



TC.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ VAKALARINDA GENETİK ARAŞTIRMA YAPILMASININ MALİYET-ETKİNLİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Kevser Asena ÇAKAN BAŞERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2023

TC.

DOKUMZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ VAKALARINDA GENETİK ARAŞTIRMA YAPILMASININ MALİYET-ETKİNLİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Kevser Asena ÇAKAN BAŞERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2023

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan, asistanlığım boyunca iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya,

Eğitim sürem boyunca yanlarında çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşırken göstermiş oldukları ilgi, hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan Abacı'ya,

Çocuk hekimi olmanın onurunu hissettirip iyi bir hekim ve insan olma yolunda deneyimlerini aktararak bize örnek olan, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını, deneyimlerini ve bilgisini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, değerli zamanını ne zaman ihtiyacım olursa ayırıp bana yardımcı olan, Çocuk Genetik Uzmanı Uzm. Dr. Tayfun Cinleti'ye,

Zorlu asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, büyük bir özveriyle ve titizlikle çalışan tüm doktor arkadaşlarıma,

Eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarıma,

Destekleriyle her zaman yanımda olan, zorlu ve stresli meslek hayatıma katlanan, canım annem Sultan Çakan, babam Orhan Çakan ve kardeşim Buğra Çakan'a,

En önemlisi tıp eğitimim boyunca bu yolda beraber yürüdüğümüz, bana güvenen ve destek olan eşim Oğuzhan Başerdem'e

Son olarak hayatımıza girerek bizi tamamlayan ve her daim desteğini güllüğüyle hissettiren canım kızım Berra Naz Başerdem'e teşekkür ederim.

Dr. Kevser Asena ÇAKAN BAŞERDEM

ÖZET

Doğumsal hipotiroidi (DH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablodur. DH 2000 ile 4000 canlı doğumda bir görülen ve yenidoğan döneminde karşılaşılan önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenlerinden birisidir. Tedavinin amacı, klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidik vaka oluşturarak hastanın normal nörolojik gelişimini ve büyümesini sağlamaktır.

DH tanısında genetik mutasyonun saptanması önemli bir yere sahiptir. Tanıya sintigrafi gibi yan etkisi yüksek olan tetkikler kullanılmadan, uzun süreli hasta takiplerine ve ilaç kesim denemelerine gerek olmadan, etiopatogenezin genetik olarak aydınlatılması sayesinde hastalığın izlemi öngörülebilir. Bizim çalışmamızın amacı da bu bağlamda kliniğimizde takip ve tedavi edilmiş, 0-18 yaş arası doğumsal hipotiroidi tanılı hastaların verilerini retrospektif olarak tarayarak yapılan testlerin maliyet-etkinlik ilişkisini incelemektedir.

Çalışma için DEÜTF Çocuk Genetik bölümüne NGS Tiroid Hastalıkları kiti analiz edilmesi için başvuran 105 çocuğun dosyası incelendi. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 74 olgu çalışmaya katıldı. . Tüm olguların %90,5'u kalıcı hipotiroidi ile takip edilirken, %9,5'u geçici hipotiroidi ile takip edilmişti. Olguların hipotiroidi ilişkili klinik semptomları değerlendirildiğinde en sık saptanan semptomlar sırasıyla uzamış sarılık (%35,2), konstipasyon (%23,9) ve boy kısalığı (%17,5) idi. Çalışmamızda annesinde klinik hipotiroidi olan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde genetik mutasyon saptandı. Olguların 12'sinde patojenik mutasyon ve 41'inde VUS saptandı. Patojenik mutasyonu olan olguların %75'i dishormonogenez, %16,7'si tiroid hormon reseptör direnci, %8,3'ü agenezi olarak sınıflandırılmıştı. Çalışmamızda en çok saptanan genler patojenik grupta TPO (%25), TSHR (%17), ALB (%17) ve TG (%17) iken VUS grubunda TG (%17,1), DUOX2 (%14,6) ve DUOX1 (%9,8) oldu. Olguların çocuk genetik polikliniği başvuru maliyetleri gruplar arasında kıyaslandığı zaman anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızın maliyet etkinlik incelemesi için geriye yönelik güç analizi yapıldığında güç analiz skoru düşük saptanmıştır.

Genetik testler, sonuçların bir gen mutasyonu için pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın potansiyel faydalara sahiptir. Test sonuçları, belirsizlikten kurtulma duygusu sağlayabilir ve insanların sağlık hizmetlerini yönetme konusunda bilinçli kararlar almalarına yardımcı olabilir. Çalışmamızın sonuçları gelecekte yapılacak çalışmalarda maliyet etkinlik analizine daha geniş bir bakış açısı ile bakılması gerektiğini göstermektedir.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism (CH) is a clinical picture characterized by thyroid hormone deficiency in newborn babies. CH is one of the most common causes of preventable mental retardation in the neonatal period, which is seen in one in 2000 to 4000 live births. The aim of the treatment is to provide the patient's normal neurological development and growth by creating a clinically and biochemically euthyroid case.

Detection of genetic mutation has an important place in the diagnosis of CH. Without the use of tests with high side effects such as scintigraphy for the diagnosis, without the need for long-term patient follow-ups and drug discontinuation, the follow-up of the disease can be predicted thanks to the genetic clarification of the etiopathogenesis. In this context, the aim of our study is to examine the cost-effectiveness relationship of the tests performed by retrospectively scanning the data of patients aged 0-18 years with a diagnosis of congenital hypothyroidism who were followed up and treated in our clinic.

For the study, the files of 105 children who applied to DEUTF Pediatric Genetics Department for NGS Thyroid Diseases kit analysis were reviewed. 74 cases who met the inclusion and exclusion criteria of the study were included in the study. . While 90.5% of all cases were followed up with permanent hypothyroidism, 9.5% were followed up with transient hypothyroidism. When the hypothyroid-related clinical symptoms of the cases were evaluated, the most common symptoms were prolonged jaundice (35.2%), constipation (23.9%) and short stature (17.5%). In our study, a statistically significant genetic mutation was found in cases whose mothers had clinical hypothyroidism. Pathogenic mutation was detected in 12 of the cases and VUS in 41 of them. Of the cases with pathogenic mutations, 75% were classified as dyshormonogenesis, 16.7% as thyroid hormone receptor resistance, and 8.3% as agenesis. The most detected genes in our study were TPO (25%), TSHR (17%), ALB (17%) and TG (17%) in the pathogenic group, while TG (17.1%), DUOX2 (14.6%) and DUOX1(9.8%) in the VUS group. When the application costs of the cases to the pediatric genetic polyclinic were compared between the groups, no significant difference was found. When retrospective power analysis was performed for the cost-effectiveness analysis of our study, the power analysis score was found to be low.

Genetic testing has potential benefits regardless of whether the results are positive or negative for a gene mutation. Test results can provide a sense of relief from uncertainty and help people make informed decisions about managing their healthcare. The results of our study show that cost-effectiveness analysis should be looked at from a broader perspective in future studies.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	11
1.2. Araştırmanın Amacı	12
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri	13
2.2. Tiroid bezinin embriyolojisi ve histolojisi	13
2.3. Tiroid bezinin fizyolojisi	16
2.3.1. Tiroid hormon sentezi	17
2.3.2. Tiroid hormonunun taşınması	20
2.4. Doğumsal Hipotiridi Tanımı ve Sınıflaması	21
2.4.1. Primer Doğumsal Hipotiridi	23
2.4.2. Santral (Sekonder) Hipotiridi	25
2.5. Doğumsal Hipotiridi Klinik Bulguları	26
2.6. Doğumsal Hipotirodi Tanı Yöntemleri	26
2.6.1. Doğumsal hipotiridide laboratuvar bulguları	27
2.6.2. Doğumsal hipotiridide görüntüleme tetkikleri	28
2.6.3. Doğumsal hipotiridi için kullanılan genetik testler	30
2.7. Doğumsal Hipotiridide Tedavi, İzlem ve Prognoz	32
2.8. Doğumsal Hipotiridi Tarama Programı	33
2.8.1. Ulusal Topuk Kanı Tarama Programında TSH Yüksekliği Saptanan Hastaların Yönetimi	35
2.9. Maliyet-Etkinlik Analizi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Araştırmanın Tipi	37
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	37
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	37
3.4. Çalışma Materyali	37
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	38
3.5.1. Bağımsız değişkenler	38
3.5.2. Bağımlı değişkenler	38
3.6. Veri Toplama Araçları	38
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	38
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	39
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	39
3.10. Etik Kurul Onayı	40
4. BULGULAR	41
4.1. Demografik Bilgiler	42

<i>4.2. Grupların Maliyet/Etkinlik Karşılaştırılması</i>	43
<i>4.3. Olguların Hipotiroidi Kliniklerinin Değerlendirilmesi</i>	43
<i>4.4. Olguların NTP ile İlişkili Verilerinin Karşılaştırılması</i>	46
<i>4.5. Olguların Genetik Bilgilerinin Karşılaştırılması</i>	47
<i>4.6. Olguların Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması</i>	53
<i>4.7. Olguların Soy Geçmişlerinin Karşılaştırılması</i>	55
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	71



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DH sebeplerinin sınıflandırılması (12).....	22
Tablo 2. Tiroid disgenezisi ile ilişkilendirilmiş genler	30
Tablo 3. Tiroid dishormonogenezi ile ilişkilendirilmiş genler	31
Tablo 4. Araştırma plan ve takvimi	39
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 6. Çocuk genetik poliklinik başvuru maliyetlerinin incelemesi	43
Tablo 7. Hastaların hipotiroidi kliniklerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 8. NTP sonucuna göre olguların bulgularının değerlendirilmesi	47
Tablo 9. Hipotiroidi etyopatogeneziye göre olguların sınıflandırılması.....	48
Tablo 10. Patojenik mutasyon tespit edilen olguların genetik analiz sonuçları.....	50
Tablo 11. Patojenik mutasyon tespit edilen olguların demografik ve klinik bilgileri.....	51
Tablo 12. Olguların laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının gösterilmesi	54
Tablo 13. Olguların soygeçmişlerinin istatistikî verileri	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İlgili moleküllerin konumu ve işlevi vurgulanarak tiroid foliküler hücrelerinde tiroid hormonu biyosentezinin şematik çizimi(8).....	15
Şekil 2.Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı(14)	17
Şekil 3.Tiroid hormon sentez basamakları(16)	17
Şekil 4.Tiroid hormonu sentez basamakları(17)	18
Şekil 5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Doğumsal Hipotiroidi Akış Şeması	35
Şekil 6. Hastanemizde mevcut olan NGS kitinin gen içeriği	38
Şekil 7. Çalışma akış diyagramı.....	41
Şekil 8.Patojenik saptanan ve saptanmayan olguların başvuru esnasında saptanmış klinik semptomları	44
Şekil 9.Kalıcı ve geçici hipotiroidi olgularının başvuru esnasında saptanmış klinik semptomları	44
Şekil 10. Üç yaş üstünde olan olguların ilaç kesilme durumunun dağılımı	46
Şekil 11. Genetik analiz sonucu saptanan patojen mutasyonların ve patojenitesi belirsiz varyasyonların dağılımı.....	49
Şekil 12. Olguların pedigrileri.....	53

KISALTMALAR

DH Doğumsal hipotiroidi

TG Tiroglobulin

TSH Tiroit Uyarıcı Hormon

NGS Next Generation Sequencing

TRH Tirotropin salgılatıcı hormon

PVN Paraventriküler çekirdekindeki

TH Tiroid Hormonu

TGB Tiroksin Bağlayıcı Globülin

MIT Monoiyodotirozin

DIT Diiyodotirozin

TBPA Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin

PTU Propiltiyourasil

IQ Zeka Düzeyi

MEA Maliyet Etkililik Analizi

ICER Artımlı Maliyet Etkinlik Oranı

DEÜTF Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

VUS Patojenik Önemi Belirsiz Varyant

VKI Vücut Kütle İndeksi

NSV Normal Spontan Vajinal

C/S Sezaryen

Per Persentil

SDS StandardDeviationScore

TL Türk Lirası

Hgb Hemoglobin

BGG Büyüme Gelişme Geriliği

NTP YenidoğanMetabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı

USG Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Doğumsal hipotiroidi (DH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablodur. DH 2000 ile 4000 canlı doğumda bir görülen ve yenidoğan döneminde karşılaşılan önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenlerinden birisidir.

Tiroid hormonlarının görevlerine baktığımızda; enerji metabolizması, termogenezis, büyüme, gelişme, kemik ve santral sinir sistemi gelişimi üzerinde kritik öneme sahiptir. Özellikle santral sinir sistemi gelişimi basamakları içinde nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonu, kortikal tabakanın oluşumu, dentrit ve aksonal büyüme, sinaptogenesis ve miyelinizasyonun oluşumunda da görev almaktadır.

Hasta bebeklerin %95'inden fazlasında klinik belirtiler genellikle hafiftir veya doğumda gözlenmemektedir. Bunun sebebi bazı maternal tiroid hormonlarının plasental geçişi ve bebeğin kendi tiroid üretimi olmasından kaynaklıdır. Yenidoğan döneminde gözlenen semptomlar arasında aktivite azalması, emme güçlüğü, boğuk sesli ağlama, kabızlık ve uzamış sarılık(>14 gün) yer alır. Muayenede, miksödematöz tipik yüz görünümü, geniş fontanel(> 1cm), hipotoni, makroglossi, karın distansiyonu, umbilikal herni, epifiz disgenezisi ve guatr yer alır. Klinik semptomların sessiz gelişimi, erken tanı ve tedavinin gerekliliği ile birleştirildiğinde; yenidoğan taramasının önemi ortaya çıkmaktadır.

DH tanısı için, yenidoğan tarama testinde pozitif saptanan olgular öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirilir. Serum total T4, sT4 ve tiroit uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ölçülerek doğumsal hipotiroidi tanısı konulur. Görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi öncelikli yöntemdir. Laboratuvar ve klinik bulguları ile hipotiroidi tanısı alan olgulardan tiroid sintigrafisi istenmelidir.

DH tanısı alan hastalara kalıcı sekelleri önlemek için tedavi zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Tedavinin amacı, klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidik vaka oluşturarak hastanın normal nörolojik gelişimini ve büyümesini sağlamaktır.

DH etiyolojisinin saptanabilmesi tedavinin süresi açısından önem taşımaktadır. DH etiyolojisinde genetik komponent de önemli bir yere sahiptir. Kalıcı DH ile ilişkili genler, tiroid disgenezisine ve dishormonogeneze neden olanlar olarak sınıflandırılabilir. Tiroid disgenezisi ile ilişkili TSHR, PAX8, NKX2-1, FOXE1 ve NKX2-5 genlerinde, dishormonogenezis de ise,

iyot taşıma kusurunda (SLC5A5), iyot organizasyon bozukluğunda (TPO, DUOX2, DUOX2A2, SLC26A4), tiroglobulin (TG) sentezi veya taşıma kusurunda veya iyodotirozindeiyodinaz (IYD/DEHAL1) eksikliğinde tanımlanmış genetik bozukluklar mevcuttur. DH için yeni uzlaş kılavuzları, etkilenen bir çocuğu olan her aile için genetik danışmanlık önermektedir.

DH tanısında genetik mutasyonun saptanması önemli bir yere sahiptir. Next generation sequencing (NGS) yöntemi kullanılarak oluşturulan kitler aracılığı ile eski genetik inceleme yöntemlerine kıyasla daha ucuz ve daha hızlı genetik analiz sağlanabilir. Bu şekilde nihai tanıya sintigrafi gibi yan etkisi yüksek olan tetkikler kullanılmadan, uzun süreli hasta takiplerine ve ilaç kesim denemelerine gerek olmadan, etyopatogenezin genetik olarak aydınlatılması sayesinde hastalığın izlemi öngörülebilir.

DH tanısı almış hastaların genetik mutasyonunun tespiti önemli bir husus olmakla birlikte, genetik çalışmaların maliyeti devletlerin sağlık harcamaları içinde ne kadar paya sahip olmaları gerektiği bir soru işaretidir. Maliyet analizi çalışmaları ülkelerin sağlık politikalarını belirlemede önemli bir yardımcı faktördür. Bu bağlamda konu edilen çalışmalar sağlık harcamalarının planlanmasında yol göstericidir. Bizim çalışmamızın amacı da bu bağlamda kliniğimizde takip ve tedavi edilmiş, 0-18 yaş arası doğumsal hipotiroidi tanılı hastaların verilerini retrospektif olarak tarayarak yapılan testlerin maliyet-etkinlik ilişkisini incelemektedir. Çalışmamızın sonuçlarının yapılan genetik testlerin maliyet-etkinlik şemasını ortaya koyarak rutin işleyişte olması ve olmaması gereken testlerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

- Merkezimizde takip ve tedavi edilen doğumsal hipotiroidi tanılı hastaların demografik verilerinin, tanı yaşı ve tarihlerinin, genetik analizlerinin değerlendirilmesi
- Başvuran hastalara uygulanan genetik tetkiklerin ve genetik polikliniğinin maliyet etkinlik analizinin yapılması

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: Doğumsal hipotiroidi tanılı hastaların genetik tetkiklerin maliyet etkindir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri

Thomas Wharton 1656 yılında bu organa “tiroid” ismini vermiştir. Görünümüyle bir kelebeğe benzemesine rağmen tiroid Yunanca kalkan anlamına gelen “thyreos” kelimesinden türemiştir (1). Damar bakımından zengin olan bu bez sağ lob, sol lob ve istmus adında üç bölümden oluşur. Vücudumuzda boynun orta hattında yer alan endokrin bezlerin en büyüğüdür. Tiroid bezinin ana görevi tiroid hormonunun üretimi ve salgılanmasıdır (2).

2.2. Tiroid bezinin embriyolojisi ve histolojisi

Tiroid bezi antenatal 3. haftasında dil kökündeki endodermal tabakadan köken alır. Kaudal yönde ilerleyerek 7. haftada trakeadaki yerine gelir. Bilobar yapısını 4. haftada kazandıktan sonra, her iki yandan ultimobronkiyal yapılar ile birleşir. Tiroid bezinde kalsitonin sağlayan parafoliküler hücreler, nöralcrestten köken alan ultimobronkiyal yapılardan oluşur. İntrauterin 8. haftada hücreler tubuler yapılarını kazanır ve 10. haftada foliküller oluşur. Foliküllerde kolloid birikimi olur ve 11-12. haftada iyot bağlama ve tiroid hormon sentezi başlar (3).

Antenatal 10.haftada tiroid bezi TSH reseptörleri, tiroglobulin ve peroksidaz enzimi içerir ve iyotu tutarak iyodotironin sentezleyebilir. Böylece artık tiroid hormonu üretmeye başlar. Ancak bezdeki tiroid hormon üretimi yaklaşık 18-20. gebelik haftasına kadar klinik öneme ulaşamayacak kadar azdır. 18-20. haftadan sonra tiroid foliküler hücreleri iyot alımını artırır ve T4 üretir. Otuz beşinci haftadan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenini fonksiyonel olarak olgunlaştır ve serum sT4 ve TSH düzeyleri maksimum düzeye ulaşır. Doğumdan 4-5 hafta sonra tiroid hormon düzeyleri süt çocuğu dönemi değerlerine ulaşır (4-6).

