

Klinik Araştırma**Biyotinidaz Eksikliği olan İnfantlar ile Sağlıklı İnfantların Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi**Abdurrahman AKGÜN^{1,a}¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Biotinidaz eksikliği olan olgularda hipotoni, letarji, egzema, alopesi, konjonktivit, ataksi, işitme kaybı, optik atrofi, kognitif gerilik ve nöbetler görülebilir. Bu çalışmada biotinidaz eksikliği saptanmış infantlar ile sağlıklı infantların hemogram değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak yenidogan tarama programı ile biotinidaz eksikliği saptanmış 35 olgunun ve yine retrospektif olarak sağlıklı 41 infantın hemogram verileri kaydedildi.**Bulgular:** Hasta grubundaki 35 olgunun %51,4'ü erkek ve ortalama başvuru yaşı 19,02±5,485 gün iken, kontrol grubundaki 41 olgunun %51,2'si erkek ve ortalama başvuru yaşı 15,41±7,269 gün idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre total lökosit, lenfosit, monosit, trombosit, MPV, PCT ve MCHC değerlerinde istatistiksel anlamlı yükseklik saptanırken; bazofil, MCV ve RDW değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüklük tespit edildi.**Sonuç:** Biotinidaz eksikliği olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla beyaz küre, lenfosit ve platelet düzeylerinde yükseklik tespit edilmiştir. Bu yüksek seviyelerin, biotinidaz eksikliğinde bağışıklık fonksiyon bozukluğuna ve saç ve cilt anormalliklerine yol açan mekanizmanın bir parçası olabileceği düşünüldü.**Anahtar Sözcükler:** Biotinidaz Eksikliği, Hemogram, İmmün Disfonksiyon, Egzema.**ABSTRACT****Comparison of Hemogram Values of Infants with Biotinidase Deficiency and Healthy Infants: A Single Center Experience****Objective:** Hypotonia, lethargy, eczema, alopecia, conjunctivitis, ataxia, hearing loss, optic atrophy, cognitive retardation, and seizures can be seen in biotinidase deficiency. This study aimed to compare the hemogram values of infants with biotinidase deficiency and healthy infants.**Material and Method:** Hemogram data of 35 cases who were found to have biotinidase deficiency with the neonatal screening program and 41 healthy infants were recorded retrospectively.**Results:** While 51.4% of 35 cases in the patient group were male and the mean age at presentation was 19,02±5,485 days, 51.2% of 41 cases in the control group were male and the mean age at presentation was 15,41±7,269 days. While a statistically significant elevation was found in the total leukocytes, lymphocytes, monocytes, thrombocyte, MPV, PCT and MCHC values in the patient group compared to the control group; a statistically significant decrease was detected in basophil, MCV and RDW values.**Conclusion:** In the patients with biotinidase deficiency, higher levels of white blood cells, lymphocytes and platelets were detected compared to the control group. These higher rates are thought to be a part of the mechanism leading to immune dysfunction and hair and skin abnormalities in biotinidase deficiency.**Keywords:** Biotinidase Deficiency, Hemogram, Immune Dysfunction, Eczema.**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Akgün A. Biotinidaz Eksikliği olan İnfantlar ile Sağlıklı İnfantların Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi. Fırat Tıp Dergisi 2024; 29(2): 97-101.**How to cite this article:** Akgün A. Comparison of Hemogram Values of Infants with Biotinidase Deficiency and Healthy Infants: A Single Center Experience. Fırat Med J 2024; 29(2): 97-101.**ORCID IDs:** A.A. 0000-0002-2917-2469.**B**iyotin, karboksilasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan suda çözünen bir vitamindir. Piruvat karboksilaz, propiyonil-CoA karboksilaz, metilkrotonil-CoA karboksilaz ve asetil-CoA karboksilazın 2 izoformu için kofaktör rolü vardır (1).

Biyotinidaz (E.C. 3.5.1.12) biyotin döngüsü enzimidir (2). Biotinidaz eksikliği otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolizma hastalığıdır (3-5). Biotinidaz eksikliği insidansı dünyada 1:40.000 ila 1:60.000 doğum arasında değişmektedir (3-6). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'na göre Türkiye'de biyotinidaz eksikliği insidansı 1/7,116'dır (3).

