

Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт ба түүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг судалсан дүн

Б.Оюун-Эрдэнэ¹, Б.Амгалан¹, Г.Мандухай², Г.Эрдэнэтуяа¹

¹АШУУИС, АУС, Хүүхдийн Анагаахын Тэнхим
²АШУУИС, Төв эмнэлэг, Эмнэлзүйн лабораторийн тасаг, Нярайн скрининг оношилгооны төв
Цахим иуудан: oyudab@gmail.com Утас: 99815290

Түлхүүр үг:

Нярайн скрининг
Биотинидазын
дутагдал
Перцентиль
Цусны хатаасан
сорьц
Тээлтийн нас

Товч утга:

Үндэслэл: Биотинидазын дутагдал нь биотины солилцоог алдагдуулдаг аутосом-рецессив эмгэг бөгөөд нярайн скринингээр эрт илрүүлж, биотин эмчилгээг цаг алдалгүй эхлүүлснээр хүндрэлээс сэргийлэх боломжтой. Энзимийн идэвхэд тээлтийн нас, төрөх үеийн жин, сорьц авах хугацаа, хадгалалт, тээвэрлэлтийн нөхцөл нөлөөлдөг. Монгол Улсад биотинидазын дутагдлын скринингийг 2025–2026 онд нэвтрүүлж эхэлсэн тул Монгол нярайн томоохон түүвэрт энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлт болон түүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг судлах нь скринингийн үр дүнг үнэн зөв үнэлэхэд чухал ач холбогдолтой. **Зорилго:** Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлтийг тодорхойлж, түүнд нөлөөлөх нярайн ба шинжилгээний өмнөх хүчин зүйлсийг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Судалгааг 2025 оны 8 дугаар сараас 2026 оны 5 дугаар сар хүртэл аналитик нэг агшны загвараар хийж, Улаанбаатар хотын 6, орон нутгийн 6 буюу нийт 12 эрүүл мэндийн байгууллагын 6764 нярайг хамруулав. Анхан скринингийн эерэг үр дүнтэй болон тээвэрлэлтийн хугацаа 30 хоногоос хэтэрсэн сорьцыг хасаж, 6258 нярайн мэдээлэлд үндсэн шинжилгээ хийв. Биотинидаза энзимийн идэвхийг цусны хатаасан сорьцод Neonatal Biotinidase 3018-0010 оношлуур, VICTOR2D иммунофлуоресцентийн төхөөрөмж ашиглан тодорхойлов. Энзимийн идэвхийн перцентилийг тооцож, тээлтийн нас, төрөх үеийн жингээр перцентиль муруйг LOW-ESS аргаар тэгшилсэн. Бүлгийн ялгааг Welch ANOVA, хамаарлыг Пирсоны корреляцийн шинжилгээгээр үнэлэв. **Үр дүн:** Үндсэн шинжилгээнд хамрагдсан 6258 нярайн биотинидаза энзимийн дундаж идэвх 133.3 ± 32.6 U, медиан 130.2 U, P2.5–P97.5 интервал 78.4–206.6 U байв. Тээлтийн нас, төрөх үеийн жин нэмэгдэхийн хэрээр медиан идэвх өсөх хандлага ажиглагдаж, тэгшилсэн перцентиль муруй 58.5 U таслах утгаас дээгүүр байрлав. Төрснөөс сорьц авах хугацаа нэмэгдэхэд дундаж идэвх 24 цагаас өмнөх бүлгийн 124.4 ± 34.1 U-аас 96 цагаас хойших бүлэгт 149.9 ± 44.5 U болж нэмэгдэв ($p < 0.001$). Энзимийн идэвх тээлтийн нас ($r = 0.042$, $p = 0.001$), төрөх үеийн жин ($r = 0.114$, $p < 0.001$), биеийн урттай ($r = 0.102$, $p < 0.001$) сул эерэг, харин сорьц авснаас лабораторид хүлээн авах ($r = -0.327$, $p < 0.001$) ба шинжилгээ хийх хүртэлх хугацаатай ($r = -0.154$, $p < 0.001$) сөрөг хамааралтай байлаа. **Дүгнэлт:** Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлтүүдийг томоохон түүвэрт тодорхойлж, нярайн болон шинжилгээний өмнөх хүчин зүйлстэй хамааралтай болохыг тогтоов. Перцентиль үзүүлэлтүүд нь энзимийн идэвхийг үнэлэх суурь мэдээлэл болох бөгөөд сорьц авах, тээвэрлэх, шинжлэх үйл явцыг стандартчилах шаардлагатайг үр дүн харуулж байна.