Tiroid hormonunun sentezi ve taşınmasında bazı moleküler genetik belirteçler rol oynamaktadırlar. Bunlardan en çok etkili olan birkaçının görevleri ve mutasyonları sonucunda ortaya çıkabilecek patolojiler kısaca açıklanmıştır(7). THRB geni tarafından kodlanan protein, triiyodotironin için bir nükleer hormon reseptörüdür. Tiroid hormonu için birkaç reseptörden biridir ve tiroid hormonunun biyolojik aktivitelerine aracılık ettiği gösterilmiştir. Farelerde yapılan nakavt çalışmaları, farklı reseptörlerin, belirli bir ölçüde fazlalığa sahip olmakla birlikte, tiroid hormonunun farklı işlevlerine aracılık edebildiğini düşündürmektedir. Bu gendeki mutasyonların, normal veya hafif yükselmiş TSH ile guatr ve yüksek seviyelerde dolaşımdaki tiroid hormonu (T3-T4) ile karakterize edilen bir sendrom olan genelleştirilmiş

tiroid hormonu direncinin (GTHR) bir nedeni olduğu bilinmektedir. Bu gen için aynı proteini kodlayan birkaç alternatif olarak eklenmiş transkript varyantı gözlemlenmiştir.(8)

DUOX2 tarafından kodlanan protein bir glikoproteindir ve NADPH oksidaz ailesinin bir üyesidir. Tiroid hormonunun sentezi, tiroid foliküler hücrelerinin apikal zarında bulunan bir protein kompleksi tarafından katalize edilir. Bu kompleks, bir iyodür taşıyıcı, tiroperoksidaz ve bu kodlanmış proteini ve DUOX1'i içeren bir peroksit üretici sistem içerir. Bu protein hem bir peroksidazhomoloji alanına hem de bir gp91phox alanına sahip olduğu için ikili oksidaz olarak bilinir.(8)

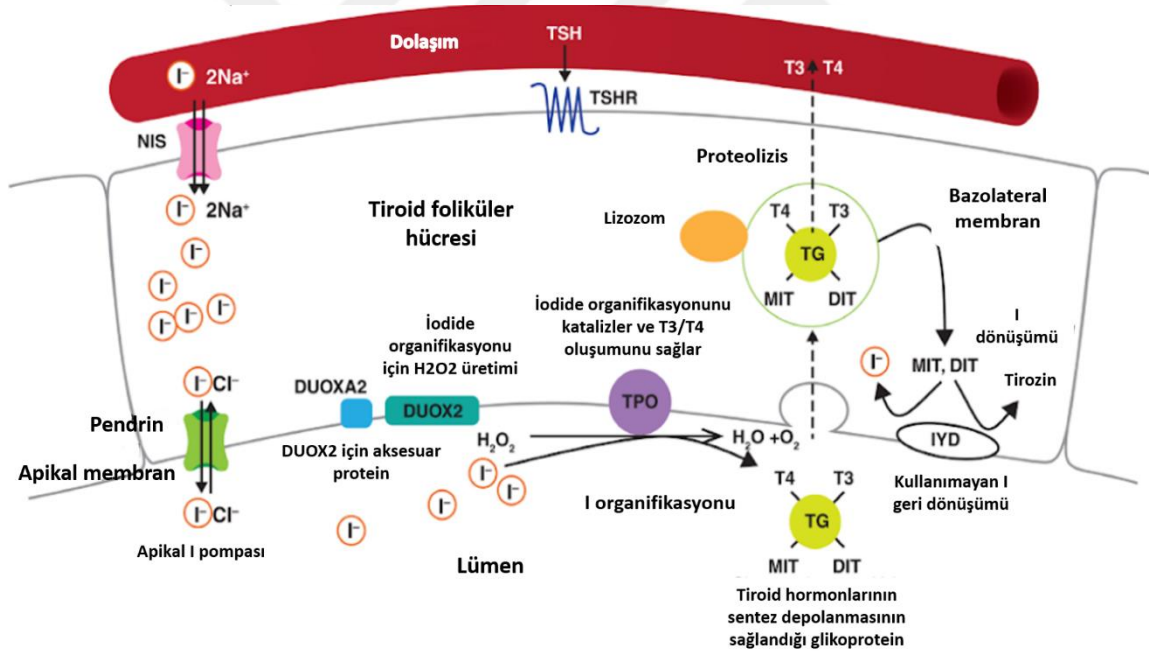
ALB geni, insan kanında en bol bulunan proteini kodlar. Bu protein, kan plazması kolloid ozmotik basıncının düzenlenmesinde işlev görür ve hormonlar, yağ asitleri ve metabolitler ile eksojen ilaçlar dahil olmak üzere çok çeşitli endojen moleküller için bir taşıyıcı protein görevi görür. Ek olarak, bu protein, geniş substrat özgüllüğü ile esterez benzeri bir aktivite sergiler. Kodlanmış preproprotein, olgun proteini oluşturmak için proteolitik olarak işlenir. Bu proteinden türetilen bir peptit, EPI-X4, CXCR4 kemokin reseptörünün endojen bir inhibitörüdür.(8)

TPO geni, zara bağlı bir glikoproteini kodlar. Kodlanan protein, bir enzim gibi davranır ve tiroid bezi işlevinde merkezi bir rol oynar. Protein, tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonunda ve tiroid hormonları, tiroksin ve triiyodotironin oluşturmak için iyotlu tirozin çiftleri arasında fenoksi-ester oluşumunda işlev görür. Bu gendeki mutasyonlar, DH, doğumsal guatr ve tiroid hormonu organizasyon bozukluğu IIA dahil olmak üzere çeşitli tiroid hormonogenezi bozuklukları ile ilişkilidir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları tanımlanmıştır, ancak bazı varyantların tam uzunluktaki doğası belirlenmemiştir.(8)

PAX8 geni, eşleştirilmiş kutu (PAX) transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesini kodlar. Bu gen ailesinin üyeleri tipik olarak bir eşleştirilmiş kutu alanı, bir oktapeptit ve eşleştirilmiş tipte bir homeodomain içeren proteinleri kodlar. Bu nükleer protein, tiroid foliküler hücre gelişiminde ve tiroide özgü genlerin ekspresyonunda yer alır. Bu gendeki mutasyonlar, tiroid disgenezisi, tiroid foliküler karsinomları ve atipik foliküler tiroid adenomları ile ilişkilendirilmiştir. Farklı izoformları kodlayan alternatif olarak eklenmiş transkript varyantları tarif edilmiştir.(8)

TG, ağırlıklı olarak tiroid bezi tarafından üretilen bir glikoprotein homodimeridir. Tiroksin ve triiyodotironinin sentezi ve ayrıca tiroid hormonu ve iyotun inaktif formlarının depolanması için bir substrat görevi görür. Tiroglobulin, endoplazmikretikulumdan iyodinasyon bölgesine ve ardından foliküler lümende tiroksin biyosentezine salgılanır. Bu gendeki mutasyonlar, guatr olarak kendini gösteren tiroid disormonogenezine neden olur ve orta ila şiddetli DH ile ilişkilidir. Bu gendeki polimorfizmler, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarına (AITD) duyarlılıkla ilişkilidir.(8)

TSHR geni tarafından kodlanan protein, bir zar proteini ve tiroid hücre metabolizmasının ana denetleyicisidir. Kodlanan protein, tirotropin ve tirostimülin için bir reseptördür ve aktivitesine adenilatsiklaz aracılık eder. Bu gendeki kusurlar, çeşitli hipertiroidizm türlerinin bir nedenidir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan üç transkript varyantı bulunmuştur. Şekil 1’de tiroid hormonu sentezinde yer alan moleküllerin konumu ve işlevleri gösterilmektedir.(8)



Şekil 1. İlgili moleküllerin konumu ve işlevi vurgulanarak tiroid foliküler hücreinde tiroid hormonu biyosentezinin şematik çizimi(8)

Tiroid bezinin histolojisini incelediğimizde parankimi üç tip hücre içeren epitelyal bir yapıdan oluşmaktadır. Hücrelerin en büyük yüzdesini oluşturan folikül hücreleri tiroid hormon biyosentezinden sorumludur. Rutin hematoxilen-eozin preparatlarında hafif bazofilik bir bazal sitoplazma, supranükleer pozisyonda golgi aygıtı ve bir ya da daha fazla belirgin nükleolus

içeren yuvarlak nükleus içerir. Hücrenin apikal yüzeyinde kısa mikrovilluslar bulunur. Bazal bölgede çok sayıda granüllü endoplazmikretikulum bulunur. İkinci hücre grubu kalsitonin sentez ve salınımından sorumlu olan Parafoliküler hücreler folikül epitelinin periferinde yer almaktadır. Bu hücrelerin folikül lümeni ile ilişkisi yoktur (9). nc hücre grubu ise ultimobrankial cisim artıklarından oluşan, görevini yitirmiş epitel hücreleridir (10).

2.3. Tiroid bezinin fizyolojisi

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoregulasyon mekanizmaları ile ayarlanır. TSH, tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyicidir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusun supraoptik ve paraventriklerpeptiderjik nöronlarında yapılan ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını uyarır. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde arttırır. TRH, TSH'nın sentezini ve glikolizasyonunu düzenler ve biyoaktif TSH oluşmasına katkıda bulunur. Tiroid hormonları, TRH ve TSH üzerinde negatif geri denetim oluşturur. TSH salgılanmasının ayarlanmasında TRH ve tiroid hormonları başlıca düzenleyici faktörlerdir. Aynı zamanda somatostatin, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler TRH'ya TSH yanıtını etkiler (11).

Tripeptid TRH, 1960'larda izole edilen ve yapısal olarak karakterize edilen ilk hipotalamik hormondur. Sıçan hipotalamusunda müteakip immnositokimyasal çalışmalar, bir dizi hipotalamik çekirdekte TRH nöronlarının varlığını ortaya çıkardı. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki (PVN) TRH nöronlarının tiroid hormonunun (TH) nöroendokrin düzenlenmesinde anahtar rolü, 1980'lerde serum TH seviyeleri ile *PVN'deki TRH* mRNA ekspresyonu arasında ters bir ilişki gözlemlendiğinde ortaya çıkarılmıştır (12).

TRH'nin portal dolaşıma karışmasıyla birlikte n hipofizden salınan TSH, T3 ve T4 salgılanmasını düzenler. TSH, n hipofizin tirotrop hücrelerinde sentezlenir, glikoprotein yapısında 28-30 kDa ağırlığında bir hormondur. Diğer glikoproteinlerde (rneğin luteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormon) olduğu gibi TSH'da birer α ve β alt üniteden oluşur ve bu yapılar hormonun özgün biyolojik özelliğini kazandıran yapılardır. İnsanlarda α -alt ünite ve β -alt ünite sırasıyla 6. ve 1. kromozomlar üzerindeki genler tarafından kodlanır (12). TSH, tiroid bezinin endokrin fonksiyonunu G-protein kenetli TSHR reseptörü üzerinden kontrol eder. İnsanlardaki TSHR geni kromozomun 14q31 bölgesi üzerinde bulunur ve tiroid bezinin yanı sıra lenfositler, adipositler, fibroblastlar, nöronal hücreler ve astrositler de dahil olmak üzere

The diagram illustrates the hormonal control of the thyroid gland. At the top, the **Hipotalamus** (Hypothalamus) releases **TRH** (Thyrotropin-Releasing Hormone), which stimulates the **Ön Hipofiz** (Anterior Pituitary) via a dashed line with a '+' sign. The Anterior Pituitary releases **TSH** (Thyroid-Stimulating Hormone), which stimulates the **Tiroid** (Thyroid) via a solid line with a '+' sign. The Thyroid produces **T₄** (Thyroxine) and **T₃** (Triiodothyronine). **T₄** is converted to **T₃** in the **Serbest** (Serum) and the **Doku** (Liver). Both **T₃** and **T₄** exert negative feedback (indicated by lines with '-' signs) on the Anterior Pituitary and the Hypothalamus. The **Portal Sistem** (Portal System) is shown between the Hypothalamus and the Anterior Pituitary, with arrows indicating the flow of TRH and TSH.

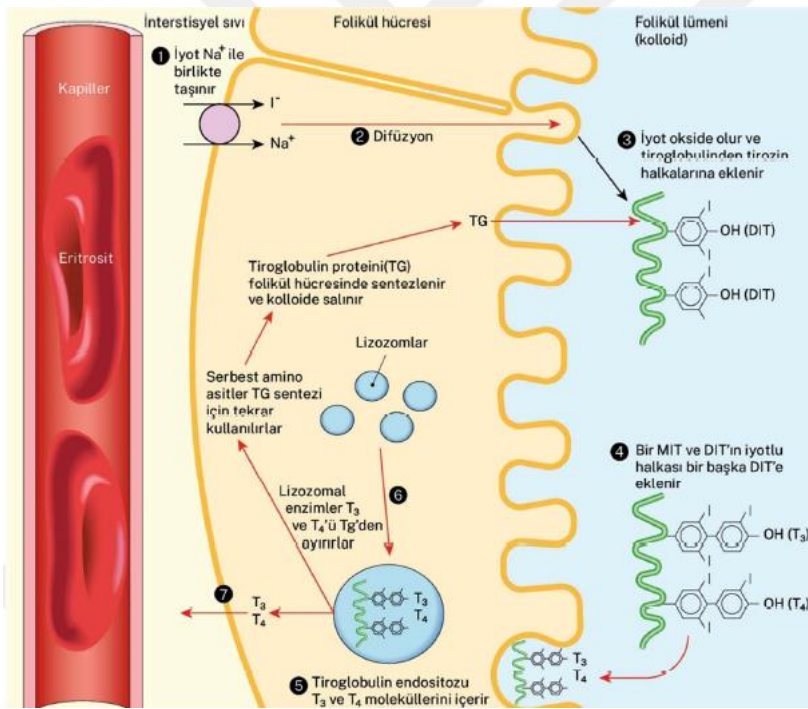
2.3.1. Tiroid hormon sentezi

The diagram illustrates the process of thyroid hormone synthesis and secretion within a thyroid follicle. The follicle is bounded by a red cell membrane, with the apical membrane facing the lumen and the basal membrane facing the interstitial space (labeled 'Dolaşımdaki iyot').

- Iodine Uptake (1):** Iodide (I^-) is transported from the interstitial space into the follicle through an ATP -dependent pump (ATPaz) on the basal membrane, which also transports Na^+ and K^+ .
- Oxidation (2):** Inside the follicle, iodide is oxidized to molecular iodine (I_2) by the enzyme peroxidase, using TPNH as a cofactor.
- Tyrosine Phosphorylation (3):** Tyrosine is transported from the interstitial space into the follicle via an ATP -dependent pump (ATPaz) on the basal membrane, which also transports Na^+ and K^+ . It is then phosphorylated to 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tyrosine (T₄) by the enzyme tyrosine phosphatase (T₄PT).
- Glycosylation (4):** The T₄ is glycosylated by the enzyme glycosyltransferase (G₄T) to form thyroglobulin (T₄GT).
- Storage:** The thyroglobulin is stored in the follicle lumen as a colloid.
- Secretion (5):** The thyroglobulin is released from the follicle into the interstitial space (labeled 'Periferik dokular') and then into the bloodstream (labeled 'kan').
- Regulation:** The process is regulated by TSH (Thyroid Stimulating Hormone) and TBG (Thyroid Binding Globulin).

1. İyotun tiroid foliküler hücre tarafından tutulması,
 2. İnorganik iyotun oksidasyonu ve tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerine bağlanması (organifikasyon),
 3. Tiroglobulin içinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) birleşerek iyodotironinlerin (T3 ve T4) oluşması,
 4. Tiroglobulinin proteolizi, iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi,
 5. Deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü.
- *TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin, TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbümin

Tiroid hormonları, aşağıdaki adımlarla tiroid bezinde sentezlenir, bu sentez basamakları Şekil 4'te şematik olarak gösterilmiştir:



Şekil 4. Tiroid hormonu sentez basamakları(17)

1. Tiroidde iyodür taşınması: Tiroid hormonlarının % 59-65'i iyottan oluşur. İyodür, kimyasal ve elektriksel bir gradyentle tiroid foliküler hücrelerine taşınır. İyodür taşınması sodyum taşınmasıyla bağlantılıdır, enerjiye bağımlıdır ve oksidatif metabolizma gerektirir. Sodyum iyot transporter, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan intrinsik bir transmembran proteindir. Perklorat ve perteknetat gibi diğer iyonlar da aynı mekanizma ile tiroidde taşınır ve bu nedenle iyodür taşınmasının yarışmacı inhibitörleridir(18).

2. İyodinasyon: Tiroid folikül hücrelerinde iyodür, hücrelerin apikal yüzeyine hızla yayılır ve burada bir iyodür-klorür taşıyıcısı olan pendrin tarafından apikal hücre membranı ile kaynaşmış ekzositotik veziküllere taşınır. Bu veziküllerde iyodür hızla oksitlenir ve tiroglobülinin tirozin kalıntılarının birkaçına kovalent şekilde olarak bağlanır. İyodürün oksidasyonu, hidrojen peroksit kulanılan bir reaksiyonda tiroid peroksidaz tarafından katalize edilir. Bu enzim, tiroglobülinin tirozin kalıntılarının yaklaşık yüzde 10'unun iyotlanmasını katalize eder(18).

3. Tiroglobulinin iyodotirozil kalıntılarıyla eşleşmesi: T4, iki diiyodotirozin kalıntısının, T3 ise bir monoiyodotirozin ve bir diiyodotirozin kalıntısının tiroglobulin molekülü içerisinde birleştirilmesiyle oluşur. Bu reaksiyonlar tiroidperoksidaz tarafından katalize edilir (19).

4. Tiroglobulin sentezi: Tiroglobulin, iki özdeş, non-kovalent bağlı alt birimden oluşan 660 kilo dalton (kd) ağırlığında bir glikoproteindir. Çoğunlukla tiroid foliküllerinin lümeninde bulunur. Endoplazmikretikulumda sentezlenir ve glikozile edilir; daha sonra apikal hücre membranı ile birleşen ekzositotik veziküllere dâhil edilir. Ancak o zaman tirozin kalıntıları iyotlanır ve T4 ile T3'ü oluşturmak üzere birleştirilir (20).

5. Kolloidendositozu ve hormon salınımı: T4 ve T3'ü serbest bırakmak için tiroglobulin, kolloid damlacıkları şeklinde tiroid foliküler hücrelerine yeniden emilir. Damlacıklar lizozomlarla birleşerek tiroglobulinin T4, T3 ve diğer amino asitlerine hidrolize edildiği ve bazı T4'lerin T3'e dönüştürüldüğü fagolizozomları oluşturur. Hormonlar daha sonra hücre dışı sıvıya salgılanır ve dolaşıma girer (21).

6. İyodürün geri dönüşümü: Tiroglobulinden açığa çıkan iyodotirozinler, iyodotirozindeiyodinaz tarafından deiyodine edilir. İyodürün çoğu daha sonra tiroid hormonu sentezi için geri dönüştürülür. İyodotirozindeiyodinazı kodlayan gen DEHAL1'deki homozigot mutasyonlar(21)iyodotirozindeiyodinaz eksikliğine bağlı, doğumsal, şiddetli klinik hipotiroidizme neden olur (22).

7. Tiroglobulin sekresyonu: Her gün tiroidden yaklaşık 100 mcg tiroglobulin salınır. Günlük 100 mcg (130 nmol) T4'ü elde etmek için 25 mg tiroglobulinin hidrolize edilmesi gerekmektedir (23).

8. Ekstratiroidal T3 üretimi: Üretilen T3'ün yaklaşık yüzde 80'i, tiroid dışı dokularda T4'ün 5'-deiyodinasyonu (dış halka deiyodinasyonu) ile oluşturulur. Bu reaksiyon, bir kofaktör olarak indirgenmiş sülfhidril grupları gerektiren plazma membranı ve mikrozomal enzimler olan iki

T4-5'-deiyodinaz (tip I ve tip II) tarafından katalize edilir. Böbrek ve karaciğer bol miktarda deiyodinaz aktivitesi içerir(24). İki tip T4-5'-deiyodinaz (tip I ve II) mevcuttur. Bu enzimler konumları, biyokimyasal özellikleri ve fizyolojik uyaranlara tepkileri ile birbirlerinden aşağıdaki şekilde ayrılır (25).

* Tip I T4-5'-deiyodinaz, karaciğer, böbrek ve tiroidde daha baskın olan deiyodinasyon enzimidir. T4 için yüksek Km'ye sahiptir, propiltiyoürasil (PTU) duyarlıdır ve $rT3 > T4 > T3$ sırasıyla deiyodine eder (25).

* Tip II T4-5'-deiyodinaz, kas, beyin, hipofiz bezi, deri ve plasentadada daha baskın olarak bulunan deiyodinasyon enzimidir. T4 için düşük bir Km'ye sahiptir, PTU tarafından engellenmez ve $T4 > rT3$ sırası ile deiyodine eder (25).