Ağır biyotinidaz eksikliği olan olgularda hipotoni, letarji, egzema, alopesi, konjonktivit, ataksi, işitme kaybı, optik atrofi, kognitif gerilik ve nöbetler görülebilir. Tedavinin başlanmadığı hastalar komaya ve nihayetinde ölüme ilerleyebilir. Optik atrofi, işitme kaybı ve kognitif gerilik geri dönüşümsüz bulgulardır. Biotin tedavisine başlamamış ciddi enzim eksikliği olan hastalarda metabolik asidoz, laktat yükselmesi, ketozis ve hiperamonyemi görülebilir (4). Biotinidaz eksikliği olan olgularda immün disfonksiyon da bildirilmiştir (5). Parsiyel biyotinidaz eksikliği olan hastalarda daha hafif semptomlar görülse de, çoğu hastada açlık ve enfeksiyon gibi stresli durumlarda hastalık

^aYazışma Adresi: Abdurrahman AKGÜN, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2023

e-mail: arakgun@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 12.01.2024

şiddetlenebilir (7). Öte yandan, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce biyotin tedavisi başlanan hastalarda normal bir gelişim süreci gözlenmektedir (2-7).

Biyotinidaz eksikliği tanısı için biyotinidaz enzim aktivitesinin %30'dan daha düşük tespit edilmesi gerekmektedir. Biotinidaz aktivitesi <%10 olursa ağır biyotinidaz eksikliği, %10-30 arasında tespit edilirse parsiyel biyotinidaz eksikliği olarak sınıflandırılmaktadır (2, 4). Tanı sırasında biyotinidaz enzim aktivitesinin ölçüm hatalarından sakınmak açısından, BTD gen analizi ile de tanının doğrulanması gerekmektedir (2, 4).

Ağır biyotinidaz eksikliğinde (serum enzim aktivitesi <%10 olanlarda) oral biyotin 5-10 gm/gün ve parsiyel biyotinidaz eksikliğinde ise (serum enzim aktivitesi %10-30 olanlarda) 2.5-10 mg/gün dozunda biyotin tedavisi yeterli olmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı 1 ayıktan büyük olmayan biyotinidaz eksikliği saptanmış hastalar ile sağlıklı bebeklerin hemogram değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu

Retrospektif olarak Ocak 2021-Haziran 2023 arasında ulusal neonatal tarama programından biyotinidaz eksikliği nedeniyle ünitemize yönlendirilen ve biyotinidaz eksikliği saptanan, anne karnında en az 37 haftasını tamamlamış, başvuru yaşı 30 günü geçmeyen ve tedavi öncesi hemogram tetkiki yapılabilen olgular hasta grubuna alındı. Retrospektif olarak hasta dosyalarından cinsiyet, başvuru yaşı, doğum ağırlığı, biyotinidaz düzeyi ve hemogram değerleri kaydedildi. 30 günün üzerinde başvurmuş olan hastalar, ek hastalığı olanlar, hemogram değerleri elde edilemeyen hastalar ve biyotinidaz eksikliği saptanamayan olgular çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu

Retrospektif olarak Ocak 2018-Haziran 2023 arasında, anne karnında en az 37 haftasını tamamlamış, başvuru yaşı 30 günü geçmeyen, hastanemize başvuran, fizik muayene ve tetkikler sonucunda herhangi bir hastalık saptanamayan ve hemogram analizi yapılmış olan olgular kontrol grubuna alındı. Retrospektif olarak olgu dosyalarından cinsiyet, başvuru yaşı, doğum ağırlığı ve hemogram değerleri kaydedildi. 30 günün üzerinde başvurmuş olan hastalar, herhangi bir hastalık tespit edilenler ve hemogram değerleri elde edilemeyen olgular çalışmaya alınmadı.

Etik kurul onayı

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol no: 2023/ 10- 07, Tarih: 27 Temmuz 2023). Makale kişisel bilgi içermediğinden bu çalışmaya dahil edilen olgulardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 22 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Grup verilerinin frekans, aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Sonrasında hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Olguların WBC, MCV, RDW, nötrofil sayısı ve yüzdesi, monosit sayısı ve yüzdesi, eozinofil sayısı ve yüzdesi, bazofil sayısı ve yüzdesi verileri normal dağılımından, bu verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Aynı şekilde olguların başvuru yaşı, doğum ağırlığı, RBC, Hgb, Hct, MCH, MCHC, Plt, MPV, PCT, lenfosit sayısı ve yüzdesi verileri normal dağıldığından, bu verilerin karşılaştırılması için Independent Samples T test kullanıldı. Ayrıca hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı Pearson Chi-Square test kullanıldı.

