi

Tablo 9'da 50 kişilik sağlıklı kontrol grubunun biyotinidaz enzim aktivitesi düzeyi en düşük 4,56 nmol/dak/mL, en yüksek 22,28 nmol/dak/mL olarak saptandı. Ortalama değeri 9,63 nmol/dak/mL idi. Altmış altı kişilik hasta grubunun biyotinidaz enzim düzeyi minimum 9,59 nmol/dak/mL, en yüksek 19,48 nmol/dak/mL olarak saptandı. Ortalama değer 9,59 nmol/dak/mL olarak tespit edildi. Hastaların değerleri istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P değeri 0,85 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hasta grubun tandem mass spektrofotometri incelemesinde 3 hastanın C4DC karnitin düzeyi yüksek saptandı. Hastalardan immünoloji takibine devamlılık gösterenlerden bir tanesinden kontrol tandem, vitamin b12, folik asit, idrarda organik asit ve homosistein düzeyleri çalıştırılmıştı. Diğer iki hasta ek tahlil yapılmasını kabul etmediği için tetkikleri planlanamamış. Tahlilleri yapılabilen olgunun kontrol tandem mass spektrofotometri, vitamin b12, folik asit, plazma homosistein düzeyi ve idrar organik asit değerlendirmesi normal saptandı. Kontrol grubunun tandem mass spektrofotometri incelemesinde patolojik özellik saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada ki olgular Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk İmmünoloji Polikliniği'nden takiplerine düzenli olarak devam eden hastalar arasından seçilmiştir. 2008 yılından önce doğup PİY tanısı almış, topuk kanında biyotinidaz enzim aktivitesi taraması yapılmamış olan ve poliklinik izlemlerinde biyotinidaz enzim aktivitesi çalışılmış olguların dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. PİY'li olguların biyotinidaz enzim aktivitesinde anlamlı düşüklük saptanamayınca sağlıklı olgularla enzim düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını anlamak amacıyla çocuk metabolizma polikliniğe başvurmuş, bilinen hastalık öyküsü ve PİY olmayan aynı yaş grubunda 50 hastanın dosyası tarandı.

PİY'e sahip biyotinidaz enzim aktivitesi bakılmış toplam 66 hasta vardı. Bunların %39,3'ü (n=26) erkek, %60,6'sı (n=40) kadın cinsiyetti. Kontrol grubundaki hastaların %38'i (n=19) erkek, %62'si (n=35) kadındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılım oranları birbirine çok yakındı. Literatürde biyotinidaz enzim aktivitesi eksikliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (14).

BE postnatal 1. hafta ile 10 yıl arasında bulgu verebilmektedir (34). Tedavi edilmeyen tam BE hastalarında en sık hipotoni, dirençli nöbet gibi nörolojik semptomlar görülmekle beraber ürtiker, seboreik dermatit, saç dökülmesi gibi dermatolojik sorunlar da gözlenebilmektedir. Bu hastalarda enfeksiyöz süreçler çok ağır seyredip T hücreli immün yetmezliğini taklit ederek kandidiyazis gibi sistemik mantar enfeksiyonuna neden olabilir. Bu hastalar erken teşhis edilip gerekli müdahale yapılamazsa ciddi morbidite ve mortalite görülebilmektedir (19, 53).

Literatürde Kıykım ve ark'larının (19) immün yetmezlik bulgularını taklit eden, yapılan tetkiklerde immün yetmezlik saptanmayıp BE olduğu anlaşılan bir olgu sunumu mevcuttur. Olgunun özgeçmişinde akraba evliliği, tekrarlayan dermatit öyküsü, işitme kaybı ve büyüme gelişme geriliği mevcuttur. Antifungal tedaviye dirençli oral kandidiyazis, ağır solunumsal asidoz, sepsis bulguları

olduğundan immün yetmezlik araştırılmış fakat immünolojik testleri normal çıkmıştır. Bunun üzerine yapılan metabolik değerlendirmede BE saptanmıştır. Olguya 5 mg biyotin tedavisi başlandıktan sonra tüm semptomlarının gerilediği görülmüştür. Bu örnek vakadan yola çıkılarak hâlihazırda PİY'le takibe alınmış hastalarda biyotinidaz enzim aktivitesi çalıştırılmış, anlamlı sonuç tespit edilmemiştir. Benzer yaş grubunda PİY tanısı olmayıp başka şikâyetlerle çocuk metabolizma polikliniğine başvurmuş hastaların biyotinidaz enzim düzeylerin ortalaması ve PİY tanısı almış hasta grubun enzim düzeylerin ortalamaları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Hasta grubun tandem mass spektrometresinde üç hastanın C4DC düzeylerinde yükseklik saptanmış olup, hastalardan poliklinik kontrollerinde vitamin b12, folik asit, homosistein ve idrarda organik asit gönderilmesi planlandı. Bir hastadan kontrol değerleri gönderilmiş ve laboratuvar verilerimize göre tüm değerler normal aralıkta saptanmıştır. İki hasta ileri tetkik yapılmasını kabul etmediği için örnekleme yapılamamıştır.