Genel olarak, normal deneklerde, serumda bulunan tiroid dışı olarak üretilen T3'ün yaklaşık yüzde 65'i muhtemelen tip II deiyodinaz ile, yüzde 35'i de tip I deiyodinaz ile üretilir. Tip II enzimin katkıda bulunduğu oran hipotiroidizmde daha yüksek ve hipertiroidizmde daha düşüktür(26).

Deiyodinaz genlerinde gözlenebilen polimorfizmlerin tanımlanması, hasta izlemi açısından klinik öneme sahiptir. Örnek olarak, tip I deiyodinazdaki (rs2235544) tek bir nükleotid polimorfizminin deiyodinaz fonksiyonunu artırdığı ve T4 (levotiroksin) alanlar da dâhil olmak üzere hastalarda daha yüksek serbest T3 / serbest T4 oranlarına neden olduğu saptanmıştır (27). Tip 2 deiyodinazdaki (rs225014) bir polimorfizm, daha düşük T3 konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilir (28). Aynı polimorfizm, zihinsel geriliğe, düşük zekâ katsayısına (IQ) ve olası nörodejeneratif süreçlere neden olabilir (29).

Yukarıdaki bilgilere ek olarak rT3, T4'ün (tip III T4-5'-deiyodinaz) 5'-deiyodinasyonu (iç halka deiyodinasyonu) ile ekstratiroidal bölgelerde üretilir. Bu enzim vücutta yaygın olarak dağılmıştır ve özellikleri, tip I T4-5'-deiyodinazınkilere çok benzer (29).

2.3.2. Tiroid hormonunun taşınması

Tiroid folliküler hücrelerinden dolaşıma verilen tiroid hormonları plazma taşıyıcı proteinlerine bağlanır. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) en önemli T4 taşıyıcı proteindir. T4'ün %70'i TBG'e, %10'u albümine, %20'si TBPA'ya bağlanarak taşınmaktadır. T3 %40-60 TBG'e ve albümine bağlanır. T4'ün %0,03'ü ve tT3'ün %0,3'ü dolaşımda proteinlere bağlanmadan serbest hormonlar şeklinde bulunur. Biyolojik etki de bu serbest hormonlar

aracılığı ile sağlanır. Bağlayıcı proteinlerin miktarındaki değişiklikler total hormon düzeyini etkiler ancak serbest hormon düzeyinde değişikliğe neden olmaz ve kliniğe etkisi minimaldir (30).

Tiroid bezinde depo edilen T3 ve T4 molekülleri öncelikle tiroglobulinden ayrılır ve sonra kana serbestleşir. Bu olay şu şekilde gerçekleşir: Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar uzatır. Bunlar tiroid hücresinin apeksinden içeri doğru pinositotik vezikülleri oluşturur. Sonrasında hücre sitoplazması içerisindeki lizozomlar pinositotik veziküller ile birleşir ve kolloidle karışmış lizozomal sindirim enzimlerini içeren sindirim veziküllerini meydana getirir. Bu enzimlerden proteazlar tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroglobulinden T3 ile T4'ün serbestlenmesini sağlar. Serbest kalan bu moleküller tiroid hücresinin tabanından kapiller ağa difüzyonla geçer. Böylece tiroid hormonları kana serbestlenmiş olur (31) Kana serbestlenen tiroid hormonlarının %99'undan fazlası karaciğerde yapılan proteinlere bağlanarak dolaşımda taşınır. Serbestleşen tiroid hormonlarının yaklaşık 2/3'ün tiroksin bağlayıcı globülin tarafından taşınır ve bu proteinin T4'e afinitesi oldukça yüksektir. Geriye kalan kısım ise tiroksin bağlayıcı prealbümin (transtretin) ve albümin tarafından dokulara taşınır (31,32).

Plazma proteinlerinin tiroid hormonlarına (özellikle T4'e) afinitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle plazma proteinlerince bağlanan tiroid hormonlarının doku hücrelerine geçişi oldukça yavaştır. Kandaki T4'ün yarısı yaklaşık altı günde bir hücrelere serbestleşirken, taşıyıcı proteinlerin T3'e olan afinitesinin azlığı nedeniyle T3'ün yarısı yaklaşık bir gün içinde hücrelere serbestleşir (31).

2.4. Doğumsal Hipotiridi Tanımı ve Sınıflaması

Doğumsal hipotiroidi (DH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablodur. DH, 2000 ile 4000 canlı doğumda bir görülen ve yenidoğan döneminde karşılaşılan önlenabilir zeka geriliğinin en sık nedenlerinden birisidir(15) ve iyot eksikliği bölgelerinde ise geçici DH olguları nedeniyle sıklık 700-800 canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır. DH yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorunlardan birisidir. İnsidansı coğrafi konuma göre değişebilir(33). Kızlar erkeklerden daha sık etkilenir (kız/erkek oranı 2-4:1) (34).

TH fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dentrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda rol oynar.

Bu nedenle DH erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde zeka geriliğine neden olabilir ve toplum sağlığı açısından erken tanı ve tedavi çok önemlidir (35).

DH sebepleri tablo 1’de gösterilmiştir:

Tablo 1.DH sebeplerinin sınıflandırılması (12)

I. KALICI DH A. Primer hipotiroidi 1. Tiroid disgenezi (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları) * Tiroid agenezi * Tiroid hipoplazisi * Ektopik tiroid * Tiroid hemigenezi İlişkili mutasyonlar: <i>TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-9</i> 2. Dishormonogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar) * Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu) * Tiroidperoksidaz (organifikasyon) bozuklukları *Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (<i>DUOX2, DUOXA2</i> gen mutasyonları) *Pendrin defekti *Tiroglobulin sentez defekti *İyodotirozindeiyodinaz bozuklukları (<i>DEHAL1, SECISBP2</i> gen mutasyonları) 3. TSH bağlanmasına veya sinyal direnci * TSH reseptör defekti * G-protein mutasyonu: psodohipoparatiroidi tip 1a B. Santral (sekonder) hipotiroidi 1. İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu) 2. TRH eksikliği İzole TRH eksikliği, hipotalamik displazi, hipotalamik lezyon (örn; hamartom, hipofiz sapı kesisi sendromu) 3. TRH direnci TRH reseptör gen mutasyonu 4. Pituiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi <i>HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1</i> gen mutasyonları	C. Periferik hipotiroidi 1. Tiroid hormon direnci Tiroid hormon β reseptör mutasyonu 2. Tiroid hormon transport bozuklukları Allan-Herndon-Dudley sendromu (monokarkoksilaz transporter 8 (MCT) gen mutasyonu) D. Sendromik Hipotiroidi 1. Pendred sendromu (hipotiroidi, sağırılık, guatr) 2. Pendrin gen mutasyonu 3. Bamforth-Lazarus sendromu (hipotiroidi, yarık damak, dikensi sac) <i>TTF-2</i> mutasyonu 4. Ektodermal displazi (hipohidrotik, hipotiroidi, Silier diskenezi) 5. Hipotiroidi (dismorfizm, postaksial polidaktili, intellektüel defisit) 6. Kocher-Debre-Semelaigne sendromu (musküler psodohipertrofi, hipotiroidi) 7. Benignkorea-hipotiroidi 8. Koreoatetoz (hipotiroidi, neonatal respiratuar distres) <i>NKX2.1/TTF-1</i> gen mutasyonu 9. Obezite-kolit (hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik) II. GECİCİ DH 1. İyot eksikliği (maternal ve neonatal) 2. Aşırı iyota maruz kalma (iyot yüklenmesi)(maternal Ve neonatal) 3. Anneden bebeğe transplasental gecen TSH reseptör blokan antikorlar 4. Maternal antitiroid ilaç kullanımı 5. Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjiyoendotelyoma 6. THOX2 veya DUOX2 genlerinin heterozigot mutasyonları
--	--

2.4.1. Primer Doğumsal Hipotiroidi

Primer hipotiroidi; tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları, TH üretimindeki bozukluklar ve TSH bağlanması veya sinyal iletimindeki bozukluklar sebebi ile oluşan durumdur (15).

2.4.1.1 Tiroid Disgenezi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları)

Tiroid disgenezi, kalıcı hipotiroidinin en sık nedenidir ve olguların %80-85 kadarını oluşturur (36).

Tiroid agenezisi tiroid bezinin tümüyle yokluğudur ve tiroid disgenezi olan olgularının yaklaşık %33'ünü oluşturur. Olguların %66'sında ise hipoplazi ve ektopik tiroid gözlenir (35). Ektopik tiroid, tiroid bezinin gelişimi sırasında tiroid dokusunun kısmen veya tamamının, lojuna iniş sırasında duraklaması veya normalden farklı bir lokalizasyonda bulunmasıdır. Ektopik tiroid çoğunlukla sublingual yerleşim göstermekle birlikte lingual, suprahyoid veya infrahyoidal yerleşim de gösterebilir (15). Yapılan bir çalışmada ise DH tanısı konulan ve rutin izleminde sintigrafi çekilen 326 olgunun %28'i ektopik tiroid, %26'sı displazi (hipoplazi ve agenezi) ve %46'sı ötopik tiroid olarak değerlendirilmiştir (37).

Tiroid disgenezi sıklıkla sporadik olarak görülmekle birlikte kalıtsal vakalar da rapor edilmiştir. Olguların %2-5'inde tiroid gelişiminde rolü olan transkripsiyon faktörlerinde (PAX8, NKX2.1, Foxe1) genetik defekt saptanmıştır. Fetüsün diğer dokularında da eksprese olan bu genlerdeki mutasyonlar DH'ye ek olarak başka fenotipik bozukluklara da neden olabilir (35).

2.4.1.2. Tiroid Dishormonogenezi (Tiroid Hormon Sentez ve Salınımındaki Bozukluklar)

TH sentez ve salgımadaki bozukluklar kalıcı DH'li vakaların %10-15' ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılmakla birlikte sıklığı yaklaşık 1:30000-50000 olarak saptanmıştır (35).

NIS kanalı, iyot tiroidfoliküler hücresinin bazolateral membranından aktif transportunu sağlar ve SLC5A5 geni tarafından kodlanır. NIS kanal mutasyonları dishormonogenezin nadir nedenlerindendir. Radyolojik olarak en önemli bulgusu tiroid bezi normal yerinde olmasına rağmen iyot alımının bozulmuş olmasıdır (38).

Pendrinin tiroidfoliküler hücresinde görevi klor-iyot transportudur. Pendrin ayrıca iç kulakta ve böbrekte eksprese olur. Pendrin gen (SLC26A4) mutasyonu ile organifikasyon kusuru meydana gelir ve bunun sonucu olarak hipotiroidi ile birlikte guatr ve sensörinöral

işitme kaybının görüldüğü Pendred sendromu gelişir (38). Pendrin gen mutasyonu olan hastalarda organifikasyon bozukluğu ‘perklorat deşarj testi’ ile saptanabilir (35).

İyot organifikasyon defektleri tiroid hormon sentez defektleri içinde en sık görülen nedendir (35). Tiroid hormon sentez ve salınım basamaklarının neredeyse hepsinde hereditör bozukluklar tanımlanmış olmakla birlikte dishormonegenez en sık TPO aktivitesindeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu enzimdeki ağır mutasyonlar total iyot organifikasyon defektine yol açarken daha hafif mutasyonlar ise parsiyel iyot organifikasyon defektine neden olur (15).

DUOX2 enzimi ve onun gereksinim duyduğu DUOXA2 tarafından bir sonraki basamakta oksidasyon amacıyla kullanılacak olan H_2O_2 oluşturulur. Bu enzim ve matürasyon faktöründeki mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılır ve yetersiz H_2O_2 üretimine ve dolayısıyla yetersiz organifikasyona neden olur(24,39) DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları genellikle parsiyel iyot organifikasyondefeğine yol açarak, defektin etkisine bağlı heterojen bir fenotip sergilediğinden hem kalıcı hem de geçici DH’ye neden olabilir (38).

Tiroglobulin sentez defektleri genel popülasyonda nadir görülmesine karşın dishormonogenezin sık nedenlerinden birisidir ve genellikle neonatal dönemde guatr kliniği ile gözlenmektedir. Otozomal resesif olarak kalıtım gösterir. Kırıktan fazla Tg gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu hastalarda kan dolaşımında Tg ya hiç yoktur ya da düşük düzeyde bulunur (35).

Dishormonogeneze neden olan nedenlerden bir diğeri de deiyodinasyon defektleridir. Bu defekt periferik dokularda T4’ün T3’e dönüşümünü sağlayan iyodotirozindeiyodinaz enzimini kodlayan DEHAL1 veya SECISBP2 genlerindeki homozigot mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (15). Tiroid hormonlarının hücre içine transportunu sağlayan ve X kromozomu üzerinde bulunan ‘monokarboksilaztransporter 8 (MCT8/SLC16A2)’ gen mutasyonları da dishormonegeneze neden olmaktadır. Bu durum ciddi nörolojik problemlerle seyreden, kas kütlesinde azalma, motor konuşma bozuklukları, spastik parapleji ve hipotoninin eşlik edebildiği Allan-Herndon-Dudley sendromuna neden olmaktadır. Bu sendromda ayrıca laboratuvar bulgularında artmış T3 düzeylerine rağmen azalmış T4 düzeyleri ve normal veya hafifçe artmış TSH düzeyleri ile karakterizedir (35).

2.4.1.3. TSH Direnci

TSH direnci tanım olarak, TSH’nin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanamaması veya bağlanması ardından tiroid hücresi içinde gelişen olaylarda etki gösterememesidir. TSH direnci

TSH reseptör gen mutasyonlarına bağlı oluşur ve sonucunda ötiroid hipertirotropinemi tablosundan, tiroid hipoplazisinin eşlik ettiği ağır DH'ye uzanan geniş bir klinik yelpaze görülebilir (15). TSH reseptör gen mutasyonları homozigot ya da heterozigot olabilir. Ciddi düzeyde TSH reseptör gen mutasyonu olan vakalarda TSH düzeyleri yüksektir ve yenidoğan tarama programları ile tespit edilebilir. Hafif defekt olan vakalar tedavi gerektirmeden ötiroid olabilmektedir (35). Ayrıca, stimülatör guaninnükleotid bağlayıcı protein alfa subünitindeki (Gsa) mutasyonların neden olduğu 'Psödohipoparatiroidi tip 1a'da da TSH sinyal iletim bozukluğu gözlenir (15).

2.4.2. Santral (Sekonder) Hipotiroidi

Hipofiz bezi veya hipotalamus gelişim bozukluklarına sekonder TSH eksikliği ve santral hipotiroidi oluşabilmektedir. Santral hipotiroidi görülme sıklığı 1:16000-30000 arasındadır fakat tarama programlarının çoğu sadece primer hipotiroidiyi saptamaya yönelik olduğundan vakaların çoğu yenidoğan tarama programı ile saptanamaz. Etkilenmiş vakaların büyük bir bölümünde diğer hipofiz hormonlarında da eksiklik vardır ve buna bağlı olarak hipotiroidi kliniğine ek olarak uzamış sarılık, dirençli hipoglisemi, yarı damak, yarı dudak, orta yüz hipoplazisi gibi orta hat defektleri, kriptorşidi veya mikropenis gözlenebilir (35).

Hipofiz bezi gelişiminde veya tirotrop hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörleri ile ilişkili gen defektleri konjenital TSH eksikliğine neden olur. Örnek olarak POU1F1 mutasyonları TSH, büyüme hormonu ve prolaktin eksikliğine neden olur. PROP1 mutasyonları olan hastalarda da TSH, büyüme hormonu, prolaktin, luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon eksikliği ve değişken düzeylerde adrenokortikotropik hormon eksikliği görülmektedir. HESX1 mutasyonları TSH, büyüme hormonu, prolaktin, adrenokortikotropik hormon eksikliği ile ilişkilidir ve bazı hastalarda optik sinir hipoplazisinin eşlik ettiği gözlenmiştir (35).

İzole konjenital TSH eksikliği nadiren görülür; bu duruma en sık sebep olan genetik mutasyon IGSF1 gen mutasyonudur ve X geçişli konjenital santral hipotiroidi ve makroorşidiye neden olur. TSH beta subunit gen defektinden kaynaklanan santral hipotiroidide TSH düzeyleri çok değişken değerlerde olabilmektedir, ayrıca vakaların bir kısmında TSH alfa subunitinde artış mevcuttur. TRH reseptör gen mutasyonları çok nadiren konjenital santral hipotiroidiye neden olur ve bu durumda TRH uyarısına TSH ve prolaktin yanıt vermez (35).

2.5. Doğumsal Hipotiroidi Klinik Bulguları

Doğumsal hipotiroidi tanılı bebeklerin büyük bir kısmında doğumda klinik bulgu yoktur veya siliktir. Yenidoğan döneminde klinik bulgu olmamasının nedenlerinden biri maternal T4'ün transplasental geçmesi sayesinde fetal hormon düzeylerini yaklaşık %33 oranında normal tutmasına bağlıdır (35). Bu durum özellikle fetal beyin için koruyucu bir etki sağlar (15).

Tiroid agenezisi veya ağır dishormonogenezi olan DH'li bebeklerde bulgular yaşamın ilk ayında ortaya çıkarken hafif dishormonogenez ya da ektopisi olan hastaların bulguları daha geç dönemde ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hipotiroidi tanısı genellikle boy kısalığı veya guatra yönelik incelemeler sırasında konulur (40).

Doğumsal hipotiroidi tanılı bebeklerin doğum boyu ve ağırlığı normal sınırlar içinde olmakla birlikte, doğum ağırlığı normal bebeklere oranla artmış da gözlenebilir. Baş çevresi beyindeki miksödeme bağlı olarak hafifçe artmış olabilir. Tiroid hormonunun maturasyonunda önemli yeri olduğundan arka fontanel normale göre geniş olabilir. Bir araya getirildiğinde yenidoğan bebeklerde uzamış sarılık, beslenme zorluğu ile ön ve arka fontanellerde genişlik en dikkat çeken klinik özelliklerdir (35). Kaba sesle ağlama ve kabızlık dikkat edilmesi gereken semptomlardır. Kalpte üfürüm, kardiyomegali, bradikardi ve perikard effüzyonu gözlenebilir. Sıklıkla burun kökü basıktır, gözlerde psödohipertelori vardır. Ağız makroglossiye bağlı olarak hafif açık gözlenebilir. Umblikal herni gözlenebilir. Nörolojik muayenede hipotoni ve derin tendon reflekslerinde azalma dikkat çekmesi gereken önemli bulgulardır (15).

Tiroid hormonlarının kohlear gelişim üzerine önemli etkileri vardır. Bu nedenle DH'li olguların %10'unda işitme problemlerinin görülebileceği bildirilmiştir. Örnek olarak DH sebeplerinden biri olan Pendred sendromunda guatra eşlik eden işitme kaybı sıklıkla gözlenmektedir (41).

2.6. Doğumsal Hipotiroidi Tanı Yöntemleri

Hipotiroidi kliniğinden şüphelenildiği zaman, tanıyı kesinleştirmek için öncelikli testler laboratuvar tetkikleridir. Sonraki basamakta kliniğin nedenini belirlemeye yönelik tiroid bezi ultrasonografisi ve tiroidradyonüklid tutulum ve görüntüleme tetkiki (tiroid sintigrafisi) uygulanabilir. Olası aile öyküsü ya da bir takım kalıtsal hastalıkları destekleyebilecek eşlik eden klinik bulgular varlığında genetik incelemeler ile DH tanısına neden olan genetik bozukluk araştırılabilir (15).

2.6.1. Doğumsal hipotiroidide laboratuvar bulguları

Tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde klinik bulguların yanı sıra laboratuvar testlerinin de yeri çok önemlidir. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamağı TSH ile serbest tiroid hormonları ölçümü oluşturur. Bu tetkikleri takiben gerek görülmesi halinde tiroglobulin, TRH testi, tiroidotoantikörleri ve idrarda iyot düzeyi araştırılabilir (15).