BULGULAR

Hasta grubunda olguların (n: 35) %51,4'ü erkek ve %48,6'sı kızlardan oluşuyordu. Aynı şekilde hasta grubunda ortalama başvuru yaşı 19,02±5,485 (median: 17; minimum-maximum: 11-30) gündü. Doğum ağırlıkları 3053,1±458,92 gr idi. Biotinidaz düzeyleri 1,93±0,962 (minimum-maximum: 0,12-3,41) U/L (referans: 3,5-13,8) idi. Hasta grubundaki tüm olgulara ünitemize başvurdukları gün sonuçlar beklenmeden günlük 10 mg biotin tedavisi başlandı.

Kontrol grubunda olguların (n: 41) %51,2'si erkek ve %48,8'i kızlardan oluşuyordu. Kontrol grubunda ortalama başvuru yaşı 15,41±7,269 (median: 15; minimum-maximum: 3-27) gündü. Doğum ağırlıkları 3032,1±271,55 gr idi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan kontrol grubunda biotinidaz düzeyi ölçümleri yapılamadı.

Her iki grup arasında cinsiyet ve doğum ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık (sırasıyla p= 0,985 ve p= 0,814) yok iken, başvuru yaşları açısından anlamlı farklılık (p= 0,016) vardı.

Tablo 1'de hasta ve kontrol gruplarının hemogram değerlerinin ortalamaları ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığını gösteren p değerleri verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre (Birim)	Grup	n	A. ort. ± SS	p değeri
WBC (10 ³ /μl)	Hasta	35	11407,4 ± 2359,05	0,007
	Kontrol	41	10878 ± 8357,60	
RBC (10 ⁶ /μl)	Hasta	35	4,57 ± 0,532	0,229
	Kontrol	41	4,41 ± 0,650	
Hgb (gr/dl)	Hasta	35	15,3 ± 1,88	0,381
	Kontrol	41	14,8 ± 2,17	
Hct (%)	Hasta	35	43,8 ± 4,97	0,418
	Kontrol	41	44,9 ± 6,86	
MCV (fl)	Hasta	35	95,9 ± 3,30	<0,001
	Kontrol	41	102,2 ± 5,22	
MCH (pg)	Hasta	35	33,4 ± 1,53	0,329
	Kontrol	41	33,7 ± 1,68	
MCHC (gr/dl)	Hasta	35	34,8 ± 1,32	<0,001
	Kontrol	41	33 ± 1,15	
RDW (%)	Hasta	35	15 ± 1,27	<0,001
	Kontrol	41	16,8 ± 1,40	
Plt (1/μl)	Hasta	35	437943 ± 119933,8	0,015
	Kontrol	41	369220 ± 120087,2	
MPV (fl)	Hasta	35	11 ± 0,86	<0,001
	Kontrol	41	9,3 ± 0,98	
PCT (%)	Hasta	35	0,47 ± 0,118	<0,001
	Kontrol	41	0,34 ± 0,113	
LY (%)	Hasta	35	58,8 ± 8,80	0,001
	Kontrol	41	50,4 ± 11,28	
LY (10 ³ /μl)	Hasta	35	6653,7 ± 1396,42	<0,001
	Kontrol	41	4754,4 ± 1548,45	
NE(%)	Hasta	35	23,8 ± 7,54	0,007
	Kontrol	41	29,7 ± 10,78	
NE (10 ³ /μl)	Hasta	35	2790 ± 1235,1	0,983
	Kontrol	41	2917 ± 1574,1	
MO(%)	Hasta	35	11,4 ± 3,35	0,617
	Kontrol	41	10,8 ± 2,80	
MO (10 ³ /μl)	Hasta	35	1295,4 ± 425,71	0,004
	Kontrol	41	1025,6 ± 364,34	
EO(%)	Hasta	35	5,3 ± 3,30	0,843
	Kontrol	41	4,7 ± 1,91	
EO (K/uL)	Hasta	35	614 ± 393	0,065
	Kontrol	41	456 ± 234,8	
BA(%)	Hasta	35	0,4 ± 0,24	<0,001
	Kontrol	41	1,3 ± 0,90	
BA (K/uL)	Hasta	35	55,1 ± 28,74	<0,001
	Kontrol	41	131,5 ± 95,30	