Үндэслэл: Биотинидаза нь биоцитинээс биотиныг чөлөөлж, дахин ашиглах боломжийг бүрдүүлдэг энзим бөгөөд биотин (В7 аминдэм) нь биотиноос хамааралт карбоксилаза энзимүүдийн үйл ажиллагаанд зайлшгүй шаардлагатай.^{1,2} Уг энзимийн төрөлхийн дутагдлын үед биотинидазын дутагдал хэмээх аутосом-рецессив бодисын солилцооны эмгэг үүсэж, биотины хоёрдогч дутагдлын улмаас карбоксилаза энзимүүдийн үйл ажиллагаа алдагдан амин хүчил, нүүрс ус, өөх тосны солилцоонд өөрчлөлт үүсдэг.¹⁻⁴ Эмнэлзүйн хувьд таталт, хөгжлийн хоцрогдол, булчингийн сулрал, арьсны тууралт, үс халзралт зэрэг шинж илэрч болно. Эмчилгээ хожимдсон тохиолдолд сонсгол буурах, харааны мэдрэлийн хатингаршил зэрэг зарим хүндрэл эргэшгүй үлдэх эрсдэлтэй.^{2,5-7}

Биотинидазын дутагдлыг нярайн скринингээр эмнэлзүйн шинж тэмдэг илрэхээс өмнө илрүүлж, биотин эмчилгээг эрт эхлүүлснээр хүүхдийн хэвийн өсөлт, хөгжлийг дэмжиж, өвчний хүндрэлээс сэргийлэх боломжтой.^{5,8,9} Нярайн скринингийн хүрээнд биотинидаза энзимийн идэвхийг цусны хатаасан сорьцод тодорхойлдог. Цусны хатаасан сорьц нь цуглуулах, хадгалах, тээвэрлэхэд тохиромжтой тул нярайн скринингийн хөтөлбөрүүдэд өргөн хэрэглэгддэг.^{1,10} Нярайн биотинидаза энзимийн идэвх нь физиологийн хувьд насанд хүрэгчдийнхээс бага бөгөөд гүйцэд тээлттэй нярайн дундаж идэвх насанд хүрэгчдийн үзүүлэлтийн ойролцоогоор 50–70%-тай тэнцдэг тул насны бүлэгт тохирсон лавлах үзүүлэлт шаардлагатай.^{3,8} Тээлтийн нас, төрөх үеийн жин, сорьц авах хугацаа энзимийн идэвхэд нөлөөлөх бөгөөд дутуу тээлттэй нярайд харьцангуй бага, төрсний дараах нас нэмэгдэхийн хэрээр өсөх хандлагатай байдаг.¹¹⁻¹⁴ Шинжилгээний өмнөх нөхцөл мөн чухал бөгөөд сорьцыг хангалтгүй хатаах, өндөр температур, чийгшилд байлгах, хадгалалт, тээвэрлэлтийг удаашруулах нь энзимийн тогтвортой байдлыг алдагдуулж, идэвхийг хуурамчаар бага хэмжих эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг.^{1,5,15} Иймээс тухайн хүн амын нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлт болон түүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг тодорхойлох нь скринингийн үр дүнг зөв тайлбарлахад чухал ач холбогдолтой.^{1,16}

Манай улсад нярайн скрининг шинжилгээг 2000 оноос үе шаттайгаар нэвтрүүлж, өргөжүүлэн хөгжүүлж ирсэн бөгөөд биотинидазын дутагдлын эрт илрүүлэлтийг 2025-2026 онд скринингийн хөтөлбөрт нэвтрүүлж эхэлсэн.¹⁷ Гэвч Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлтүүд болон түүнд нөлөөлөх нярайн ба шинжилгээний өмнөх хүчин зүйлсийг хот, орон нутгийн байгууллагыг хамарсан том түүвэрт үнэлсэн судалгаа хийгдээгүй байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Зорилго: Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж, тэдгээрт нөлөөлөх нярайн ба шинжилгээний өмнөх хүчин зүйлсийг үнэлэх.