2.6.1.1. TSH

İntrauterin yaşamın ortalarında fetusun serumunda TSH ölçülür hale gelir. Kord kanında anne kanından daha yüksek düzeylerde TSH bulunur. Doğumdan sonra ilk birkaç saatte TSH düzeyi çok yüksektir ve saatler içinde düşmeye başlar. TSH salımının diürenal varyasyonu vardır, özellikle akşam ile gece arasında en yüksek değerine ulaşır. TSH'nın diürenal varyasyonu hafif primer hipotiroidili olgularda korunurken santral hipotiroidi açlık ve tiroid-dışı hastalık durumlarında gözlenmez (15).

Primer hipotiroidide serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde değişiklikler oluşur. Bu ters ilişkinin olmadığı durumlarda (tiroid hormonları azalırken TSH artmaz ise) santral hipotiroidi, ilaç kullanımı, TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı düşünülmelidir (15).

2.6.1.2. Serbest tiroid hormonları (sT3, sT4)

Dolaşımda tiroid hormonlarının az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan serbest tiroid hormonlarıdır ve değerlendirmede sT4 ve sT3 ölçümleri önemlidir ve serbest tiroid hormonları hipotiroidide azalır. Tiroid hormon direncinde tiroid hormonlarında artış olmasına rağmen hipertiroidi kliniği genellikle gözlenmez. Tiroid dışı hastalıkta (hasta ötiroid sendromu) ise hipotiroidi bulguları olmaksızın serbest tiroid hormonlarında düşüş görülebilir (15).

2.6.1.3. Tiroglobulin

Serum Tg düzeyleri tiroid dokusunun miktarını yansıtır ve genellikle TSH yükseldiğinde oluşan artmış tiroid aktivitesi ile yükselir. Dolaşımda bulunan tiroglobulin miktarı çok düşüktür. TSH uyarısı ile Tg düzeyleri artar. Hipertiroidi, inflamasyon, travma (ince iğne aspirasyonu, cerrahi gibi), differansiye tiroid kanserleri, endemik guatr ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi artar. Tiroid bezinde doku miktarının azaldığı (tiroidaplazisi veya hipoplazisi) veya aktivitenin azaldığı durumlarda (supresif dozda tiroid hormon alımlarında) ve Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür. Ayrıca, yenidoğanlarda

tiroid agenezisini diğer nedenlerden ayırt etmek için de kullanılan bir parametrelerden biridir. Bir diğer kullanım alanı da dishormonogenez ve iyot eksikliğinde Tg düzeyinin artması tanısal değer taşımaktadır (15).

2.6.1.4. TRH testi

TRH uyarı testi sentetik TRH'ya verilen hipofizer TSH yanıtını ölçer. TSH yanıtı serumdaki serbest tiroid hormon konsantrasyonu ve TRH dozunun logaritması ile orantılıdır. Duyarlılığı yüksek (üçüncü faz) TSH ölçümlerinin kullanıma girmesi ile TRH testine gereksinim duyulan durumlar çok azalmıştır (15).

TRH testi santral hipotiroidide hipofizer veya hipotalamik kaynağı göstermek amacı ile kullanılabilir. Bir diğer kullanım alanı bazal TSH ve tiroid hormonları yüksek olan olgularda TSH salgılayan adenom ile tiroid hormon direncinin ayırıcı tanısıdır. Klinik uygulamada TRH uyarı testinin başlıca endikasyonları; hipofizdeki tirotrop hücrelerin fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmek ve hipotiroidi nedeni olarak hipofizer veya hipotalamik disfonksiyonu ayırt etmek, subklinik hipotiroidiyi kanıtlamak, uygunsuz TSH sekresyonu ile TSH salgılayan adenomun ayırıcı tanısını yapmaktır (42).

Standart TRH testi, 7 mikrogram/kg (maksimum 200 mikrogram) sentetik TRH'nın intravenöz enjeksiyonundan sonra 0, 20. (veya 30.) ve 60. dakikalarda TSH düzeylerinin ölçülmesi şeklinde yapılır. Ayrıca, serum örneği bu ölçümlerin yanı sıra 120. ve 180. dakikaya kadar, 30 dakika aralar ile alınabilir (uzatılmış TRH testi). Tipik olarak TSH, 15-40. dakikalar arasında sıklıkla 20-30. dakikalarda yükselir, 60. dakikada düşer. Normalde pik değeri 5-25 mU/L arasında, ortalama 16 mU/L'dir. Testin bir başka yorumlanma şekli de TSH'nın bazal değerine nazaran pik değerin 2-5 kat artış göstermesi şeklindedir (42).

2.6.2. Doğumsal hipotiroidide görüntüleme tetkikleri

Tiroid ultrasonografisi veya radyonüklid alım ölçümleri ve görüntüleme (tiroid sintigrafisi), altta yatan etiyolojiyi, örneğin tiroid disgenezisi veya dishormonogenezis tiplerinden biri hakkında bilgi sağlayabilir (43,44). Ancak çıkan sonuçların sıklıkla hasta yönetimini değiştirmemesi nedeni ile her iki tetkik de literatürde rutin tetkik olarak önerilmemektedir. Ancak aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda bu tetkiklerin fayda sağlayabileceği düşünülmüştür:

*Tiroid hormon tedavisinin endike olup olmadığı net olmayan tiroid fonksiyonunda hafif anormallikleri olan hastalar (örneğin, tiroid uyarıcı hormon [TSH] 6 ila 10 mIU/L ile

normal sınırlarda olan serbest tiroksin [serbest T4]). Böyle bir hastada tiroid disgenezi ile uyumlu bir bulgu saptanması (örneğin ektopik tiroid dokusu) hipotiroidizm tanısını destekler.(45)

*Geçici hipotiroidi olduğundan şüphelenilen hastalarda (örneğin, iyot eksikliği veya annenin otoimmün tiroid hastalığı veya hamilelik sırasında kullanılan antitiroid ilaçlar) kullanılabilir (9). Ultrasonda veya tiroid sintigrafisinde normal bir tiroid bezinin varlığı hafif, muhtemelen geçici hipotiroidizm tanısını destekler. Aşırı iyot maruziyetinin olduğu vakalarda ise fazla iyot temizlenene kadar radyonüklid alımını düşük saptanabilir. Maternal TSH-reseptör bloke edici antikörlerin transplasental geçişine bağlı oluşan geçici hipotiroidizmde tipik olarak taramada radyonüklid alımı veya görüntüsü yoktur ancak ultrasonografide normal bir tiroid bezi görüntülenebilir.(45)

2.6.2.1. Tiroid ultrasonografisi

Tetkik amaçlı tiroid görüntülemesi planlandığında tiroid şeklini, boyutunu ve yerini karakterize etmek için tiroid ultrasonu ilk önerilen yöntemdir. Çünkü örnek olarak bir ektopik tiroid bezinin ultrason ile belirlenmesi tanı için yeterlidir. Ancak ultrason, tiroid disgenezi vakalarını belirlemede radyonüklid görüntüleme kadar güvenilir değildir (46). İki görüntüleme yöntemini karşılaştıran çalışmalarda, bazı hastalarda radyonüklid görüntüleme ile tespit edilen ektopik tiroid dokusu varken, ultrason görüntülerinde ya hiç tiroid dokusu yoktu ya da tiroid hipoplazisi vardı; diğer bebeklerin bazılarında ise radyonüklid görüntülemede tiroid agenezisi veya hipoplazisi varken ultrason görüntüleri normaldi (47,48). Renkli Doppler ultrasonografisi, gri skala ultrasonografiden daha üstün olabilir. Renkli Doppler ultrasonografisi, doğumsal hipotiroidili bebeklerin yüzde 90'ında ektopik tiroid dokusunu tespit edebilir ve radyonüklid görüntülemede saptanan ektopik dokuları da radyasyona maruz kalmadan anlamaya yardımcı olabilir (49).

2.6.2.2. Tiroid radyonüklid alım ve sintigrafik taraması

Ultrason ektopik tiroid dokusunu tespit etmezse, tiroid radyonüklid alım ve sintigrafik tarama, tiroid disgenezi vakalarını tanımlamaya yardımcı olabilir. 99m-perteknatat veya İyot-123, iodin-131 yerine kullanılması önerilmektedir çünkü radyasyon dozları çok daha düşüktür. 99m-Perteknatat daha kolay erişilebilir ve iyi bir sintigrafik tarama sağlar, ancak iyi organifikasyonu olmadığı için alım fazı ölçümü yapılamaz. İyot-123, hem sintigrafik tarama imkanı sunar hem de alım ölçümü sağlar (45).

Bir başka kullanım alanı da iyot transportunu inhibe edici bir ajan olan perklorat (ClO₄) kullanılarak yapılan Perklorat boşaltma (kovma) testi ile organifikasyonun değerlendirilmesi sağlanır (50).

2.6.3. Doğumsal hipoiroidi için kullanılan genetik testler

2.6.3.1. Tiroid disgenezisi ile ilişkili genler

Tiroid disgenezisi ile ilişkilendirilmiş en sık gözlenen genler OMIM referans numaraları ile aşağıda Tablo 2’de gösterilmektedir:

Tablo 2.Tiroid disgenezisi ile ilişkilendirilmiş genler

Gen sembolü	Gen açıklaması	OMIM numarası	İlgili fenoip	Kalıtım
<i>PAX8</i>	Paired domain gene	167415	Tiroid disgenezi-hipoplazisine bağlı hipotiroidi	OD
<i>NKX2-1</i>	NK2 Homebox 1	600635	Kreatetoz, hipotiroidizm ve neonatal solunum sıkıntısı	OD
<i>NKX2-5</i>	NK2 Homebox 5	600584	DH, tiroidagenezisi	OD
<i>FOXE1</i>	Forkheadbox E1	602617	Bamforth-Lazarus sendromu	OR
<i>GLIS3</i>	GLIS family zinc finger protein 3	610192	Neonatal diyabetes mellitus, DH	OR
<i>TSHR</i>	TSH reseptör	603372	DH, tiroidagenezisi	OD-OR

PAX8 geni birden fazla dokunun formasyonunda gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Özellikle organogenezde erken dönem hücre farklılaşmasında görevlidir(51). *NKX2-1* ve *NKX2-5* genleri özellikle tiroid, akciğer, hipotalamus ve ön beyin erken dönem gelişiminde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörleridir(52,53). *FOXE1* geni forkheadbox gen ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür ve daha önce tiroid organogeneziyle ilişkilendirilmiştir(54). *TSHR* geni ise tiroidstimüle hormon yanıtı olarak aktive edilen bir reseptördür (55). Bu genler haricinde TUBB1, CDC8A, JAG1, NTN1, HHEX, HES1, HOX3, EYA1 genlerindeki mutasyonlar tiroid disgenezisi etyolojisinde rol oynamaktadır. (56)

2.6.3.2. Tiroid dishormonogenezi ile ilgili genler

Tiroid dishormonogenezi ile ilişkili genler aşağıda Tablo 3’te sunulmuştur:

Tablo 3.Tiroid dishormonogenezi ile ilişkilendirilmiş genler

Gen sembolü	Gen açıklaması	OMIM numarası	İlgili fenoip	Kalıtım
<i>SLC5A5</i>	Solute carrier family 5	601843	Tiroid dishormonogenezi	OR
<i>SLC26A4</i>	Solute carrier family 26 member 4	605646	Pendred sendromu	OR
<i>TG</i>	Thyroglobulin	188450	Tiroid dishormonogenezi	OR
<i>TPO</i>	Thyroid peroxidase	606765	Tiroid dishormonogenezi	OR
<i>DUOX2</i>	Dual oxidase 2	606759	Tiroid dishormonogenezi	OR
<i>DUOXA2</i>	Dual oxidase maturation factor 2	612772	Tiroid dishormonogenezi	OR
<i>IYD</i>	İodotyrosine deiodinase	612025	Tiroid dishormonogenezi	OR
<i>SLC26A7</i>	Solute carrier family 26 member 7	608479	-	-
<i>DUOX1</i>	Dual oxidase 1	606758	-	-
<i>SLC6A4</i>	Solute carrier family 6 member 4	182138	-	-

SLC5A5 geni tiroid ve diğer bazı dokulardaki iyot alımında görev alan önemli bir plazma membran proteini, bir sodyum-iyot simporter'dır(57). *SLC26A4*, *SLC6A4*, *SLC26A7* de tıpkı *SLC5A5* gibi solute carrier gen ailesindendir. *SLC26A4* anyon transportunda görevlidir (58). *SLC6A4* geni de bir transpor proteinidir. Özellikle erken gelişim döneminde memeli tiroid dokusundaki gen transkripsiyonu yüksektir. *SLC26A7* geni de tiroidle ilişkilendirilmiş, literatüre yeni kazandırılmış bir genidir. Tiroid hormon biyosentezinde görev aldığı düşünülen bir transporter'dır(59). *TG*, tiroid hormon öncülü bir glikoproteindir ve direkt olarak tiroid dishormonogenezi ile ilişkilendirilmiştir(60). *TPO* geni ise ürettiği tiroid peroksidaz ile tiroid hormon sentezinde görevli önemli bir katalizördür ve *TG* gibi tiroid dishormonogenezi ile ilişkilendirilmiştir(60). *DUOX1*, *DUOX2* ve *DOUXA2* aynı gen ailesi üyesi olup tiroid hormon sentezinden görevli protein kompleksinin birer parçasıdır (60). *IYD* ise tiroid hormon sentezinde görevli bir katalizördür(61).

Bu genler haricinde daha az sıklıkla gözükmeyle birlikte DEHALI(56), SECISBP2 gibi genlerdeki mutasyonlar da aynı etyopatogeneze katkı sağlayarak DH kliniğinin oluşmasını sağlayabilir(62).

2.6.3.3. TSH bağlanma veya sinyal direnci

DH etyopatogenezinde primer hipotiroidi içindeki önemli etyopatogenezlerden biri de TSH'nın bağlanmasına ya da hücre içi ileti yollarına direnç gelişmesidir (63). Burada en sık gördüğümüz gen mutasyonları TSHR, GNAS1, MCT8 de olmakla birlikte DIO1, DIO2, DIO3 OATP1C1 genlerinde gözlenen mutasyonlar TSH sinyalizasyon mekanizması düzeyinde etki ederek DH kliniği oluşturabilir (56).

2.6.3.4. Santral hipotiroidi

DH etyopatogenezinde yer alan bozukluklardan birisi olan santral hipotiroidi de genellikle klinik santral hipopituitarizmin bir bileşeni şeklindedir. HEXS1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 genleri ailevi santral hipopituitarizm ile DH yapabilen genler olarak rapor edilmiştir.

Nadiren spesifik gen defektleri de DH'ye neden olabilir. Örnek olarak TRH ve TSHB gen mutasyonları izole santral hipotiroidiye sebep olabilir. (63)

2.7. Doğumsal Hipotiroidide Tedavi, İzlem ve Prognoz

Doğumsal hipotiroidi tanısı konulan olgularda tedavide temel amaç klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturmak, bu sayede normal büyümeyi ve nörolojik gelişimi sağlamaktır. Tedavide ilk seçenek oral LT4'tür. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen LT4 başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gündür (64). Tanı konur konmaz tedavinin başlanması gerekmektedir. Yaşamın ilk 15 günü içerisinde tedavinin başlanması hedeflenmekte olup tedavinin geç ve/veya düşük dozda başlanması kötü nörolojik prognoz ile ilişkili bulunmuştur (64). LT4'ün sabahları aç karnına tek doz olarak alınması önerilmektedir. Yiyecekler ile alındığında emilimi azalmaktadır. Demir, kalsiyum, soya proteini içeren formula mama LT4 emilimini bozmaktadır (65).

Doğumsal hipotiroidi tanılı hastaların izlemi aralıklı serum sT4 ve TSH düzeyleri ölçümü ile yapılmaktadır. Tedavide optimal tiroid hormon düzeyinin sağlanması prognoz açısından oldukça önemlidir. Düşük sT4 düzeyi gibi yüksek sT4 düzeyleri de prognozu kötü etkilemektedir (66). İzlemde serum TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta, serum sT4 düzeyinin ise yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutulması hedeflenmektedir (67).

Doğumsal hipotiroidi tedavisinde, Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisi sT4 ve TSH düzeylerini; tedavi başladıktan iki ve dört hafta sonra ölçmesi önerilmektedir. Sonrasında

idame takibinde ilk altı ay her bir ila iki ayda bir; altı ay ile üç yaş arasında her üç ila dört ayda bir; üç yaş sonrası büyüme tamamlanıncaya kadar her altı ila 12 ayda bir olacak şekilde önerilmektedir. Doz değişikliklerinden iki hafta sonra, tedaviye uyumda şüphe veya anormal sonuçlar varsa daha sık aralıklarla kontrolü önerilmektedir (64).

Doğumsal hipotiroidinin kalıcı olmasının beklendiği tiroid agenezisi, ektopik tiroid veya dishormonogez gibi durumlarda ömür boyu tiroid hormon replasmanı gerekmektedir. Geçici hipotiroidi düşünülen olgularda ise 3 yaş sonrası LT4 tedavisi bir ay süreyle kesilir. Bu süre sonunda tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde ise geçici hipotiroidi olarak kabul edilir, izleme devam edilerek büyüme ve gelişme takibi yapılır. Hipotiroidi düşündüren klinik bulgu varlığında testler tekrarlanır ve gerekirse tedavi tekrar başlanır ve etiyolojiye yönelik ileri tetkikler planlanır. Üç yaşını geçmiş hastalar değerlendirildiğinde 2 mcg/kg/gün'den daha az dozda LT4 kullanmakta olan hastaların geçici DH olma olasılığı yüksektir (68).

Uygun sürede ve dozda tedavi edilen DH olgularında nörolojik ve gelişimsel prognoz çok iyidir ve yaşamın ileri dönemlerinde IQ skorları normal bebekler ile benzer bulunmuştur (69). Ancak birkaç çalışmada erken teşhis ve hormon replasmanına rağmen IQ skorlarında hafif düşüklük ve nöromotordefisitler gösterilmiştir (70).

2.8. Doğumsal Hipotiroidi Tarama Programı

Doğumsal hipotiroidide doğumda hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması, tanının doğumdan sonra ilk birkaç hafta içinde konulduğu olgularda tedaviye erken başlanması ile komplikasyonların önlenmesi, tedavinin etkin ve ucuz olması tarama programının gerekliliğini gündeme getirmiş, tarama programı ilk olarak 1974 yılında Quebec, Kanada, Pittsburgh ve Pennsylvania'da başlamıştır (71). Ülkemizde ise daha önceden yerel taramalar yapılmış olmakla birlikte ilk kez 25 Aralık 2006'da Türkiye genelinde fenilketonüri taraması ile doğumsal hipotiroidi taraması uygulanmaya başlanmıştır (72–74).

Doğumsal hipotiroidi taraması, topuk bölgesinden alınan kan örneğinden TSH, sT4 veya her ikisinin ölçülmesi ile yapılmaktadır. İdeal tarama yöntemi TSH ile sT4 ölçümünün birlikte yapılmasıdır. İkili ölçüm ile primer hipotiroidi ve aynı zamanda santral hipotiroidi tanısı konulabilmekte, ayrıca tiroksin bağlayıcı globülin eksikliği de tespit edilmekte ve potansiyel olarak hipertiroidi de saptanabilmektedir. Ülkemizde ve çoğu Avrupa ülkesinde ekonomik nedenlerden dolayı sadece TSH ile tarama yapılmaktadır. TSH ile yapılan tarama, TSH yükselmesinin geciktiği başlıca durumlar olan santral hipotiroidi, tiroksin bağlayıcı globulin

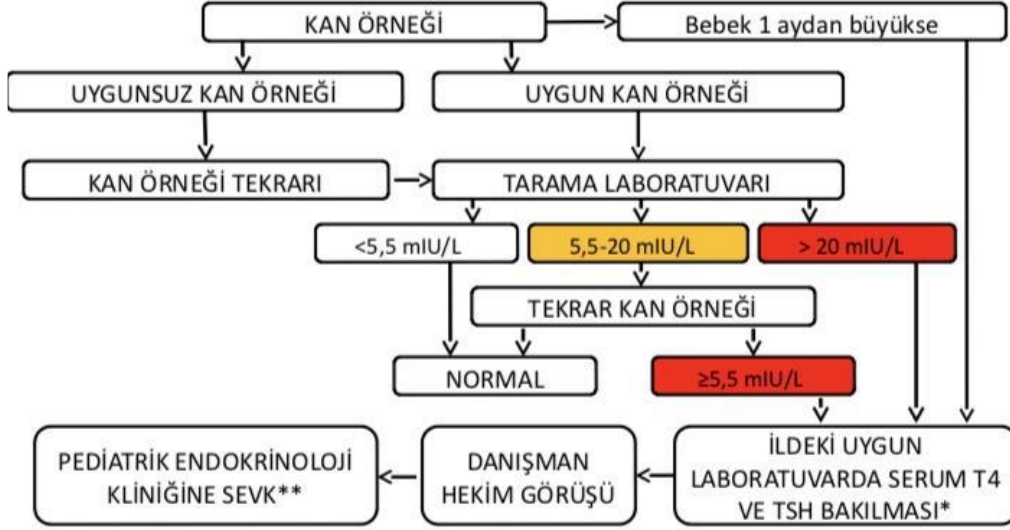
eksikliği ve hipotiroidizmi durumlarını değerlendirmede hatalı sonuç vermektedir (75,76). T4 ile taramada ise T4 değeri normal olup sonradan TSH yüksekliği gelişen vakalar atlanmaktadır.