Açıklamalar. A. ort. ± SS: Aritmetik ortalama ± standart sapma, n: Vaka sayısı, WBC: Beyaz küre sayısı, RBC: Eritrosit sayısı, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpusküler hacim, MCH: Ortalama korpusküler hemoglobin, MCHC: Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, Plt: Trombosit sayısı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PCT: plateletcrit, LY: Lenfosit, NE: Nötrofil, MO: Monosit, EO: Eozinofil, BA: Bazofil.

Her iki grubun beyaz küre sayısına bakıldığında hasta grubunda ortalama beyaz küre sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p= 0,007). Beyaz küre alt tipleri incelendiğinde ise yine hasta grubunda ortalama lenfosit sayısı ve ortalama lenfosit yüzdesi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p< 0,001 ve p= 0,001). Ortalama nötrofil sayıları arasında anlamlı farklılık görülmezken, ortalama nötrofil yüzdeleri arasında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p= 0,983 ve p= 0,007). Ortalama bazofil sayıları ve yüzdeleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (sırasıyla p< 0,001 ve p< 0,001). Ortalama monosit sayısı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek (p= 0,004) bulunurken, monosit yüzdeleri, ortalama eozin-

nofil sayısı ve yüzdeleri arasında anlamlı farklılık görülmüdü.

Ertrositer seriye bakıldığında RBC, Hgb, Hct ve MCH parametrelerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı. MCV ve RDW değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla p< 0,001 ve p< 0,001) saptanırken, MCHC değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek (p< 0,001) tespit edildi.

Trombositler incelendiğinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre trombosit sayısı, MPV ve PCT değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla p= 0,015; p< 0,001 ve p< 0,001).

TARTIŞMA

Biyotinidaz; serum, lökositler, fibroblastlar ve karaciğer dahil olmak üzere birçok dokuda her yerde ekspres edilen ve saptanabilen 70-80 kDa'lık bir glikoproteindir (9). Biyotinidazın, biyotinil-hidrolaz ve biyotinil-transferaz aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (2). Biyotinidaz enzimi, gıdalardan ve karboksilazların yıkım ürünleri olan biyositinden veya biyotinil peptitlerden biyotin ve lizini ayırır (6).

Biyotinidaz, diyet proteinine bağlı biyotinin işlenmesinde rol oynar ve biyotini biyositinden histonlar gibi nükleofillere aktardığı gösterilmiştir; bu aktivitenin fizyolojik önemi bilinmemektedir (2, 10). Yine başka bir makalede de biyotinidazın, histonlar gibi bazı spesifik proteinlerin biyotinilasyonunda da rol oynayabileceği belirtilmiştir (9).

Biyotinidaz enzimi piruvat karboksilaz, propionil-CoA karboksilaz, 3-metilkrotonil-CoA karboksilaz ve asetil-CoA karboksilazın iki formu için bir kofaktör olup, insanlarda yağ asidi sentezi, amino asit katabolizması, trikarboksilik asit döngüsü ve glukoneogenez reaksiyonlarında önemli fonksiyonları vardır (6).

Bir çalışmada vakaların %80'inde ketolaktik asidoz ve organik asidüri tespit edilmiş olup, en sık görülen üriner metabolitin 3-hidroksiizovalerik asit olduğu rapor edilmiştir. Diğer sık görülen metabolitlerin ise 3-metilkrotonilglisin, 3-hidroksipropiyonat ve metilsitrat olduğu bildirilmiştir (11, 12). Malezyada yapılan bir çalışmada kan aminoasit analizinde valin ve arjinin düzeylerinde hafif yükseklik olduğu rapor edilmiştir (13). Literature bakıldığında biyotinidaz eksikliğinde genel olarak karnitin/açilkarnitin analizi, idrar organik asit analizi ve kan aminoasitleri ile ilgili veriler göze çarpmaktadır. Araştırdığımız kadarıyla biyotinidaz eksikliği olan vakalarda hemogram değerleriyle ilgili çalışmalara rastlanamamıştır.