Зорилт:

1. Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн тархалт, перцентиль үзүүлэлтүүдийг тодорхойлох;
2. Тээлтийн нас, төрөх үеийн жин ба төрснөөс сорьц авах хүртэлх хугацаанаас хамаарсан энзимийн идэвхийн өөрчлөлтийг үнэлэх;
3. Биотинидаза энзимийн идэвх ба нярайн ерөнхий үзүүлэлтүүд, скринингийн үйл явцын хугацааны хоорондын хамаарлыг тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Судалгааг 2025 оны 8 дугаар сараас 2026 оны 5 дугаар сар хүртэл аналитик нэг агшны загвараар Улаанбаатар хотын 6, орон нутгийн 6, нийт 12 эрүүл мэндийн байгууллагын 6764 нярайг хамруулан хийв. Анхан скринингийн эерэг үр дүнтэй болон сорьц тээвэрлэх хугацаа 30 хоногоос хэтэрсэн тохиолдлыг хасаж, үндсэн шинжилгээнд 6258 нярайн өгөгдлийг ашиглав. Нярайгаас төрснөөс хойш 24–72 цагт хөлийн өсгийн хатгалтаар цусны хатаасан сорьц авч, биотинидаза энзимийн идэвхийг Neonatal Biotinidase 3018-0010 оношлуур, VICTOR2D төхөөрөмжөөр иммунофлюоресцентийн аргаар тодорхойлов. Үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу <58.5 U үр дүнг анхан скринингийн эерэг гэж үзэв.

Статистик боловсруулалтыг IBM SPSS Statistics 26.0 программаар гүйцэтгэв. Энзимийн идэвхийн перцентилийг тооцож, тээлтийн нас, төрөх үеийн жингээр перцентиль муруйг Python орчинд LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) аргаар тэгшилсэн. Төрснөөс сорьц авах хугацааны бүлгүүдийн ялгааг Welch ANOVA, бусад үзүүлэлттэй хамаарлыг Пирсоны корреляцийн шинжилгээгээр үнэлж, статистикийн ач холбогдлын түвшнийг $p < 0.05$ гэж тогтоов.

Судалгааг АШУҮИС-ийн Төв эмнэлгийн 2025 оны 09 дүгээр сарын 23-ны өдрийн №38, АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн Хяналтын Хорооны 2026 оны 03 дугаар сарын 20-ны өдрийн №26/03-01 зөвшөөрлийн дагуу хийж гүйцэтгэв.

Үр дүн: Судалгаанд Улаанбаатар хотын 6, орон нутгийн 6, нийт 12 эрүүл мэндийн байгууллагын 6764 нярай хамрагдав. Нярайн дундаж тээлтийн нас 38.63 ± 1.51 долоо хоног, төрөх үеийн дундаж жин 3434.13 ± 486.75 г, биеийн дундаж урт 50.18 ± 2.40 см байв. Төрснөөс сорьц авах хүртэлх медиан хугацаа 48 цаг, сорьц авснаас лабораторид хүлээн авах хүртэлх медиан хугацаа 7 хоног, лабораторид хүлээн авснаас шинжилгээ хийх хүртэлх хугацаа 5 хоног байлаа (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдсан нярай ба скринингийн үйл явцын хугацаа (n=6764)