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmekte olan Ulusal Neonatal Tarama Programı takvimine göre doğumdan sonraki 3. ve 5. günler arasında ilk topuk kanı örneği alınmaktadır. Ancak, mümkün olduğunca çok sayıda bebeğe ulaşabilmek için; sağlık kurumlarında doğan bebeklerin sağlık kurumunu terk ettiği son anda kan örneği alınması, yeterince beslenmeden kan örneği alınmışsa ailenin ilk hafta içinde en yakın sağlık merkezine başvurarak yeni kan örneği aldırması konusunda bilgilendirilmesi tarama programı kılavuzlarında önerilmektedir (75).

Kan alındıktan sonra kuruması için oda sıcaklığında (18-22°C) 2-3 saat bekletilmesi, bu esnada kan örneğinin doğrudan ısı ve ışık ile temasının engellenmesi önerilmektedir. Örnek kuruduktan sonra nem almayacak şekilde zarf içine konularak, bulunduğu ilin Halk Sağlığı Müdürlükleri, Toplum Sağlığı Merkezleri veya İlçe Sağlık Grup Başkanlıkları bünyesinde bulunan Neonatal Tarama Programı birimlerine gönderilmektedir. Bu merkezlerde toplanan topuk kanı örnekleri Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Kansere Başkan Yardımcılığı, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı'nın Ankara ve İstanbul Yenidoğan Tarama Laboratuvarları'na gönderilmektedir. Türkiye'nin doğu bölgelerinin tarama örnekleri Ankara, batı bölgelerinin tarama örnekleri ise İstanbul laboratuvarlarında çalışılmaktadır. Tarama örneğinde TSH değerinin yüksek saptandığı olgularda doğumsal hipotiroidi tanısı serumda T4 (ve/veya sT4) ve TSH ölçümü ile teyit edilir. Serumda T4'ün düşük, TSH'nın yüksek bulunması doğumsal hipotiroidi tanısını doğrular (76).

Taramanın başladığı ilk yıllarda TSH eşik değeri 20 mU/L olarak belirlenmiş olup, tanı alamayan olguların saptanması üzerine Ocak 2009'da TSH eşik değeri 15 mU/L'ye düşürülmüştür (77).

2016'da ise TSH eşik değeri 5,5 mU/L olarak güncellenmiştir. Guthrie kağıdına uygun olarak alınan kan örneğinden çalışılan TSH değeri 5,5 mU/L'nin altında ise bebek tarama testinden geçmiş olarak kabul edilir. 5,5 mU/L ile 20 mU/L arasındaki değerlerde Guthrie kağıdına kan örneği tekrar alınır. Tekrarlanan örnekte TSH değeri 5,5 mU/L'nin üzerinde saptanan veya ilk kan örneğinde 20 mU/L'nin üzerinde saptanan tüm olgular; topuk kanı alınırken doldurulan kayıt formundaki aile iletişim bilgileri kullanılarak, serum T4 ve TSH bakılmak üzere uygun merkezlere yönlendirilir (Şekil 5) (78).



Şekil 5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Doğumsal Hipotiroidi Akış Şeması

2.8.1. Ulusal Topuk Kanı Tarama Programında TSH Yüksekliği Saptanan Hastaların Yönetimi

Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu doğumsal hipotiroidi tarama, tedavi ve izlem rehberinde, topuk kanı TSH değeri 40 mU/L'nin üzerinde saptanan hastalara, aynı gün içinde venöz TSH ve sT4 ölçülemiyorsa vakit kaybedilmeden tedavi başlanması önerilmektedir. Topuk kanı TSH değeri 40 mU/L'nin altında saptanan hastalarda venöz TSH ve sT4 ölçülmesi, sT4 düzeyi yaşa göre düşük olan veya sT4 düzeyi normal olsa da TSH değeri 20 mU/L'nin üzerinde olan her hastaya tedavi başlanması önerilmektedir. Venöz TSH değerinin 6 mU/L ile 20 mU/L arasında olması durumunda ise öncelikle tiroid bezi görüntülemesinin yapılması, tiroid ultrasonografi ve/veya tiroid sintigrafide disgenezi saptanan hastalara tedavi başlanması, disgenezi saptanmayan hastaların tedavisiz izlenmesi, izlemde venöz TSH değerinin 20 mU/L'nin üzerinde saptanması halinde tedavi başlanması önerilmektedir. Üçüncü haftada TSH 6 mU/L ile 20 mU/L arasında ölçülen hastalara tedavi başlanabileceği veya 4-8 hafta bu hastaların tedavisiz izlenebileceği, TSH 10 mU/L üzerinde saptanması halinde tedavi başlanabileceği belirtilmektedir (79).

Gelecekte tarama programlarına eklenebilecek yeni tetkikler olarak, genomik inceleme çağına girdiğimiz şu dönemde, NGS, WES ve hatta WGS gibi incelemeler öngörülmektedir. Bu incelemeler sayesinde DH, primer immün yetmezlikler gibi birçok genetik mutasyonun tespit edildiği, farklı fenotipik bulgular gösterebilen ve sık gözlenen hastalıkların genetik

altyapıları doğumdan hemen sonra ve hatta prenatal dönemde saptanarak hastalık önlemleri alınabilir, çok erken müdahale edilebilir (80).

2.9. Maliyet-Etkinlik Analizi

Maliyet etkililik analizi (MEA), Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970'lerden beri sağlık ve tıp alanında karar vericiler tarafından kullanılabilen ancak henüz potansiyelini gerçekleştirmemiş olan bir ekonomik değerlendirme biçimidir. MEA'nın temel fikri, belirli bir sağlık teknolojisinin artan maliyetini ve artan etkinliğini bir veya daha fazla alternatifte göre karşılaştırmaktır. Karşılaştırma tipik olarak artımlı maliyet etkinlik oranı (ICER) kullanılarak yapılır; bu, referansa göre incelenen sağlık teknolojisinin artan maliyetinin ve artan etkinliğinin bir oranıdır. ICER daha sonra karar verici tarafından önceden belirlenmiş bir maliyet-etkinlik eşiği ile karşılaştırılabilir. ICER eşiğin altındaysa, çalışılan sağlık teknolojisi referansa göre uygun maliyetli kabul edilir(81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Retrospektif bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalında Şubat 2022 – Şubat 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

DEÜTF Çocuk Genetik bölümüne Ocak 2010 tarihinden Mart 2022 tarihine kadar başvuran, DEÜTF Çocuk Genetik bölümünde takipli olan doğumsal hipotiroidi tanısı almış yaklaşık 100 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların bilgilerine arşiv kayıtlarından örneklem seçilmeden evrenin tümüne ulaşılması hedeflendi.

Araştırmaya alınma kriterleri şunlardır;

- 1) Çocuk genetik polikliniğince 0-18 yaş arasında takip edilmiş ve Tiroid hastalıkları NGS paneli çalışılmış tüm olgular
- 2) Çocuk Endokrin Hastalıkları bölümünce aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi tanısı ile Çocuk Genetik bölümüne yönlendirilmiş hastalar
- 3) Çocuk Endokrin Hastalıkları bölümünce tedavisi kesilip izlemde yeniden hipotiroidi kliniği gelişmiş ve Çocuk Genetik bölümüne yönlendirilmiş hastalar

Araştırmaya alınmama kriterleri şunlardır;

- 1) 0-18 yaş arasında doğumsal hipotiroidi harici tanısı olan hastalar
- 2) Verilerine ulaşılamayan hastalar
- 3) Ailenin çalışmaya katılmayı reddetmesi

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma materyali bulunmamaktadır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

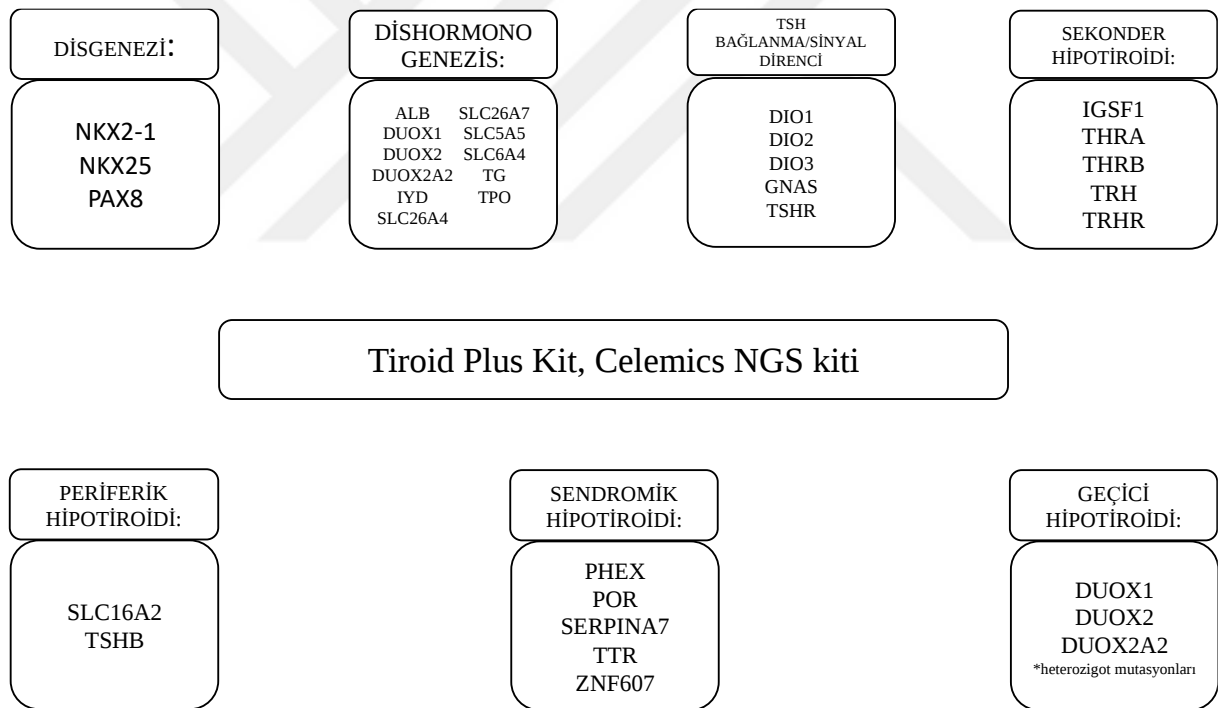
3.5.1. Bağımsız değişkenler

- Yaş
- Cinsiyet
- Tanı
- Aldığı tedavi
- Maliyet

3.5.2. Bağımlı değişkenler

- Genetik anomali*

* Genetik inceleme için Tiroid Plus Kit, Celemics NGS kiti kullanılmıştır. Kit kapsamında incelenen genler şekil x de şematize edilmiştir. Genlerinin kodlayıcı bölgelerinin (intronik, 5' ve 3' UTR hariç) %91'ünden fazlası, en az 50X okuma derinliği ile incelenmiştir.



Şekil 6. Hastanemizde mevcut olan NGS kitinin gen içeriği

3.6. Veri Toplama Araçları

Veri kayıt formu örneği EK 1'de gösterilmektedir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırma plan ve takvimi Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Araştırma plan ve takvimi

	Şubat 2022	Mart 2022	Nisan 2022	Mayıs 2022 – Aralık 2022	Ocak 2023	Şubat 2023
Kaynak Tarama	×	×	×	×	×	×
Planlama	×	×	×			
İzinler-Onay	×	×	×			
Veri Toplama				×		
İstatistiksel Analiz					×	×
Yazım					×	×

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics (Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kruskal- Wallis/Shapiro-Wilk testleri ve histogram ve olasılık grafiklerinin incelenmesiyle belirlendi. Veriler normal dağılım göstermedikleri için sürekli değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak, sayısal değişkenler sayı ve yüzde kullanılarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Üç grup arasında sonuç ölçümleri farklılıkların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis sıralamalı tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak belirlendi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamız geriye yönelik dosya tarama üzerine olup verilerde eksiklikler mevcut olabilir. NGS kitimiz DH etyopatogenezinde saptanmış olan 33 geni kapsamakta olup, bu etyopatogeneze altında tanımlı daha fazla gen mevcuttur. Ayrıca hipotiroidi kliniğinden sorumlu genlerin tümünün bilinmediği de akılda tutulmalıdır. Hasta havuzumuzun dar olması sebebi ile istatistiksel incelemelerin güç analizleri görece düşük saptanabilir.

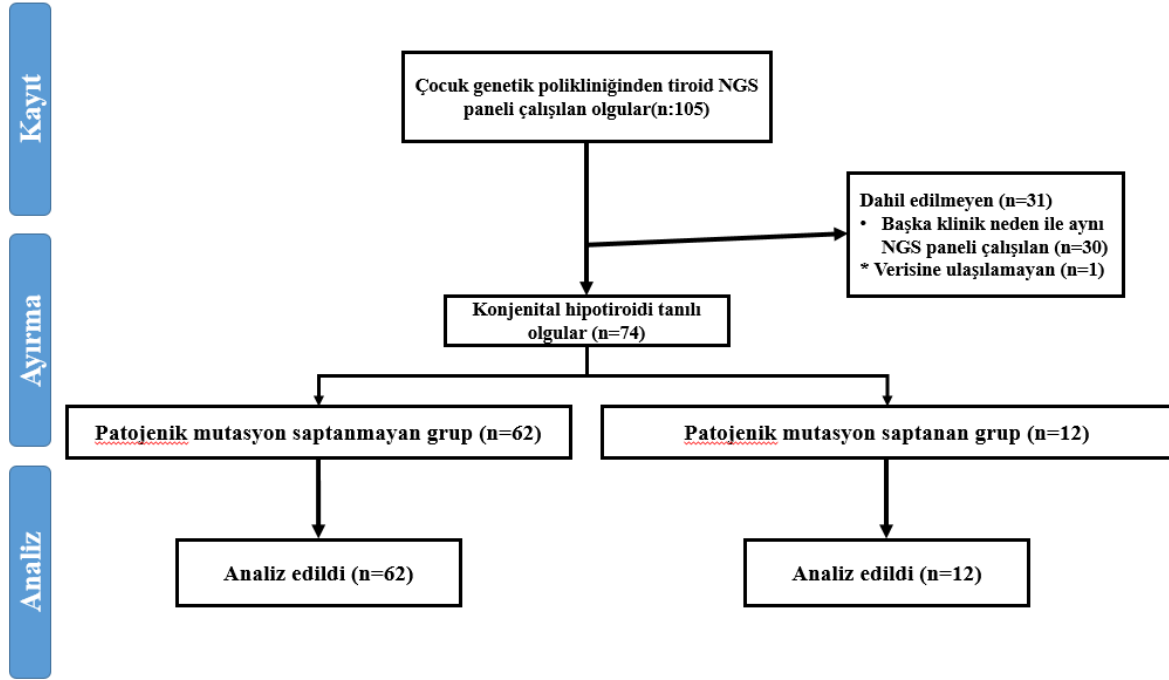
3.10. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversite Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23/02/2022 tarihi ve 2022/07-14 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 3). Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu (2013) prensipleri doğrultusunda yürütülmüştür. Olgulardan alınan onam örneği Ek 2’de bulunmaktadır.



4. BULGULAR

Çalışma için DEÜTF Çocuk Genetik bölümüne NGS Tiroid Hastalıkları kiti analiz edilmesi için başvuran 105 çocuğun dosyası incelendi. Bunlardan 31'i dahil edilme ve dışlama kriterlerine uymadığı için çalışma dışı kaldı. Hastaların dışlanma sebepleri; 21'i hipoparatiroidi kliniği ile takipli olup phex mutasyon analizi incelenmesi amacıyla çalışmamızdaki genetik panel çalışılmış, 4 hastada doğumsal hipotiroidi kliniği olmayıp, başka klinik bulgular nedeni ile şüpheli THRA mutasyonu düşünülen hastalara genetik paneli çalışılmış, 3 hasta doğumsal hipotiroidi kliniği olmamakla birlikte, psikomotor gelişme geriliği bulguları olması nedeni ile başka polikliniklerden genetik polikliniğine yönlendirilmiş olup, genetik bölümünce tiroid hastalıkları genetik paneli çalışılmasına karar verilmiş, 1 hasta hipotiroidi kliniği olmamakla birlikte aile taraması amacı ile tetkik edilmiş ve pozitif saptanmış, 1 hastada ise Graves hastalığı zemininde papiller tiroid kanseri saptanmış olup, hastada TSHR aktive edici mutasyon analizi bakılması amacı ile tiroid hastalıkları genetik paneli çalışılmıştı. Bir hasta ise genetik sonuçlarına ulaşamaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 74 olgu çalışmaya katıldı. Genetik analiz sonuçlarına göre patojenik ve patojenik saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Çalışma akış diyagramı Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 7. Çalışma akış diyagramı

4.1. Demografik Bilgiler

Çalışmaya toplam 74 olgu katıldı. Bu olguların çocuk genetik polikliniği başvuru yaş ortalaması 5 (3-9,5) yaşı. Ortalama çocuk genetik polikliniği başvuru sayıları 5 (4-5) idi. Olguların %58.3'ü erkekti. Olguların doğum zamanı değerlendirildiğinde prematür doğum oranı %28.3 olarak saptandı. Olguların doğum kilosu incelendiğinde ortalama kilo 3107,5 gr (1706,8-3741,5) olarak saptandı. Olguların genetik sonuçları değerlendirildiğinde 12 patojenik mutasyon ve 62 patojenik mutasyon saptanmayan sonuç saptandı. 62 olgunun 41'inde patojenik önemi belirsiz varyant (VUS) saptanmıştı. Tüm veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Gruplar arasında çocuk genetik polikliniğine başvuru yaşı, cinsiyet, boy, kilo, vücut kütle indeksi (VKİ), doğum şekli ve doğum kilosu bakımından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

	Patojenik (n=12)	Patojenik saptanmayan (n=62)	P değeri	Tüm Hastalar (n=74)
Çocuk Genetik Polikliniği başvuru yaşı (yıl)	7,5 (1-14)	5,6 (0-17)	0,155	5,0 (0-17)
Cinsiyet				
Erkek	7 (58,3)	36 (58)	0,581	43 (58,1)
Kız	5 (41,7)	26 (42)		31 (41,9)
Boy SDS	-0,08 (-2,35 -2,07)	0,06 (-1,93 - 2,12)	0,245	0,04 (-2,3- 2,12)
Kilo SDS	0,10 (-2,06- 2,2)	0,04 (-1,85 - 2,35)	0,814	0,05 (-2,06-2,35)
VKİ SDS	0,26 (- 2,17 - 2,10)	-0,37 (-2,29 - 2,35)	0,135	0,01 (-2,29-2,35)
Doğum şekli			0,75	(n=50)*
NSV	3 (30)	10 (25)		13 (26)
C/S	7 (70)	30 (75)		37 (74)
Doğum zamanı			0,046	(n=53)*
Term	10 (100)	28 (65)		38 (71,7)
Preterm	0 (0)	15 (35)		15 (28,3)
Doğum kilosu	3037,4 (2500-3600)	2941 (1200-4000)	0,658	
Çocuk Genetik Polikliniği başvuru sayısı	5,7 (3-9)	4,5 (2-7)	0,14	4,57 (2-9)
VKİ: Vücut Kütle İndeksi, NSV: Normal Spontan Vajinal, C/S: Sezaryen, Per:persentil, SDS:StandardDeviationScore				
* Verisine ulaşılabilen toplam olgu sayısı				

4.2. Grupların Maliyet/Etkinlik Karşılaştırılması

Olguların çocuk genetik polikliniğine başvuru maliyeti hesaplanırken, sadece genetik poliklinik içinde yapılan ve sadece doğumsal hipotiroidi kliniği ile ilgili araştırma yapılırken harcanan maliyet esas alınarak hesaplanmıştır. Genetik mutasyon analizi sonuçlandıktan sonra (varsa) yapılan araştırmalar hesaplamaaya dahil edilmemiştir. Bu maliyet hesaplanırken ülkemizdeki dalgalı kur ve değişken enflasyon nedeni ile istatistiksel stabilitenin sağlanabilmesi için poliklinik maliyetleri türk lirası (TL), dolar ve Euro cinsinden hesaplandı. Bir başka kıyas yöntemi olarak ise poliklinik maliyeti döneminin hemogram tetkik maliyetine kıyaslanarak sunuldu.