Ağır biyotinidaz eksikliği olup tedavi verilememiş olgularda kandidiazis gelişebildiği rapor edilmiştir. Ayrıca hücrel immün yetersizliğe bağlı tekrarlayan viral yada fungal enfeksiyonlar da bildirilmektedir (8). Biyotinidaz eksikliğinde immün disfonksiyon görüldüğü bilinmekle beraber, bunun altında yatan mekanizma açık bir şekilde ortaya konulamamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda hemogram analizinde WBC, lenfosit sayısı ve yüzdesi ve nötrofil yüzdesi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Bunun yanında

bazofil sayısı ve yüzdesi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu verinin immün disfonksiyonla ilgisi olup olmadığı daha büyük vaka serileri ile araştırılabilir.

Ayrıca biyotinidaz eksikliği olan olgularda egzema ve alopesi gibi cilt-saç anormallikleri görülmektedir (1). Bu durumun altında yatan asıl mekanizmanın ne olduğu ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte, biyotinidaz eksikliği sonucunda asetil CoA karboksilazın yeterli fonksiyon görememesi ve trigliserit sentezindeki anormallığe bağlı olabileceği düşünülebilir. Literatürde belirtildiği gibi aktive edilmiş trombositler, salgı hücreleri olarak α -granüller, δ -granüller ve lizozomlar gibi farklı depolama granüllerinden çok sayıda medyatör ekstrete edebilir Bu medyatörler; inflamasyon, bağışıklık, anjiyogenez ve tümör büyümesi gibi hemostazın ötesinde birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreci etkileyebilir. Trombositler ayrıca eikosanoidler ve hücre dışı veziküller gibi diğer biyoaktif bileşenleri de üretir (14). Bu bilgi ışığında baktığımızda, çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış platelet, MPV ve PCT değerlerindeki yüksekliğin egzema gibi cilt anormalliklerinin gelişiminde rolü olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın küçük bir hasta grubunda olması, retrospektif bir çalışma olması ve hasta grubuna tedavi verdikten sonra hemogram değerlerinin sağlıklı grupla karşılaştırılmaması önde gelen çalışma kısıtlılıklarındandı.

Sonuç

Kalıtısal metabolik hastalıkların birçoğunda semptom ve bulguların ortaya çıkmasındaki mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Biyotinidaz eksikliği olan olgularda da immün disfonksiyon, cilt ve saç anormallikleri gibi bulguların altında yatan patolojik mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Bu yazımızda biyotinidaz eksikliği olan hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla beyaz küre, lenfosit ve platelet yükseklikleri tespit edilmiş olup, bunun ortaya çıkan immün disfonksiyon, saç ve cilt anormalliklerine yol açan mekanizmanın bir parçası olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun daha yüksek sayıda vaka içeren prospektif çalışmalarla teyide muhtaç olduğunu belirtmek isteriz.

Teşekkür

Kontrol grubu vakalarının verilerinin temininde yardımlarını esirgemeyen Neonatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Mustafa Aydın'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Canda E, Yazici H, Er E et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 917-26.
2. Wolf B. Biotinidase deficiency: "If you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have." Vol. 14, *Genet Med* 2012; 565-75.
3. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther (Internet)* 2020; 11: 127-33.
4. Akgun A, Sen A, Onal H. Clinical, biochemical and genotypical characteristics in biotinidase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34: 1425-33.
5. Wolf B, Grier RE, Secor JR, Heard GS. Biotinidase Deficiency: A Novel Vitamin Recycling Defect. *J Inherit Metab Dis* 1985; 8 Suppl 1: 53-58.
6. Karaca M, Ozgul RK, Unal O et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1077-84.
7. Secor Mcvoy JR, Levy HL, Lawler M et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr* 1990; 116: 78-83.
8. Wolf B. Biotinidase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al. (Editors). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000.
9. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: A technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017; 19.
10. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTBD9 causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 2001; 18: 375-81.
11. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JRS, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: Initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 614-7.
12. Schubiger G, Caflisch U, Baumgartner R, Suormala T, Bachmann C. Biotinidase deficiency: clinical course and biochemical findings. *J Inherit Metab Dis* 1984; 7: 129-130.
13. Mardhiah M, Azize NAA, Yakob Y et al. Clinical, biochemical and mutational findings in biotinidase deficiency among Malaysian population. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 22: 100548.
14. Van Der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nature reviews Cardiology* 2019; 16: 166-79.