Үзүүлэлт	n (%)	Дундаж±СХ	Медиан
А. Нярайн ерөнхий үзүүлэлт			
Тээлтийн нас (долоо хоног) *		38.63±1.51	
Дутуу тээлт (≤36)	435 (6.4)		
Гүйцэд тээлт (37–41)	5800 (85.7)		
Илүү тээлт (≥42)	10 (0.1)		
Төрөх үеийн жин (г) **		3434.13±486.75	
Маш бага жин (≤1499)	8 (0.1)		
Бага жин (1500–2499)	190 (2.8)		
Хэвийн жин (2500–3999)	5500 (81.3)		
Том жин (≥4000)	790 (11.7)		
Биеийн урт (см)		50.18±2.40	
Б. Скринингийн үйл явцын хугацаа			
Төрснөөс сорьц авах хүртэлх хугацаа (цаг)		45.25±50.83	48
Сорьц авснаас лабораторид хүлээн авах хүртэлх хугацаа (хоног)		12.74±26.07	7
Лабораторид хүлээн авснаас шинжилгээ хийх хүртэлх хугацаа (хоног)		5.34±3.74	5

Тайлбар: *Тээлтийн насны мэдээлэл 519 (7.8%) нярайд бүртгэгдээгүй.

**Төрөх үеийн жингийн мэдээлэл 276 (4.1%) нярайд бүртгэгдээгүй.

Үндсэн шинжилгээнд хамруулсан 6258 нярайн биотинидаза энзимийн дундаж идэвх 133.3 ± 32.6 U, медиан 130.2 U, P2.5–P97.5 интервал 78.4–206.6 U байв. Төрөх үеийн жин, тээлтийн нас нэмэгдэхийн хэрээр

медиан идэвх өсөх хандлага ажиглагдав (Хүснэгт 2). Маш бага жинтэй (n=7) болон илүү тээлттэй (n=9) бүлэгт P95, P97.5-ыг тооцоолоогүй.

Хүснэгт 2. Төрөх үеийн жин ба тээлтийн насны бүлгээр биотинидаза энзимийн идэвхийн перцентиль үзүүлэлтүүд (n=6258)

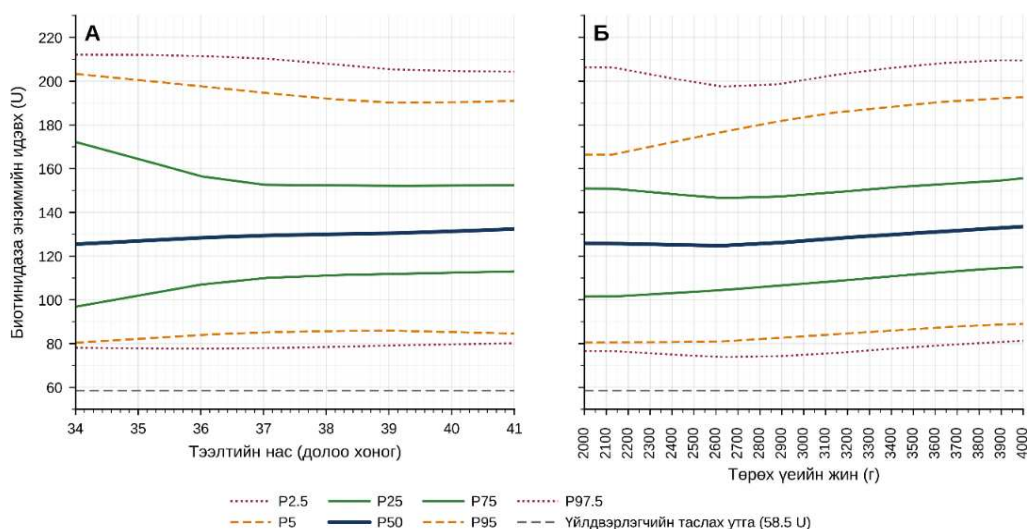
Үзүүлэлт	n=6258	Дундаж±СХ (U)	P2.5	P5	P25	P50	P75	P95	P97.5
Төрөх үеийн жингийн бүлэг *									
Маш бага жин	7	100.2±19.3	79.3	79.3	80.3	100.1	118.5	NA	NA
Бага жин	169	127.1±35.8	68.8	76.7	102.5	121.8	149.9	198.8	213.9
Хэвийн жин	5108	132.4±32.2	78.1	85.4	110.6	129.4	151.1	188.6	205.2
Том жин	735	138.3±33.1	80.4	89.7	116.8	134.8	157.4	194.9	214.9
Тээлтийн насны бүлэг **									
Дутуу тээлт	395	131.1±36.5	74.3	81.5	105.0	126.4	149.9	200.7	217.7
Гүйцэд тээлт	5423	133.2±32.2	78.7	85.8	111.8	130.2	152.1	190.1	205.5
Илүү тээлт	9	144.1±36.4	75.6	75.6	121.9	145.8	176.2	NA	NA