Olguların çocuk genetik polikliniği başvuru maliyetleri değerlendirildiğinde ortalama başvuru maliyeti 5211 TL, 801dolar, 757euro, 1688 birim hemogloblin tetkiki ve moleküler test harici tetkikler ise 218,5 TL olarak saptandı. Gruplar birbiri ile kıyaslandığı zaman anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çocuk genetik poliklinik başvuru maliyetlerinin incelemesi

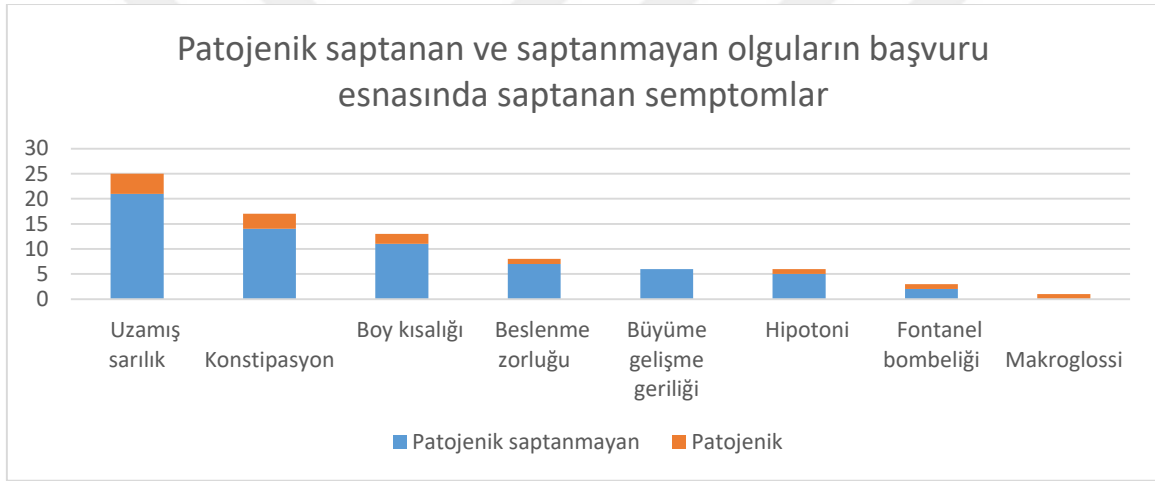
	Patojenik (n=12)	Patojenik saptanmayan (n=62)	P değeri	Tüm Hastalar (n=74)
Çocuk genetik polikliniği maliyet(₺)	5700 (2511-8892)	5116 (2500-7650)	0,113	5211 (2500-8892)
Çocuk genetik polikliniği maliyet(\$)	850 (519-1568)	791 (517-1117)	0,628	801 (517-1568)
Çocuk genetik polikliniği maliyet(€)	819 (442-1402)	746 (440-999)	0,326	757 (440-1402)
Çocuk genetik polikliniği maliyet (Hgb)	1841 (837-3120)	1658 (833-2223)	0,223	1688 (833-3120)
Çocuk genetik polikliniği maliyet (₺) (moleküler test maliyeti hariç)	242,50 (165-982)	210 (165,25-982)	0,249	218,5 (165,25-325)
Hgb: Hemoglobin				

4.3. Olguların Hipotiroidi Kliniklerinin Değerlendirilmesi

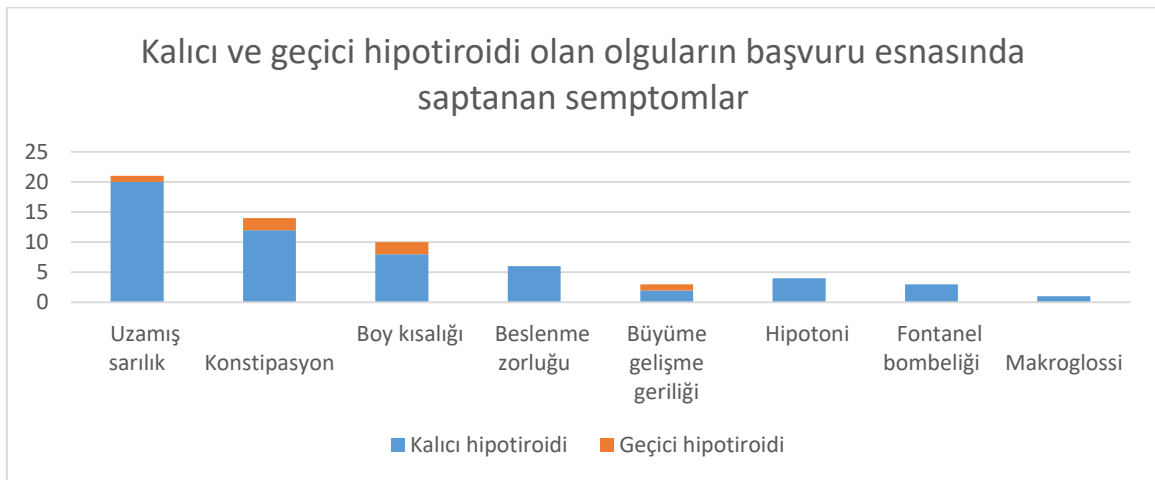
Olguların klinik bulguları değerlendirildiğinde, hipotiroidi tanı yaşı 8,8 aydı.

Olguların %76,1'i Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP) ile tanı almıştı. Patolojik olgulara bakıldığında ise %58,3'ü NTP ile, patolojik mutasyon saptanmayanlara baktığımızda ise %79,7'si NTP ile tanı almıştı.

Olguların tamamı primer hipotiroidi hastası idi. Santral hipotiroidi tanılı olgu bulunmamaktaydı. Bu olgulardan patojenik mutasyon saptanan, disgenezisi olan ve 3 yaş sonrasında da aşikar hipotiroidisi devam etmekte olanlar kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirildi. Olguların başvuru esnasında hipotiroidi ilişkili klinik semptomları değerlendirildiğinde en sık saptanan semptomlar sırasıyla uzamış sarılık (%35,2), konstipasyon (%23,9) ve boy kısalığı (%17,5) idi. Bir vakada ise makroglossi mevcuttu. Gruplara göre tüm saptanmış klinik bulgular Şekil 8 ve 9'da gösterilmiştir. Hiçbir olguda miksödem koması nedeni ile hastaneye başvuru gözlenmemişti. Tüm klinik bilgiler Tablo 7'de sunulmuştur.



Şekil 8. Patojenik saptanan ve saptanmayan olguların başvuru esnasında saptanmış klinik semptomları



Şekil 9. Kalıcı ve geçici hipotiroidi olgularının başvuru esnasında saptanmış klinik semptomları

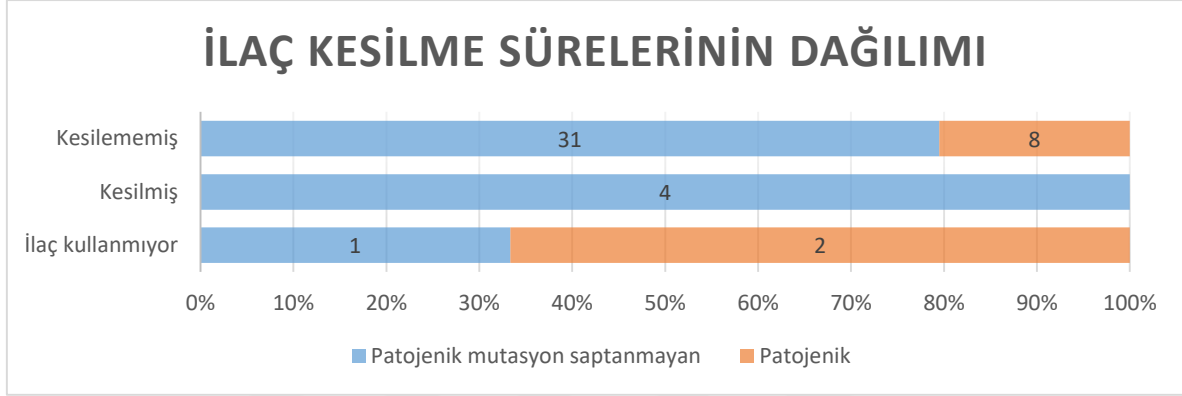
Tablo 7. Hastaların hipotiroidi kliniklerinin değerlendirilmesi

	Patojenik (n=12)	Patojenik saptanmayan (n=62)	P değeri	Tüm Hastalar (n=74)
Hipotiroidi tanı yaşı (ay)(*)	5,75 (1, 1-90)	23,8 (1, 1-135)	0,095	8,8 (1, 1-135)
Hipotiroid tanı şekli, n (%)			0,117	(n=71)**
Tarama	7 (58,3)	47 (79,7)		54 (76,1)
Raslantısal	5 (41,7)	12 (20,3)		17 (23,9)
Hipotiroidi tipi, n (%)			0,26	(n=63)**
Kalıcı	12 (100)	45 (88,2)		57 (90,5)
Geçici	0 (0)	6 (11,8)		6 (9,5)
Hipotiroidi tanı semptomları, n (%)***				
Uzamış sarılık	4 (33,3)	21 (35,6)	0,882	25 (35,2)
Konstipasyon	3 (25)	14 (23,7)	0,926	17 (23,9)
Boy kısalığı	2 (16,6)	11 (18,6)	0,873	13 (17,5)
Beslenme zorluğu	1 (8,3)	7 (11,9)	0,726	8 (11,3)
BGG	0 (0)	6 (10,2)	0,252	6 (8,5)
Hipotoni	1 (8,3)	5 (8,5)	0,674	6 (8,5)
Fontanel bombeliği	1 (8,3)	2 (3,4)	0,441	3 (4,2)
Makroglossi	1 (8,3)	0 (0)	0,027	1 (1,4)
Umblikalherni	0 (0)	0 (0)		0 (0)
Miksödem koması	0 (0)	0 (0)		0 (0)
Hipotiroidi dışı hastalık, n (%)	4 (33,3)	15 (25)	0,553	19 (26,4)
Hastanede yatış geçmişi, n (%)	6 (50)	21 (35)	0,331	27 (37,5)
Düzenli ilaç kullanımı varlığı, n (%)****	2(16,7)	9 (15,3)	0,903	11 (14,8)
BGG: Büyüme gelişme geriliği				
* (medyan, min-max)				
** Verisine ulaşılabilen hasta sayısı				
** Hastaların hipotiroidi tedavisi öncesindeki klinik bulguları				
*** Hipotiroidi nedeni ile kullanılan tedaviler haricinde.				

Olguların klinik ile ilişkili bulguları karşılaştırıldığında tanı yaşı, tanı şekli, ilaç dozu, hipotiroidi tipi, semptom ve hastaneye yatış geçmişi bakımından patojenik ve patojenik olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

Olguların 17'si NTP normal saptanmıştır. Bu olguların 4'ü rutin çocuk muayenesi sırasında yapılan tetkiklerde tiroid fonksiyon testleri patolojik çıkması sonucu tanı almıştır. Bu olgulardan birinin genetik incelemesinde patojenik mutasyon tespit edilmiştir.

Hipotiroidi tedavisinin izleminin değerlendirilmesi amacı ile olguların 3 yaş sonrası tedavi devamlılığı ile ilgili elde edilen veriler Şekil 10'da grafikleştirilmiştir. Tabloya 3 yaş altında kalan ve ilaç tedavi bilgisi ile ilgili dosya bilgisi eksik olan hastalar eklenmemiştir.



Şekil 10. Üç yaş üstünde olan olguların ilaç kesilme durumunun dağılımı

Dosya takiplerinde eksik veriler bulunmakla birlikte, mevcut veriler değerlendirildiğinde patojenik grupta yer alan ve bilgisine ulaşılan hiçbir olgunun başlanmış ilaç tedavisinin kesilemediği gözlemlendi. Patojenik değişim saptanmayan 4 olgunun ilaç tedavisinin kesilme kararı verildiği gözlemlendi. Patojenik gruptaki 2 ve patojenik mutasyon saptanmayan gruptaki 1 olgunun hiç ilaç kullanmadığı saptandı.

4.4. Olguların NTP ile İlişkili Verilerinin Karşılaştırılması

Olguların NTP ile ilişkili verileri değerlendirildiğinde NTP pozitifliği ile genetik mutasyonun korelasyonu saptanmamıştır. NTP incelemesi patolojik saptanan ve saptanmayan vakaların detayları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. NTP sonucuna göre olguların bulgularının değerlendirilmesi

	NTP Pozitif (n=54)	NTP Normal(n=17)
Uzamış sarılık	20	5
Patojenik mutasyon +	2	2
Patojenik mutasyon -	18	3
Hipotoni	2	3
Patojenik mutasyon +	-	1
Patojenik mutasyon -	2	2
Konstipasyon	7	10
Patojenik mutasyon +	-	3
Patojenik mutasyon -	7	7
Fontanel bombeliği	2	-
Patojenik mutasyon +	1	-
Patojenik mutasyon -	1	-
Büyüme gelişme geriliği	5	1
Patojenik mutasyon +	-	-
Patojenik mutasyon -	5	1
Boy kısalığı	9	3
Patojenik mutasyon +	1	1
Patojenik mutasyon -	8	2

4.5. Olguların Genetik Bilgilerinin Karşılaştırılması

Olguların çocuk endokrin polikliniğinde yapılan izlemlerinde DH etyopatogenezi tanımlanırken yapılan ultrasonografi (USG) ve/veya sintigrafi sonucunda tiroid dokusunun ektopik, displazik veya agenezik izlendiği durumlara tiroid disgenezisi, TSH yüksekliği ve aşikar hipotiroidi ile takipli olup 36.ayındaki takiplerinde ilacı kesilemeyen olgulara dishormonogenezis, klinik aşikar hipotiroidi olsun ya da olmasın TSH değeri ile birlikte sT4 yüksekliği de eşlik eden olgulara tiroid hormon reseptör direnci, TSH yüksekliği ve/veya aşikar hipotiroidi kliniğine eşlik eden sendromik bulgusu olan olgular sendromik hipotiroidi olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre değerlendirildiğinde sırasıyla TSH reseptör direnci, dishormonogenezis, disgenezi ve sendromik hipotiroidi idi. Olguların dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir. TSH reseptör direnci ve dishormonogenezis ön tanısı ile gönderilen olguların genetik sonuçlarının patolojik saptanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştı ($p<0,05$). Haricinde gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

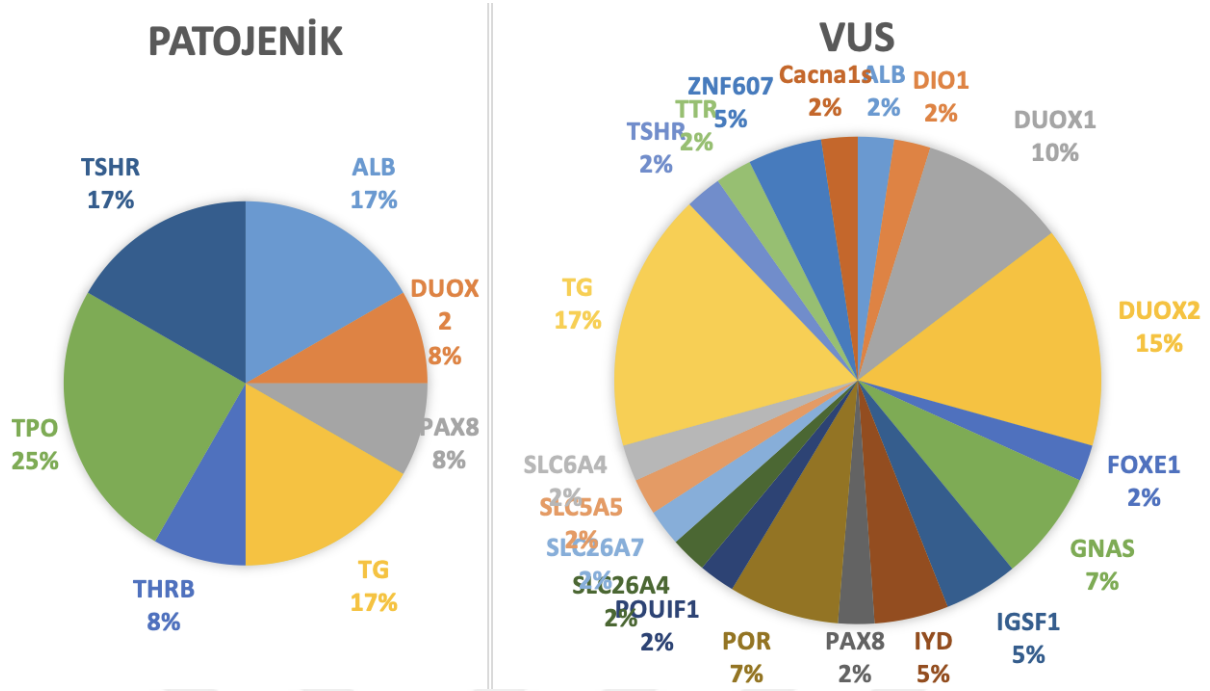
Tablo 9.Hipotiroidi etyopatogenezin e göre olguların sınıflandırılması

	Patojenik (n>12)*	Patojenik saptanmayan (n>62)*	P değeri	Tüm Hastalar (n>74)*
Genetik analiz öncesi ön tanı, n (%)				
TSH reseptör direnci	2 (16,7)	33 (53,2)	0,021	35 (47,3)
Dishormonogenez	9 (75)	17 (27,4)	0,002	26 (35,1)
Disgenezi	1 (8,3)	12 (19,4)	0,362	13 (17,6)
Sendromik	1 (8,3)	4 (6,5)	0,813	5 (6,8)
*Birden fazla ön tanıya sahip hastalar mevcuttur.				

Dishormonogenez ön tanısı ile çocuk genetik polikliniğine gönderilen olgular değerlendirildiğinde; bu olguların 19'u NTP ile tanı almıştı. Dishormonogenezis ön tanısı ile polikliniğimize yönlendirilmiş olan olguların 10'unda tanıda patolojik fizik muayene bulgusu saptanmamıştı.

Genetik tetkik sonuçları incelendiğinde patojenik genetik varyasyonlarının sebep olduğu hipotiroidi etyopatogenezin e bakıldığında dishormonogenezis her iki grup için de en çok görülen patojen sınıf olarak saptandı. Gen adı dağılımına bakıldığında TPO (%25), TSHR (%17), ALB (%17) ve TG (%17) en çok görülen genler oldu.