PİY tanısı almış çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 36'sının genetik tanısının kesinleştirilmemiş olduğu tespit edildi. Bunlardan 8 hastanın genetik tahlil süreci devam etmekte, 7'sinin genetik sonucunda klinik önemi bilinmeyen mutasyon saptanmış, geriye kalan 20 hastada ise patolojik mutasyon görülmemiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmesi PİY ile uyumlu olup, takip ve tedavileri devam etmektedir.

Literatürde hastalığın klinik bulgularını açıklayabilecek bir hastalık tespit edilmişse, aynı hastada başka nadir görülen hastalığın olma olasılığının düşük olduğu bilinmektedir. Ancak literatür incelendiğinde eş zamanlı olarak PİY ve BE olan Doğruel ve ark.'nın (54) bir vakası mevcuttur. Çukurova üniversitesi çocuk metabolizma bölümünde takipli bir aylık kız hastanın topuk kanı taramasında kısmi BE saptanmış ve genetik analizinde birleşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. İlk başvuruda 5 mg/gün biyotin tedavisi başlanmış, 2. ayda rutin Türk sağlıklı çocuk aşı takviminde olan BCG aşısı yapılmıştır. Hastanın altıncı ay kontrollerinde boyunda ve aksillada konglomere lenf nodları farkedilmiş, 2 hafta sonra BCG skar yerinde pürülan akıntı görülmüştür. Yapılan ileri incelemeler sonucunda hastada

sedimentasyon 12 mm/sa, tüberkülin deri testi 12*13 mm pozitif saptanmıştır. Hasta olası IL12Rβ1 eksikliği açısından değerlendirilmiş ve gönderilen genetik incelemesinde homozigot patogenik varyant saptanmıştır.

BE 2008 yılından itibaren Türkiye'de topuk kanı taramasına girmiş olması sebebiyle hâlihazırda PİY'li hastalarda eşlik eden BE sorgulandı.

Ülkemize son 10 yılı aşkın süredir, tıbbi bakım ve takibin iyi olmadığı bölgelerden, her yaştan, pek çok insan göçü olmuştur. Tıbbi geçmişinden emin olmadığımız, akraba evliliklerin yaygın olduğu bölgelerden alınan göçler sebebiyle kalıtsal hastalık popülasyonumuz artmıştır. Bu sebeple sadece çocukluk yaş grubunda değil erişkin yaş grubunda da karşımıza tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, mantar ve viral enfeksiyonlar, ciltte lezyonlar, nedeni açıklanamayan metabolik asidoz, görsel ve işitsel duyu kaybı ile gelen hastalarda BE akla gelmelidir.

Sonuç olarak PİY tanısı ile izlediğimiz olgularda etiyolojide BE olup olmadığını araştırdığımız bu çalışmada BE saptanmamıştır. Çalışmamızın kısıtlığı çalışmanın retrospektif olmasından dolayı olgulardan kan biyotin düzeyi bakamamış olmamızdır. Çünkü BE olmadan da kanda biyotin düzeyi düşebilir ve bu durum da immün fonksiyonları bozabilir. Daha fazla sayıda olguyu içeren, kandan biyotin düzeyinin de bakılabileceği prospektif çalışmaların faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. J Inherit Metab Dis 2002; 531-46.
2. Scriver C, Beaudet A, Sly W et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Biochemistry 2022;67:611–2.
3. Önal H, Doğumsal Metabolizma Bozukluklarına Yaklaşım. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi 2010;10(4):42-53.
4. Saudubray JM, Nassogne MC, Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview. Seminars in Neonatology 2002;7: 3-15.
5. Frachon SC, Cordier MP, Rossi M, Guibaud L, Saban CV. Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder. J Inherit Metab Dis 2016;39:597–610.
6. Wolf B, Miller JB, Hymes J et al. Immunological comparison of biotinidase in serum from normal and biotinidase-deficient individuals. Clinica Chimica Acta 1987: 27-32.
7. Canda E, Uçar SK, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. Pediatric Health Med Ther 2020;11:127–33.
8. Baumgartner MR, Saudubray JM, Walter J. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 6th Edition. Berlin; 2016.
9. 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.
10. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: Molecular, biochemical, and clinical analysis. Pediatr Res 1997;42:840–48.
11. Vockley J. Organic Acidemias and Disorders of Fatty Acid Oxidation. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics: Metabolic Disorders 2021;279–333.
12. Rahman M, Ramaswamy M. Metabolomics used in clinical diagnosis related to newborn screening. Metabolomics 2023;121–71.
13. Kothapalli N, Sarath G, Zempleni J. Biotinylation of K12 in histone H4 decreases in response to DNA double-strand breaks in human JAr choriocarcinoma cells. J Nutr. 2005;135(10):2337-42.