Тайлбар: *Төрөх үеийн жингийн мэдээлэл 239 нярайд бүртгэгдээгүй.

**Тээлтийн насны мэдээлэл 431 нярайд бүртгэгдээгүй.

Тээлтийн насыг 34–41 долоо хоног, төрөх үеийн жинг 2000–4000 г-ийн хүрээнд дүрслэхэд медиан (P50) идэвх нэмэгдэх хандлагатай, тэгшилсэн

перцентиль муруйнууд 58.5 U таслах утгаас дээгүүр байрлав (Зураг 1).



Зураг 1. Нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн перцентиль муруйнууд.

А. Тээлтийн насаар ангилсан биотинидаза энзимийн идэвхийн перцентиль муруй (n=5827). Б. Төрөх үеийн жингээр ангилсан биотинидаза энзимийн идэвхийн перцентиль муруй (n=6019).

Төрснөөс сорьц авах хугацаа нэмэгдэхэд энзимийн дундаж идэвх 24 цагаас өмнөх бүлгийн 124.4 ± 34.1 U-аас 96 цагаас хойших бүлэгт 149.9 ± 44.5 U болж нэмэгдэв ($p < 0.001$). Сорьц авснаас лабораторид хүлээн авах хүртэлх хугацаатай хамгийн хүчтэй сөрөг хамаарал ажиглагдав ($r = -0.327$, $p < 0.001$) (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Биотинидаза энзимийн идэвх ба судалгааны үзүүлэлтүүдийн хоорондын корреляцийн шинжилгээ

Хувьсагч	<i>r</i>	<i>p</i>
Нярайн ерөнхий үзүүлэлт		
Тээлтийн нас	0.042	0.001
Төрөх үеийн жин	0.114	<0.001
Биеийн урт	0.102	<0.001
Скринингийн үйл явцын хугацаа		
Төрснөөс сорьц авах хүртэлх хугацаа	0.154	<0.001
Сорьц авснаас лабораторид хүлээн авах хүртэлх хугацаа	-0.327	<0.001
Лабораторид хүлээн авснаас шинжилгээ хийх хүртэлх хугацаа	-0.154	<0.001

Тайлбар: *r* - Пирсоны корреляцийн коэффициент; $p < 0.05$ -ыг статистикийн ач холбогдолтой гэж үзсэн

Хэлцэмж: Монгол нярайн биотинидаза энзимийн идэвхийн үзүүлэлтүүд ижил Revvity DELFIA® Neonatal Biotinidase оношлуур ашигласан Итали (232.3 ± 52.8 U/dL), Энэтхэг (191.45 U), АНУ-ын (163.8 U) судалгаанаас бага байв.¹⁸⁻²⁰ Энэ ялгаа нь хэмжих нэгж, калибровк, судалгааны бүлгийн бүтэц, сорьц авах хугацаа, шинжилгээний өмнөх нөхцөлтэй холбоотой байж болно. Үйлдвэрлэгчээс санал болгосон 58.5 U таслах утга нь бүх перцентиль муруйгаас доор байрласан боловч түүний оношилгооны мэдрэг, өвөрмөц чанарыг батлагдсан тохиолдол хамруулсан нэмэлт судалгаагаар үнэлэх шаардлагатай.¹⁵ Сорьц авах медиан хугацаа 48 цаг байсан нь олон улсын болон Монгол Улсын 24–72