Genetik sonuçlar içinde patojenitesi belli olmayan varyantlar (VUS) da saptanmış olup bu kategoride varyasyonun saptandığı genlerin etyopatogenezin e göre değerlendirildiğinde dishormonogenezis en çok görülen gen tipi olarak saptandı. Detaylı bilgiler Şekil 11'de gösterilmektedir. Genlerin dağılımına bakıldığında VUS grubunda TG (%17,1), DUOX2 (%14,6) ve DUOX1 (%9,8) en çok saptanan ilk üç gen idi. Gruplara göre gen adı dağılımları Şekil 11'de gösterilmektedir.



Şekil 11. Genetik analiz sonucu saptanan patojen mutasyonların ve patojenitesi belirsiz varyasyonların dağılımı

Genetik analiz sonucunda patojenik mutasyon saptanan olguların detaylı genetik sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur. Olguların genetik kalıtım paterni bakıldığında bir olgu homozigot, 11 olgu heterozigot kalıtılmıştı. En sık görülen DH alt tipi 8 ile dishormonogenezis iken, 2 ile tiroid hormon reseptör direnci ve birer tane olmak üzere periferik hipotiroidi ve tiroid disgenezisi idi.

Tablo 10. Patojenik mutasyon tespit edilen olguların genetik analiz sonuçları

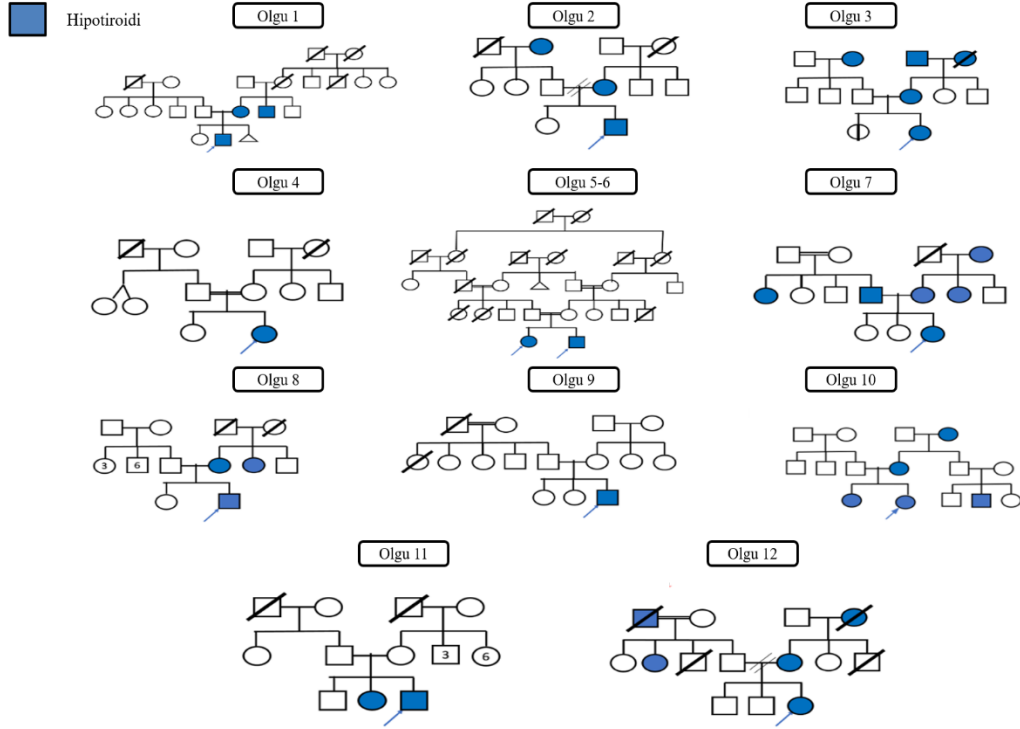
Olgu rapor no	GEN	VARYANT	KALITIM	SINIFLAMA
1	THRB	c.1025C>A (chr3:24169154, T342N)	HETEROZİGOT	PERİFERİK HİPOTİROİDİ
2	ALB	c.725G>A (chr4:74277724)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
3	TG	c.6379C>T (chr8:134024262) (p.Arg2127Ter, rs375424292)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
4	TPO	c.2414_2415insC (chr2:1507747, rs775551134)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
5	TPO	c.1943G>C (chr2:1497748, p.Arg648Pro)	HOMOZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
6	TPO	c.1943G>C (chr2:1497748, p.Arg648Pro)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
7	TSHR	c.404_405delAC	HETEROZİGOT	HORMON RESP DİRENCİ
8	ALB	c.725G>A (chr4:74277724)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
9	DUOX2	c.2895_2898del (chr15:45393425) (p.Phe966SerfsTer29, rs530719719)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
10	TSHR	C692+1_692+4delGTGA rs771577188	HETEROZİGOT	HORMON RESP DİRENCİ
11	TG	c.1888C>T (chr8:133899505, p.Gln630Ter)	HETEROZİGOT	DİSHORMONOGENESİ
12	PAX8	c.135G>T (chr2:114004387)	HETEROZİGOT	TİROİD DİSGENEZİSİ

Bu olguların demografik ve klinik bilgileri Tablo 11’de detaylandırılmıştır. Ayrıca olguların pedigrileri Şekil 12’de gösterilmektedir.

Tablo 11. Patojenik mutasyon tespit edilen olguların demografik ve klinik bilgileri

Olgu No	Başvuru Yaşı	Tanı Yaşı	Tanıda Semptom Varlığı	Ailede Hipotiroidi olanlar	Akrabalık	NTP Sonucu	Fizik Muayenesi	Ailede genetik sonuç
1	22 aylık	1 ay	Uzamış sarılık, büyüme gelişme geriliği	Anne	Yok	Patolojik	VA:-1,04 SDS Boy: -0,58 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir.
2	11 yaş 5 ay	135 ay	Konstipasyon	Anne	Yok	Normal	VA: 1,40 SDS Boy:0,46 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir. Taramada annede de aynı mutasyon saptanmış.
3	3 yaş	1 ay	Yok	Annesi ile babasında ve babanın annesinde	Yok	Patolojik	VA:0,50 SDS Boy:0,34 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir. Olgunun annesi ve kız kardeşinde de aynı genetik mutasyon saptanmış.
4	13 yaş	4 ay	Hipotoni, Makroglossi	Yok	Var	Normal	VA: -0,47 SDS Boy: -0,75 SDS Tiroid hyoid altında palpable	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir.
5	11 yaş	1 ay	Yok	Kardeşte (Olgu 6)	Var	Patolojik	VA:1,80 SDS Boy: 1,5 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir
6	16 yaş	1 ay	Yok	Kardeşte (Olgu 5)	Var	Patolojik	VA:2,01 SDS Boy:1,33 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir.
7	9 yaş	1 ay	Yok	Babada, halada ve teyzede	Yok	Patolojik	VA:-0,10 SDS Boy:1,02 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir. Tarama sonucunda aynı mutasyon babasında saptanmıştır.
8	7 yaş	88 ay	Yok	Annede ve teyzede	Yok	Normal	VA: 1,50 SDS Boy: 2,5 SDS	Aile bilgilendirilmiş ve tarama için yönlendirilmiştir

9	5 yaşı	4 ay	Uzamişı sarılık	Yok	Yok	Patolojik	VA: -1,75 SDS Boy: -1,97 SDS	Aile bilgilendirilmişı ve tarama için ynlendirilmişıtir.
10	6 yaşı	48 ay	Yok	Annesi ve kardeşinde	Yok	Normal	VA:0,38 SDS Boy: 0,54 SDS	Aile bilgilendirilmişı ve tarama için ynlendirilmişıtir.
11	1 yaşı 11 ay	1 ay	Uzamişı sarılık ve beslenme güçlüğü	Kardeşte doğumsal	Yok	Patolojik	VA: -1,21 SDS Boy: -0,24 SDS Frontal bossing üçgen yüz	Aile bilgilendirilmişı ve tarama için ynlendirilmişıtir.
12	9 yaşı	1 ay	Yok	Annede, annenin annesinde ve olgunun halasında	Yok	Patolojik	VA:-0,21 SDS Boy:-0,89 SDS	Aile bilgilendirilmişı ve tarama için ynlendirilmişıtir.



Şekil 12. Olguların pedigrileri

4.6. Olguların Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Olguların başvuru TSH değeri ortalama 8,6mIU/ml olarak saptanmıştır. Bu veriler Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne başvuran olguların periferik kandan saptanmış ilk laboratuvar bulguları olup, olguların NTP sırasında saptanan TSH değerlerine ulaşamamıştır. Olguların %64,9'unun başvuru TSH değeri referans değerinin üstünde saptanmıştır. Hastaların başvuru sT4 düzeyi ortalama 1,1ng/dl olarak saptanmıştı. 12 hastanın başvuru sT4 değeri referans değerin altırında, 4 hastanın başvuru sT4 değeri referans değerin üstünde idi. Tiroglobulin hastaların %17,6 sında çalışılmış olup sadece %2,7 sinde patojenik saptanmıştı. Olguların başvuru anında %83,7 sine USG görüntülemesi yapılmıştı. Bu hastaların USG'de tiroid volümleri ölçülerek belirlenen tiroid volüm SDS hesaplaması yapıldığında ortalama 0,2 SDS olduğu gözlemlendi. Tiroid sintigrafisi ise yalnızca 10 olguya uygulanmıştı. Bu olguların sadece 2'si tiroid agenezisi ile takipliydi. Dishormonogenezis ile takipli olup sintigrafi yapılan hasta sayısı ise 5'idi.

Olguların 3 yaşındaki takipleri sorgulandığında ortalama TSH değeri 2,8 mIU/ml saptandı, ilaç kullanımları sorgulandığında ortalama ilaç dozu 2,29 mcg/kg/gün olarak saptandı. TSH değeri 3 yaşında yüksek saptanan hastaların 3 yaşında kullanmakta olduğu ilaç dozu diğer

hastalara göre daha yüksek olarak saptandı (p:0,029). Bu parametreler hastaların genetik analiz sonuçlarına göre kıyaslandığında ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Olguların 3 yaşında kullandıkları LT4 tedavisinin ortalama dozu ile patojenik mutasyon saptanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Aynı şekilde 3 yaş LT4 tedavi dozu ile hipotiroidinin geçicilik kalıcılık parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Olguların izlem sürecinde uygulanan laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Detaylı bilgiler Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Olguların laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının gösterilmesi

	Patojenik (n=12)	Patojenik olmayan (n=62)	P değeri	Tüm Katılımcılar (n=74)
Başvuru TSH (mIU/ml)	15,3 (2,85-100)	20,87 (0,64-100)	0,446	8,6 (0,64-100)
Başvuru TSH-sınıflaması, n (%)			0,242	
Normal	6 (50)	20 (32,2)		26 (35,1)
Yüksek	6 (50)	42 (67,8)		48 (64,9)
Başvuru sT4 (ng/dl)	1,4 (0,4-3,38)	1,1 (0,19-2,7)	0,157	1,2 (0,19-3,38)
Başvuru sT4, n (%)			0,609	
Normal	9 (75)	49 (79)		58 (78,4)
Düşük	1 (8,3)	11 (17,7)		12 (16,2)
Yüksek	2 (16,7)	2 (3,3)		4 (5,4)
TG, n (%)			-	
Yok	12 (100)	49 (79)		61 (82,4)
Normal	0 (0)	11 (17,7)		11 (14,9)
Yüksek	0 (0)	2 (3,3)		2 (2,7)
Tiroid antikor, n (%)			0,660	
Yok	6 (50)	31 (50)		37 (50)
Normal	6 (50)	30 (48,3)		36 (48,6)
Yüksek	0 (0)	1 (1,7)		1 (1,4)
Başvuru tiroid USG SDS	1,03 (-0,85-6,6)	0,018 (-2,12-7,86)	0,195	0,20 (-2,12-7,86)
Tiroid sintigrafisi, n (%)	0 (0)	10 (16,1)	0,137	10 (13,5)
Üç yaş TSH (mIU/ml)	3,8 (0,27-9,85)	4,7 (0,87-30)	0,651	4,4 (0,27-30)
Üç yaş TSH-sınıflaması, n (%)			0,617	(n=51)
Normal	6 (85,7)	34 (77,3)		40 (78,4)
Yüksek	1 (14,3)	10 (22,7)		11 (21,6)
Üç yaş LT4 dozu(mcg/kg/g)	1.72 (1.35, 2.27)	2,36 (1, 4.38)	0,245	2.29 (1-4.38)
TG: Tiroglobulin, USG: Ultrason				

4.7. Olguların Soy Geçmişlerinin Karşılaştırılması

Olguların anne-baba arasında akrabalık durumu incelendiğinde hastaların yedisinin (%10,9) akraba olduğu gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların aile öyküleri incelendiğinde ise annede hipotiroidi ve gestasyonel hipotiroidi varlığının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,05$).

Olguların soy geçmişleri ile ilgili detaylı veriler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Olguların soygeçmişlerinin istatistiki verileri

	Patojenik (n=12)	Patojenik olmayan (n=62)	P değeri	Tüm Katılımcılar (n=74)
Akrabalık varlığı, n (%)	3 (27,3)	4 (7,5)	0,111	7 (10,9)
Gestasyonel hipotiroidi varlığı, n (%)	4 (36,4)	4 (7,3)	0,029	8 (12,1)
Annede hipotiroidi varlığı, n (%)	6 (54,5)	10 (18,5)	0,009	16 (24,6)
Annede kronik hastalık varlığı, n (%)	0 (0)	2 (3,7)	0,502	2 (3,1)
Babada hipotiroidi varlığı, n (%)	1 (8,3)	4 (7,4)	0,756	5 (6,7)
Babada kronik hastalık varlığı, n (%)	1 (9,1)	3 (5,6)	0,717	4 (6,2)
Kardeş hipotiroidi varlığı, n (%)	4 (36,4)	8 (14,5)	0,127	12 (18,2)

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonu, metabolizmayı düzenlemenin yanı sıra normal büyüme ve gelişme için gerekli olan metabolik süreçleri düzenler. Tiroid hormonu durumunun vücut ağırlığı ve enerji harcaması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Hipertiroidizm, aşırı tiroid hormonu, artan dinlenme enerji harcaması, kilo kaybı, düşük kolesterol seviyeleri, artan lipoliz ve glukoneogenez ile karakterize edilen hipermetabolik bir durumu ifade eder. Tersine, hipotiroidizm, azalmış tiroid hormon seviyeleri, azalan istirahat enerji harcaması, kilo alımı, artan kolesterol seviyeleri, azalan lipoliz ve azalmış glukoneogenez ile karakterize edilen hipometabolizma ile ilişkilidir. Tiroid hormonu hem lipogenezi hem de lipolizi uyarır, ancak tiroid hormon seviyeleri yükseldiğinde net etki yağ kaybıdır. Tiroid hormonu, enerji depolanmasını ve harcanmasını düzenleyerek enerji dengesini kontrol eden temel metabolik yolları etkiler (82).

DH, doğumda mevcut olan tiroid hormon eksikliği olarak tanımlanır. Tedavide gecikme geri dönüşü olmayan nörolojik defisitlere yol açabileceğinden DH tanısının hemen konulması oldukça önemlidir. Yenidoğan tarama programından önce DH, zihinsel engelliliğin en yaygın önlenebilir nedenlerinden biriydi. Yenidoğan tarama programları, DH'nin daha erken teşhis ve tedavisine yol açarak nörogelişimsel sonuçların iyileşmesine neden olmuştur(83).

DH tanısı almış hastaların genetik mutasyonunun tespiti önemli bir husus olmakla birlikte, genetik çalışmaların maliyeti devletlerin sağlık harcamaları içinde ne kadar paya sahip olmaları gerektiği bir soru işaretidir. Maliyet analizi çalışmaları ülkelerin sağlık politikalarını belirlemede önemli bir yardımcı faktördür. Bu bağlamda konu edilen çalışmalar sağlık harcamalarının planlanmasında yol göstericidir. Biz de çalışmamızda literatüre bu konuda katkı yapmayı amaçladık.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Genetik Polikliniği'ne, Çocuk Endokrin Polikliniği'nden DH tanısı ile takip edilirken yönlendirilen hastalarda genetik mutasyon sıklığı, mutasyonun çeşidi, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile bu süreçteki maliyetin değerlendirilmesi ve patojen mutasyon saptanan olgulara harcanan maliyetin göreceli olarak etkinliğini inceledik.

DH ile ilgili yapılan birçok çalışma cinsiyet ile DH arasında ilişki bulmaya çalışmıştır. 2017'de yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde cinsiyetin DH riskini arttırma durumu ile ilgili olarak yayınlanan 14 çalışmanın genel bir incelemesini yapan Rezaeian ve ark. kız cinsiyete sahip olmanın erkek cinsiyete göre DH sıklığını 1,46 kat (%95 GA: 1,10 - 1,95) arttırdığını göstermişlerdir. Bu artışı çalışmacılar hem kesitsel hem de vaka kontrol çalışmalarının genelinde saptadıklarını rapor etmişlerdir. Ek olarak incelenen çalışmalarda kız/erkek oranının toplam katılımcılar arasında 1,35 olduğunu bildirmişlerdir(84). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda DH tanısı ile izlenmekte olan olguların erkek kız oranı 1,38 olarak saptandı.

Literatürde doğum şekli ile DH arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (85,86). Benzer şekilde bu çalışmamızda da doğum bilgilerine ulaşılabilen 50 hastanın 37'si (%74) sezaryen ile doğmuştu. Ülke ortalamasına kıyasla sezaryen doğumun fazla olmasının sebebi hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması ve riskli gebelik izlemleri ile riskli doğumların hastanemizde yapılması sebep olarak gösterilebilir.

Yine benzer şekilde doğum zamanı verilerine ulaşılan hastalarımızın (n=53) 38'i term, 15'i preterm doğmuştu. Postterm doğum olgularımızın izlemelerinde mevcut değildi. Bunun sebebi yakın ve düzenli kadın doğum takipleri nedeni ile postterm süresi beklenmeden gebelere sezaryen uygulanması olabilir. Literatüre bakıldığında yapılan bir çalışmada 8 yıl boyunca klinikte doğmuş yenidoğanlar incelenmiştir. Sonuç olarak, doğumsal hipotiroidi olguları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında preterm ve term doğum arasında anlamlı farklılık saptanmamışken, doğumsal hipotiroidi grubunda postterm olma sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (87).

DH tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen endokrin hastalıktır ve önlenebilir zeka geriliğinin en önemli sebebidir (88). DH'nin klinik semptomlarının özgün olmayan ve yavaş gelişimi, erken tedavinin değerine ek olarak, bu bozukluk için yenidoğan tarama programlarının uygulanmasını zorunlu kılar (89). Dünyada DH taraması ilk olarak, 1 Nisan 1974'te Quebec'te başlamıştır. Teknik nedenlerden dolayı, başlangıçta birincil test olarak sıklıkla kullanılan biyobelirteç T4'tü, ancak önce 1987'de Quebec'te ve ardından diğer birçok ülkede TSH yer aldı. Ülkemizde de 2006 taraması uygulanmaya başlanmıştır(90). Çalışmamızda olguların 54'ü (%76) NTP ile tanı almıştı. 17'si ise NTP normal saptanmış olup, izlemde hipotiroidi kliniği gelişmesi sebebi ile ya da kliniği olmaksızın rutin yapılan laboratuvar testinin patolojik çıkması ile tanı almıştı. Kliniğimize yönlendirilen hastaların NTP pozitiflik değerinin beklenenden düşük olması NTP testindeki cut-off değerinin 2009 öncesi 20mIU/ml, 2016 öncesi 15mIU/ml olarak belirlenmiş olup, bizim 2016 yılı öncesi doğan vaka sayımızın 48 olması ve bu vakaların 14'ünün NTP testinin normal çıkması ile açıklanabilir.