14. Karaoglan M, Nacarkahya G, Keskin M, Keskin O. Immunophenotypic analysis of lymphocyte subsets in newborns with biotinidase deficiency. Pediatric Allergy and Immunology 2021;32:586–98.

15. Williams ML. Biotin-Responsive Multiple Carboxylase Deficiency and Immunodeficiency. CUIT Probl Dermatol Basel, Karger 1989;18: 89-92.

16. Stanger O. Water Soluble Vitamins in Harris JR(eds). Subcellular Bıochemıstry. 1 st edition. Mainz; 2012. 1-20.

17. Korkmazer N. Valproik asit uygulanan ratlarda karaciğer dokusunda biotinidaz enzim aktivitesi ve serum düzeyi ile korelasyonu (Tıpta Uzmanlık tezi). Ankara: Ankara Gülhane Tıp Fakültesi; 2004.

18. Elahi A, Sabui S, Narasappa NN et al. Biotin Deficiency Induces Th1- and Th17-Mediated Proinflammatory Responses in Human CD4+ T Lymphocytes via Activation of the mTOR Signaling Pathway. The Journal of Immunology 2018;200:2563–70.

19. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Ayse C, Zeybek A. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. 2015;2014: 209-75.

20. Wolf B. Biotinidase: Its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. Journal of Nutritional Biochemistry 2005;16: 441–5.

21. Funghini S, Tonin R, Malvagia S et al. High frequency of biotinidase deficiency in Italian population identified by newborn screening. Mol Genet Metab Rep 2020;25.

22. Wolf B. First microdeletion involving only the biotinidase gene that can cause biotinidase deficiency: A lesson for clinical practice. Mol Genet Metab Rep 2016;6:74–6

23. Pindolia K, Jordan M, Wolf B. Analysis of mutations causing biotinidase deficiency. Hum Mutat 2010;31:983–91.

24. Tankeu AT, Winckel GV, Elmers J et al. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? Mol Genet Metab 2023;138 (4):107.

25. Borsatto T, Ludwig FS, Blom HJ, Schwartz V.D. Effect of BTD gene variants on in vitro biotinidase activity. Mol Genet Metab 2019;127:361–7.

26. Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007–2014). Mol Genet Metab 2015;116:146–51.

27. Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The biotinidase gene variants registry: A paradigm public database. G3: Genes, Genomes, Genetics 2013;3:727–31.

28. Toktaş İ, Sarıbaş S, Canpolat S, Erdem Ö, Özbek MN. Evaluation of patients diagnosed with phenylketonuria and biotinidase deficiency by the newborn screening program: a ten-year retrospective study. Turkish Journal of Pediatrics 2022;64:985–92.

29. Borsatto T, Ludwig FS, Lima SE, et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. PLoS One 2017;12: 177503.

30. Erçin US, Ovali F. Yenidoğan Taramaları. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2019;11:93-8.

31. Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. J Clin Lab Anal 2014;28:63–9.

32. Wolf B. Biotinidase deficiency: "If you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have." Genetics in Medicine 2012;14:565-70.

33. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2010;100:6–13.

34. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Dokumanlar/Egitim_Dokumanlari/Saglik_Personeli/NTP _Saglik_Personeli.pdf. (Erişim tarihi: 01.10.2023)

35. Wiltink RC, Kruijshaar ME, Minkelen R et al. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: Consequences and considerations. European Journal of Human Genetics 2016;24:1424–9.

36. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA et al. Biotinidase deficiency: Initial clinical features and rapid diagnosis. Ann Neurol 1985;18:614–7.