цагийн зөвлөмжтэй нийцэж байв.^{10,17,21}

Тээлтийн нас, төрөх үеийн жин нэмэгдэхийн хэрээр биотинидаза энзимийн идэвх өсөх хандлагатай байсан бөгөөд тээлтийн нас ($r = 0.042$), төрөх үеийн жин ($r = 0.114$), биеийн урттай ($r = 0.102$) сул эерэг хамааралтай байлаа. Европын 26393 нярайг хамруулсан судалгаанд тээлтийн нас ($p = 0.141$), төрөх үеийн жинтэй ($p = 0.171$) ижил чиглэлийн хамаарал мэдээлэгджээ.¹⁸ Түүнчлэн төрснөөс сорьц авах хугацаа нэмэгдэхэд энзимийн дундаж идэвх 24 цагаас өмнө сорьц авсан нярайд 124.4 ± 34.1 U байснаас 96 цагаас хойш 149.9 ± 44.5 U болж өсөж, сул эерэг хамааралтай байв ($r = 0.154$, $p < 0.001$). Швейцар болон Италийн судалгаанд мөн төрсний дараах нас нэмэгдэхэд энзимийн идэвх өсдөг болохыг мэдээлсэн ($p = 0.084$, $p < 0.001$).^{12,18} Эдгээр үр дүн болон перцентиль муруйн чиг хандлага нь биотинидаза энзимийн идэвх нярайн тээлтийн ба төрсний дараах физиологийн боловсролт, биеийн өсөлттэй тодорхой хэмжээнд хамааралтай байж болохыг харуулж байна.

Харин энзимийн идэвх сорьц авснаас лабораторид хүлээн авах хүртэлх хугацаатай хамгийн хүчтэй сөрөг хамааралтай ($r = -0.327$, $p < 0.001$), лабораторид хүлээн авснаас шинжилгээ хийх хүртэлх хугацаатай мөн сөрөг хамааралтай байлаа ($r = -0.154$, $p < 0.001$). Сорьц авснаас лабораторид хүргэх хугацаа 7 хоног, лабораторид хүлээн авснаас шинжлэх хугацаа 5 хоног байсан нь хариу гарах нийт хугацааг уртасгаж байна. Иймээс сорьцыг дулаан, чийгээс хамгаалах, тээвэрлэлт, лабораторийн боловсруулалтын хугацааг богиносгох нь энзимийн идэвх буруу бага хэмжигдэх эрсдэлийг бууруулах ач холбогдолтой.^{1,21,22}

Судалгаа аналитик нэг агшны загвартай тул нэг нярайн энзимийн идэвхийн төрсний дараах динамикийг давтан хэмжээгээр үнэлээгүй. Мөн маш бага жинтэй болон илүү тээлттэй нярайн дэд бүлгүүд CLSI EP28-A3c удирдамжид зөвлөсөн 120-иос цөөн тохиолдолтой байсан тул захын перцентиль үзүүлэлтийг болгоомжтой тайлбарлах шаардлагатай.²³

Гэсэн хэдий ч энэхүү том түүврийн судалгаа нь Монгол нярайн биотинидазын идэвхийг үнэлэх суурь мэдээллийг бүрдүүлж, сорьц авах, тээвэрлэх болон шинжлэх үйл явцыг стандартчилах шаардлагатайг харууллаа.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд хамрагдсан 6258 нярайн биотинидаза энзимийн дундаж идэвх 133.3 ± 32.6 U, медиан 130.2 U байсан ба P2.5–P97.5 үзүүлэлт 78.4–206.6 U-ийн хооронд тодорхойлогдов.
2. Тээвэрлэх нас, төрөх үеийн жин нэмэгдэхийн хэрээр биотинидаза энзимийн дундаж идэвх, перцентиль үзүүлэлтүүд өсөх хандлагатай байв. Төрснөөс сорьц авах хугацаа уртсахад энзимийн дундаж идэвх нэмэгдэж, 24 цагаас өмнө 124.4 ± 34.1 U байсан бол 96 цагаас хойш 149.9 ± 44.5 U болсон нь нярайн физиологийн онцлог болон сорьц авах хугацааг скринингийн үр дүнг үнэлэхдээ харгалзан үзэх шаардлагатайг харууллаа.
3. Биотинидаза энзимийн идэвх тээвэрлэх нас, төрөх үеийн жин, биеийн урт, төрснөөс сорьц авах хугацаатай сул эерэг, харин сорьц тээвэрлэх болон лабораторид хүлээн авснаас шинжлэх хүртэлх хугацаатай сөрөг хамааралтай байв. Ялангуяа сорьц тээвэрлэх хугацаатай хамгийн хүчтэй сөрөг хамаарал ажиглагдсан нь тээвэрлэлт, шинжилгээний хугацааг богиносгох шаардлагатайг харуулж байна.

Талархал: Судалгаанд хамтран ажилласан нийслэл, орон нутгийн эрүүл мэндийн байгууллага, Нярайн скринингийн оношилгооны төвийн эмч, мэргэжилтнүүдэд талархал илэрхийлье. Судалгааг Олон улсын Ротари сангийн Global Grant GG2466863, “Taking Neo- and Prenatal Screening to the Next Level in Population Disability Prevention: Mongolia” төслийн хүрээнд хэрэгжүүлэв.

Ном зүй:

1. 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):1070-1078. doi:10.1038/gim.2017.84
2. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have.” *Genet Med*. 2012;14(6):565-575. doi:10.1038/gim.2011.6
3. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2010;12(7):464-470. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e4cc0f
4. Zemleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3(6):715-724. doi:10.1586/17446651.3.6.715
5. Wolf B. Biotinidase Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Updated February 19, 2026. University of Washington, Seattle;

2000. Accessed April 26, 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
6. Biswas A, McNamara C, Gowda VK, et al. Neuroimaging Features of Biotinidase Deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(3):328-333. doi:10.3174/ajnr.A7781
7. Tankeu AT, Van Winkel G, Elmers J, et al. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? *Mol Genet Metab*. 2023;138(4):107560. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107560
8. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;100(1):6-13. doi:10.1016/j.ymgme.2010.01.003
9. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2004;46(7):481-484. doi:10.1017/S0012162204000799
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Dried Blood Spot Specimen Collection for Newborn Screening (NBS01). CLSI; 2022. Accessed April 30, 2026. <https://clsi.org/shop/standards/nbs01/>
11. IFormy P, Wicht A, Rüfenacht V, Cremonesi A, Häberle J. Recovery of enzyme activity in biotinidase deficient individuals during early childhood. *J Inher Metab Dis*. 2022;45(3):605-620. doi:10.1002/jimd.12490
12. Suormala T, Wick H, Baumgartner ER. Low biotinidase activity in plasma of some preterm infants: possible source of false-positive screening results. *Eur J Pediatr*. 1988;147(5):478-480. doi:10.1007/BF00441970
13. I Kannan B, Navamani HK, Jayaseelan VP, Arumugam P. A Rare Biotinidase Deficiency in the Pediatrics Population: Genotype-Phenotype Analysis. *J Pediatr Genet*. 2023;12(1):1-15. doi:10.1055/s-0042-1757887
14. Kunwar J, Kunwar B, Ghimire A, et al. Beyond the homozygous paradigm: symptomatic partial biotinidase deficiency in a heterozygous child-first case report from Nepal. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):450. doi:10.1186/s12887-025-05822-2
15. Revvity. Neonatal Biotinidase Kit (10 Plate) Instruction for Use. Accessed April 22, 2026. <https://www.revvity.com/product/neonatal-biotinidase-kit-3018-0010>
16. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:80-82. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.08.005
17. Монгол улсын Эрүүл мэндийн яам. “Нярайн Цогц Скрининг Шинжилгээ” Эмнэлзүйн Заавар. Улаанбаатар; 2026.
18. Semeraro D, Verrocchio S, Di Dalmazi G, et al. High Incidence of Partial Biotinidase Deficiency in the First 3 Years of a Regional Newborn Screening Program in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):8141. doi:10.3390/ijerph19138141
19. Patel S, Verma N, Padhi P, Shah S, Nanda R, Mohapatra E. An Approach to Re-evaluate the Reference Cutoff of the Parameters of Newborn Screening: An Observational Study. *Cureus*. 2023;15(9):e45139. doi:10.7759/cureus.45139
20. VanVleck N, Wolf B, Seeterlin M, et al. Improved Identification of Partial Biotinidase Deficiency by Newborn Screening Using Age-Related Enzyme Activity Cutoffs: Reduction of the False-Positive Rate. *International Journal of Neonatal Screening*. 2015;1(1):45-56. doi:10.3390/ijns1010045
21. Screening of Newborns for Congenital Hypothyroidism. February 10, 2006. Accessed May 5, 2026. <http://www.iaea.org/publications/7205/screening-of-newborns-for-congenital-hypothyroidism>
22. Webster D, Gaviglio A, Khan AH, et al. ISNS General Guidelines for Neonatal Bloodspot Screening 2025. *Int J Neonatal Screen*. 2025;11(2):45. doi:10.3390/ijns11020045
23. Clinical and Laboratory Standards Institute EP28-A3c. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