37. Wolf B. Why screen newborns for profound and partial biotinidase deficiency? Mol Genet Metab 2015;114:382–7.

38. Slinger DM, Ipsiroglu SS, Scheibenreiter S et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. EUR J pediatre. 2001;5:277-82.

39. Zempleni J, Kuroishi T. Biotin. Advances in Nutrition 2012;3:213-4.

40. Hitzig WH. Immune deficiency diseases. J clin Path 1975;6:83-91.

41. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 2018;38:96–128.

42. Ölmez Ü. İmmün Yetmezliğin Tanımı Ve Kliniği. Turkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2016;9:1-5.

43. Quinn J, Modell V, Johnson B et al. Global Expansion of Jeffrey's Insights: Jeffrey Modell Foundation's Genetic Sequencing Program for Primary Immunodeficiency. Front Immunol 2022;13:1-11.

44. Ölmez Ü. İmmün Yetmezliklerde Yapılacak Testler. Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2016. 9(2):1-5.

45. Nas K, Keskin Y. İmmünoloji Ve Sitokin Yolakları. Psoriatik artrit 1st edition , İstanbul 2020. 15-25.

46. Gürlek F. Hücresel İmmünite. İmmünoloji ve Allerjide Güncel Tanı ve Tedaviler 1st Edition Ankara. 2022. 27-39.

47. Grayson MH. Basic immunology Literature Review. Annals of allergy, asthma and immunology 2023;130:125-6.

48. Toskala E. Immunology. Int Forum Allergy Rhinol 2014;2:21-7.

49. Agrawal S, Agrawal XA, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. Am J Physiol Cell Physiol 2016;311:386–91.

50. Wastell HJ, Bartlet K, Dale G, Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. Arch Dis Child 1988;63:1244-9.

51. Pindolia K, Li H, Cardwell C, Wolf B. Characterization and functional analysis of cellular immunity in mice with biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2014;112:49–56.

52. Covan JM, Packman S, Wara DW et al. Multıple bıotn-dependent carboxylase defıcıencıes assocıated wıth defects ın t-cell and b-cell immünity. Lancet 1979;115-8.

53. Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. Genetics in Medicine 2017;19:396-402.

54. Doğruel D, Bulut FD, Yılmaz M, Mungan NO, Altıntaş DU. Coexistence of 2 rare autosomal recessively inherited disorders manifesting with immune deficiency; IL-12 receptor β1 and biotinidase deficiencies. Turkish Journal of Pediatrics 2018;60:584–7.

55. Yılmaz B, Biotinidaz eksikliği ile izlenen hastaların klinik, laboratuar ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesi (tıpta uzmanlık tezi) Ankara: Ankara Üniveristesi, 2022

TEŞEKKÜR

Katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Şahin Erdöl'e ve Prof. Dr. Sara Şebnem Kılıç Gültekin'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sürecinde yanımızda olan, bilgilerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatma Nirgül Köksal olmak üzere eğitimimize katkıda bulunan tüm hocalarıma en içten sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Başta metabolizma yan dal araştırma görevlisi Dr. Aydan Sezgin Ersoy olmak üzere beraber çalıştığım tüm ağabey ve ablalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde birlikte omuz omuza çalıştığım başta Esra Elmas, Zeynep Nur Küçükakçalı Arslan, Sinem İrez Çetin, Numan Alperen Katmer, Tuğba Topu ve tez yoldaşım Zeynep Sağlam Çavak başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Onların desteği olmasaydı bu süreci tamamlamak çok zor olurdu.

Tezimde büyük emekleri olan intörn doktor arkadaşlarımdan Dr. Yıldıray Aksoy'a, dördüncü sınıf pediatri stajer doktor arkadaşlarımdan Dr. Betül Küçükakçalı ve diğer tüm öğrenci doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili poliklinik hemşirelerimiz Adalet ve Rabia Hanımlar'a tezime olan katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem Nuran Başkaya, babam Uğur Başkaya ve ablam Meltem Derya Baba'ya minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

tarihinde ilinde doğdum. İlköğretimi İstanbul ve Merzifon'da, liseyi de Çorum'da tamamladıktan sonra 2011-2018 yılları arasında Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesinde Tıp Eğitimi'mi tamamladım. Devlet hizmet yükümlüsü olarak Çorum Göğüs Hastalıkları Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Ağustos 2018 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile kazandığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2 Ocak 2019 tarihinde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.