Distribution of biotinidase enzyme activity and associated factors in Mongolian newborns

Oyun-Erdene B¹, Amgalan B¹, Mandukhai G², Erdenetuya G¹

¹Department of Pediatrics, School of Medicine, MNUMS

²Newborn Screening Diagnostic Center, Department of Laboratory Medicine, Central Hospital, MNUMS

E-mail: oyudab@gmail.com, Tel: +976-99815290

Abstract:

Background: Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disorder of biotin metabolism that can be effectively managed when detected early through newborn screening. Biotinidase activity is influenced by neonatal and preanalytical factors, which may affect the interpretation of screening results. Following the introduction of biotinidase deficiency screening in Mongolia in 2025–2026, population-specific data are needed to support accurate screening interpretation.

Aim: To determine the distribution and percentile values of biotinidase activity in Mongolian newborns and evaluate associated neonatal and preanalytical factors.

Materials and Methods: This analytical cross-sectional study included 6,764 newborns from 12 healthcare facilities in Mongolia between August 2025 and May 2026. After excluding initial screen-positive samples and those with transport times exceeding 30 days, 6,258 newborns were included in the primary analysis. Biotinidase activity was measured in dried blood spots using the Neonatal Biotinidase 3018-0010 kit and VICTOR2D analyzer. Percentile curves by gestational age and birth weight were smoothed using LOWESS. Group differences and associations were assessed using Welch ANOVA and Pearson correlation, respectively.

Results: Among 6,258 newborns, mean biotinidase activity was 133.3 ± 32.6 U, with a median of 130.2 U and a P2.5-P97.5 interval of 78.4-206.6 U. Median activity tended to increase with gestational age and birth weight, while the smoothed percentile curves remained above the 58.5 U screening cutoff. Mean activity increased from 124.4 ± 34.1 U in samples collected before 24 hours to 149.9 ± 44.5 U in those collected after 96 hours ($p < 0.001$). Activity showed weak positive correlations with gestational age ($r = 0.042$, $p = 0.001$), birth weight ($r = 0.114$, $p < 0.001$), and body length ($r = 0.102$, $p < 0.001$), but negative correlations with time from sample collection to laboratory receipt ($r = -0.327$, $p < 0.001$) and from laboratory receipt to testing ($r = -0.154$, $p < 0.001$).

Conclusion: Population-specific percentile values for biotinidase activity were established in a large sample of Mongolian newborns. The findings provide baseline data for interpreting biotinidase activity and highlight the importance of standardized sample collection, transport, and testing.

Keywords: Newborn screening, Biotinidase deficiency, Dried blood spot, Percentile, Gestational age