DH'nin klinik yansımasının genellikle tespiti zordur ve çoğu bebekte doğumda hiç bulgu görülmez, bu da tanısal süreci geciktirir. Maternal tiroid hormonunun az bir miktarı fetüsün beyni için koruyucudur. Ayrıca disgenetik DH tiplerinde orta derecede işlev gören bazı tiroid dokusu, beyin dokusu üzerindeki etkiyi iyileştirebilir (91). DH takibinde sık görülen klinik özelliklerden biri, hepatik glukuroniltransferazın olgunlaşmamış olması nedeniyle 3 haftadan fazla uzamış indirekt hiperbilirubinemidir. Daha az yaygın görülen klinik özellikler uzamış gebelik öyküsü, maternal otoimmün tiroidit, uzun süre uyuyan çok sessiz bebekler, boğuk sesle ağlama ve konstipasyon olabilir. En yaygın klinik belirtiler uzamış sarılık, göbek fıtığı, makroglossi ve ciltte dolaşım bozukluğudur (cutis marmoratus vb.). Tiroid hormonu fetal kemiklerin ossifikasyonu için gerekli olduğu için bu, etkilenen yenidoğanların %54'ünde fontanelde genişlik ve radyolojik olarak femoral ve diz epifizlerin maturasyonundaki

gecikmedir (91). Guangzhou Kadın ve Çocuk Tıp Merkezi'nde Şubat 2015'ten Şubat 2022'ye kadar yenidoğan taraması tarafından kaçırılan DH'li 31 çocuğun klinik ve laboratuvar bulgularını geriye dönük olarak analiz etmişlerdir. Başlangıç klinik belirtileri sırasıyla 11 olguda (%35,5) gelişme geriliği, yedi olguda (%22,6) uzamış sarılık, bir olguda (%3,2) boy kısalığı, abdominal distansiyon, fetal ödem ve guatr olarak bulunmuştur (92). Benzer biçimde bizim çalışmamızda da NTP negatif saptanan hastaların hipotiroidi ilişkili klinik semptomları değerlendirildiğinde en sık saptanan semptomlar sırasıyla konstipasyon (%58,8), uzamış sarılık (%29,4) ve boy kısalığı (%23,5) idi. Çalışmamıza benzer şekilde ülkemizden, İzmir'de yapılan bir çalışmada ise DH tanılı hastaların en sık başvuru şikayeti uzamış sarılık olarak bildirilmiştir (93).

DH literatürde genellikle sporadik bir hastalık olarak kabul edilir, bu nedenle vakaların %98'inde tanımlanmış aile öyküsü yoktur ve tek yumurta ikizlerinde kalıtım açısından farklılık oranı %92'dir (94). DH olgularında perinatal risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, diğer olgularla karşılaştırıldığında annelerinde tiroid hastalığı saptananlarda doğumsal hipotiroidi gelişim sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bildirilmiştir (95). Ayrıca gebelik sırasında tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçların, plasental geçiş yoluyla infant tiroid fonksiyonlarını bozabileceği(96) veya annede TSH reseptör antikoru varlığı durumunda da benzer bir mekanizmayla olguda doğumsal hipotiroidi riskini artırabildiği gösterilmiştir (97). Bu çalışmamızda DH nedeni ile genetik polikliniğine gönderilen hastaların %10,9'unda, patojenik mutasyon saptananların ise %27,3'ünde akraba evliliği mevcuttu. Benzer şekilde, Deeb ve ark.'nın 2011-2014 yılları arasında Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları çalışmalarında dishormonogenezli olgularda daha yüksek akrabalık oranı bildirilmiştir(98). Anne baba arasındaki akrabalığın DH sıklığını artırması ile ilgili Saba ve ark.'nın 2002-2012 yılları arasında kuzey Paris bölgesinde yaptıkları çalışmada da kalıcı DH grubunda akrabalık oranının geçici gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca en az bir ebeveyninde hipotiroidi olan birey oranı %24 olarak saptanmıştı(99). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde annesinde klinik hipotiroidi olan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde genetik mutasyon saptanmıştır. Fakat babada hipotiroidi varlığı ile ilişkili anlamlılık bulunmadı. Bunun sebebinin ise hasta grubumuzun dar ve hipotiroidi tespit edilmiş baba sayısının az miktarda olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

DH, olgunun anne karnındaki dönemden itibaren organizmanın tiroid hormonunu yetersiz üretmesi ile karakterize bir klinik tablodur. DH kalıcı ve geçici olarak iki ana gruba

ayrılmaktadır. Kalıcı hipotiroidiler, primer hipotiroidiler içinde önemli bir yere sahip olup, etyopatogenezi göre tiroid disgenezi, dishormonogenezis, TSH bağlanma-sinyal direnci şeklinde üç alt gruba ayrılır (16).Yeni çıkan uzlaş raporlarında bu olguların takiplerinde, her pozitif saptanan olgudan genetik tetkik çalışılarak mutasyonun tespit edilmesi önerilmektedir (100). Kliniğimizde Çocuk Genetik Polikliniği'ne yönlendirilen 74 olgu analiz edildiğinde 12 olguda patojenik varyant ve 41 olguda VUS saptandı. Patojenik varyant saptanan olguların tamamı kalıcı hipotiroidi idi. Tüm olguların %90,5'u kalıcı hipotiroidi ile takip edilirken, %9,5'u geçici hipotiroidi ile takip edilmişti. Kalıcı hipotiroidi tanılı olgularımızın yaş ortalaması 7,16 yıl (0-17yıl) idi. Bu olgulardan beşi üç yaşın altında takip edilmekteydi. Bu beş olgunun üçü agenezik, ikisi de genetik mutasyon saptanmış olgulardı. Kalıcı hipotiroidi olan genetik mutasyon saptanan olguların %75'i dishormonogenez, %16,7'si tiroid hormon reseptör direnci, %8,3'ü agenezi olarak sınıflandırılmıştır. Genetik inceleme sonucunda VUS olarak saptanan olguları ise %63,5 dishormonogenezis, %12,2 hormon reseptör direnci ve %2,4 tiroid disgenezi olarak sınıflandırılmıştır. Literatüre baktığımızda kliniğimizde saptanan oranlar ile farklılık göstermektedir. Tamam ve ark.'nın İstanbul'da 2005 yılında yaptıkları 182 olguyu kapsayan çalışmalarında, kalıcı DH oranı (%64) geçiciden (%36) daha yüksek bulunmuş; ayrıca kalıcı DH'li olgularının %44'ü dishormonogenez , %33'ü tiroid ektopisi ve %23'ü tiroid agenezi olarak bildirilmiştir (101). DH tiplerinin değerlendirildiği uluslararası başka bir çalışmada ise doğumsal hipotiroidi nedenlerinin %85'ini tiroid disgenezi (atrezi %30, ektopi %60, hipoplazi %10), %10-15'ini dishormonogenezis oluşturmuştu(102).Literatürle vakalarımız arasındaki farklılık, klinisyenler tarafından hastaların yönlendirilirken agenezik vakaların yanısıra daha çok diğer DH sebeplerinden şüphelenilen hastaların tetkik edilme motivasyonu olabilir. Aynı şekilde patojenik mutasyon saptanan vaka sayımızın diğer çalışmalara göre az olması sonuçların rastlantısallığını artırabilir.

Tespit edilen genetik mutasyonlar DH etyopatogenezi baz alınarak sınıflandırıldığında çalışmamızda en çok tespit edilen mutasyon patojenik grupta %75 ile dishormonogenezdi. Benzer şekilde VUS'lar incelendiğinde %63,5'lik oranla yine dishormonogenezis ile ilişkili genler ilk sırada saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda dishormonogenezisten şüphelenilen hastalarda genetik mutasyonun daha fazla tespit edildiği saptanmıştır. Dishormonogenezis, tiroid hormon biyosentezinin birçok aşamasındaki bozulmalardan kaynaklanabilir. Tiroid hormon sentezindeki ana basamaklar, kandan tiroositlere ve daha sonra foliküler lümene iyodür transferini, oksidasyonu ve tiroglobülinin tirozin kalıntılarına kovalent bağlanmayı ve iyotlu tirozil kalıntılarının iyodotironinlere (T4 ve T3) olası bağlanmasını içerir. Bu süreçlere aracılık

eden enzimleri ve taşıyıcı molekülleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, birincil dishormonogenetik DH'ye neden olabilir. Bugüne kadar, yedi gendeki mutasyonlar dishormonogenetik DH'nin patogeneğinde rol oynamıştır: tiroisit bazal membranında sodyum iyodür simporterini kodlayan NIS (SLC5A5); apikal iyodür taşıyıcısını kodlayan PDS (Pendrin veya SLC26A4); tiroidperoksidazını kodlayan TPO; tirozil grupları sağlayan tiroglobulini kodlayan TG; IYD (DEHAL1), iyodür geri dönüşümüne izin veren iyodotirozinleri dehalojene eden iyodotirozindeiyodinazı kodlar ve DUOX2 ve DUOXA2, dualoksidaz 2'yi ve nihai elektron alıcısı olarak TPO'nun ihtiyaç duyduğu hidrojen peroksidi (H₂O₂) üreten olgunlaşma faktörünü kodlar(103). Çin'de Ekim 2015 ile Ağustos 2016 arasında Xi'an Çocuk Hastanesi ve Chang'an Hastanesinde 43 DH tanılı vaka ile yapılan çalışmada genetik mutasyon saptanmış vakalarda 9 genden en yüksek sayıda varyanta sahip olan gen DUOX2 idi ve bunu TG, TPO ve TSHR izlemektedir (104). Doğu Asya da yapılan benzer bir çalışmada da DH sebep olan mutasyonlar sıklık sırasına göre tiroid disgeneğinde (TSHR, FOXE1, NKX2-1, PAX8 ve NKX2-5) (%85) ve tiroid dishormonogeneziste (SLC5A5, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2, SLC6A4, Tg ve DEHAL1) saptanmıştır. Tiroid disgenezisi ve dishormonogenezinin yanı sıra, iyodotironin taşıyıcı kusurları ve tiroid hormonlarına direnç gibi ek doğumsal hipotiroidizm nedenleri de genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (105). Bununla birlikte, Avrupa popülasyonu üzerine yapılan bazı çalışmalarda TPO mutasyonunun en yaygın neden olduğu gözlenmiştir (106).Bu çalışmamızda da en çok saptanan genler patojenik grupta TPO (%25), TSHR (%17), ALB (%17) ve TG (%17) iken VUS grubunda DUOX2 (%14,6), TG (%17,1) ve DUOX1 (%9,8) olmuştur. Doğu Avrupa ülkesi olmamız sebebiyle çalışmamızda da literatürde tespit edilen genlerle uyumlu olarak izlenmiştir.

Sri Lanka'da yapılan bir çalışmada yenidoğan tarama veri tabanı, programın temel performans göstergelerini değerlendirmek için 2011-2019 yılları arası geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Program maliyeti sermaye yatırımı, örnekleme, formlar, analitik maliyet, takip ve doğrulama maliyetlerini içermektedir. Tedaviler ve hastalığın yönetimi, aileye destek için harcanan diğer masraflar hariç 75 yaşına kadar hesaplanmıştır. Topluma sağlanan toplam fayda ve engelliliğe göre düzeltilmiş yaşam yılları her yıl için hesaplanmıştır. Yazarlar DH tarama programının, erken teşhis ve Sri Lanka sağlık harcamalarına mali fayda ile bireysel ailelere net bir kazanç sağladığını bildirmişlerdir. DH taraması, her yıl kolayca tedavi edilebilir zeka geriliği olan bebekleri başarıyla tanımlamıştır. Ayrıca, moleküler ve genetik anormallikler dahil olmak üzere asemptomatik hastalıkları tespit etme yeteneği ile yıllar içinde ilerleme göstermiştir. Herhangi bir tarama programının ekonomik ve toplumsal faydaları, böyle bir

programa özgü potansiyel zararlarla (yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlarla) değerlendirilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. 2019 yılında Sri Lanka hükümeti KH tarama projesi için 98 924 300 Sri Lanka Rupisi (LKR) harcamıştı ve yapılan analiz, ülke sağlık sistemine toplam faydanın 356 553 781 LKR olduğunu ve bunun maliyetin 3,6 katı fayda sağladığını ortaya koymuştur(107). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir araştırma, 160 zihinsel yeti yitimi olabilecek vakaların tespit edilmesiyle, 2003 yılında ekonomiye öngörülen net kazancın 200 milyon dolar olduğunu göstermiştir (108). Yapılan çalışmalarda DH taramasının maliyet-etkinlik oranının 3,7 kat ile 4,5 kat arasında değiştiği bildirilmiştir, bu da DH taramasının ekonomik ve başarılı olduğunun kanıtıdır(109). Bu çalışmamızın sonuçları patojenik mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların poliklinik maliyeti TL, dolar, euro ve hemogram birim maliyeti cinsinden istatistiki analiz edilmiş, ancak yapılan hesaplamalar bakımından anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlarımızın farklı olmasının sebeplerinden biri çalışmamızın maliyet etkinlik incelemesi için geriye yönelik güç analizi yapıldığında güç analiz skoru %28 olarak bulunmuştur. Bu da vaka sayısının artırılması ile daha anlamlı istatistiki sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Bir diğer sebep ise literatürdeki çalışmalar genetik tarama programlarının maliyet etkinliğinin yalnızca test sonuçları bazında değerlendirilmemesini vurgulamaktadır. Bu çalışmamızda ise NGS tarama programının maliyet yükü hastanın güncel yaşına kadar yapılan harcamalar olarak hesaplanmıştır. Fakat uzun vadede sağlık sistemine yapacağı katkılar değerlendirmeye alınmamıştır. Ayrıca genetik testler, sonuçların bir gen mutasyonu için pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın potansiyel faydalara sahiptir. Test sonuçları, belirsizlikten kurtulma duygusu sağlayabilir ve insanların sağlık hizmetlerini yönetme konusunda bilinçli kararlar almalarına yardımcı olabilir. Örneğin negatif bir sonuç, bazı durumlarda gereksiz kontrol ve tarama testlerine olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir. Olumlu sonuç ise kişiyi mevcut önleme, izleme ve tedavi seçeneklerine yönlendirebilir. Yeni doğan taraması, genetik bozuklukları yaşamın erken dönemlerinde belirleyebilir, böylece tedaviye mümkün olduğunca erken başlanabilir. Çalışmamızın sonuçları gelecekte yapılacak çalışmalarda maliyet etkinlik analizine daha geniş bir bakış açısı ile bakılması gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda merkezimizde takip ve tedavi edilen DH tanılı hastaların demografik verilerinin, tanı yaşı ve tarihlerinin, genetik analizlerinin değerlendirilmesi ve bu hastalara uygulanan genetik tetkiklerin maliyet etkinlik analizinin yapılması amaçlandı.

Bu çalışmanın sonuçları DH tanılı hastalarda uygulanması yönelik geliştirilecek tanı ve tedavi planlarının oluşturulmasında yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın sonuçları ve klinik pratiğe katkısı aşağıda sunulmaktadır;

- Çalışmamızda DH tanısı ile izlenmekte olan olguların erkek kız oranı 1,38 olarak saptandı.
- Çalışmamızda olguların 54'ü (%76) NTP ile tanı almıştı. 17'si ise NTP normal saptanmış olup, izlemde hipotiroidi kliniği gelişmesi sebebi ile ya da kliniği olmaksızın herhangi bir nedenle yapılan laboratuvar testinin patolojik çıkması ile tanı aldı.
- Olguların hipotiroidi ilişkili klinik semptomları değerlendirildiğinde en sık saptanan semptomlar sırasıyla uzamış sarılık (%35,2), konstipasyon (%23,9) ve boy kısalığı (%17,5) idi.
- Çalışmamızda annesinde klinik hipotiroidi olan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde genetik mutasyon saptandı. Fakat babada hipotiroidi varlığı ile ilişkili anlamlılık bulunmadı.
- Çocuk Genetik Polikliniği'ne yönlendirilen 74 olgu analiz edildiğinde 12 olgudapatojenik mutasyon ve 41 olguda VUS saptandı. Patojenik mutasyonu olan olguların tamamı kalıcı hipotiroidi idi.
- Kalıcı hipotiroidi olan genetik mutasyon saptanan olguların %75'i dishormonogenez, %16,7'si tiroid hormon reseptör direnci, %8,3'ü agenezi olarak sınıflandırılmıştır.
- Genetik inceleme sonucunda VUS olarak saptanan olguları ise %63,5 dishormonogenezis, %12,2 hormon reseptör direnci ve %2,4 tiroid disgenezisi olarak sınıflandırılmıştır.
- Çalışmamızda en çok saptanan genler patojenik grupta TPO (%25), TSHR (%17), ALB (%17) ve TG (%17) iken VUS grubunda DUOX2 (%14,6), TG (%17,1) ve DUOX1 (%9,8) oldu.
- Doğumsal hipotiroidi için genetik mutasyonlar ve kalıtım paternleri net belirlenmiş ve bu mutasyonlara göre de farklı fenotipik özellikler tanımlanmıştır ve yeni çalışmalarla

yeni mutasyonlar ve buna bağlı fenotipler ortaya çıkmaktadır. Halihazırda alışmamızda normal ya da VUS saptanan olgularımızda patojen genetik mutasyon saptanabilir. Bu nedenle takipli hipotiroidi vakalarında geniş fenotipik çeşitliliğin ayrıntılarının net olarak açığa çıkarılabilmesi ve uygun genetik danışma verilebilmesi için genetik analizler klinikte çok önemli bir yere sahiptir.

- Genetik testler, sonuçların bir gen mutasyonu için pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın potansiyel faydalara sahiptir.



7. KAYNAKLAR

1. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. In: 1st ed. İstanbul: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. p. 261–360.
2. Ellis H. Endocrine Anatomy of the thyroid and parathyroid glands Thyroid gland. 2007.
3. Pintar JE. Normal development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. In: Braverman LE UR, editor. The thyroid: A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 7–19.
4. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. New England Journal of Medicine. 1994;331(16):1072–8.
5. Dattani M, Gevers E. Endocrinology of fetal development. In: Melmed S, editor. Williams textbook of endocrinology. 13th ed. Elsevier; 2015. p. 849–92.
6. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. New England Journal of Medicine. 1989;321(1):13–6.
7. GeneReviews. 1993.
8. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. Eur J Endocrinol. 2018 Dec;179(6):R297–317.
9. Ross M, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. In: Baykal B., editor. 6th ed. Ankara: Palme; 2017. p. 755-undefined.
10. Di Laura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and development. In: Degroot LJ JJ, editor. Endocrinology (4th edition). 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1268–89.
11. Guyton AC. Physiology . In: Textbook of Medical Physiology . 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1291–301.
12. Dracopoli NC, Rettig WJ, Whitfield GK, Darlington GJ, Spengler BA, Biedler JL, et al. Assignment of the gene for the beta subunit of thyroid-stimulating hormone to the short arm of human chromosome 1. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1986;83(6):1822–6.
13. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Milgrom E, Berger R. Assignment of the human thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene to chromosome 14q31. Genomics. 1990;8(2):233–6.
14. Gardner DG SD eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology,. 2011. 77–79 p.
15. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Abacı A. Çocuk endokrinolojisi. In 2014. p. 283–345.
16. Cinaz Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı P, Ayşehan Akıncı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı A, Bumin Dünder İzmir Katip Çelebi Üniversitesi MN, Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı T, Feyza Darendeliler İstanbul Üniversitesi İ, Tıp Fakültesi Büyüme -Gelişme ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı İ, et al. ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ NOBEL TIP KİTABEVLERİ.

17. Aras B, Akin A, Yıldırım R, Unal E, Haspolat YK. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019 Mar 2;11–7.
18. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. In: *Thyroid : official*. 10th ed. Journal of the American Thyroid Association; 2000. p. 321–30.
19. Nishida M, Sato K, Kawada J. Differential effects of methylmercuric chloride and mercuric chloride on oxidation and iodination reactions catalyzed by thyroid peroxidase. *Biochem Int*. 1990;22(2):369–78.
20. Arvan P, Di Jeso B. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2005.
21. Williams F, Hume R. The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroxinaemia. Vol. 48, *Annals of Clinical Biochemistry*. 2011. p. 7–22.
22. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A Novel Syndrome Combining Thyroid and Neurological Abnormalities Is Associated with Mutations in a Monocarboxylate Transporter Gene Departments of Human Genetics, 2 Medicine, and. Vol. 74, *Am. J. Hum. Genet*. 2004.
23. Biron R, Burger A, Chinnet A, Clausen T, Dubois-Ferrière R. Thyroid hormones and the energetics of active sodium-potassium transport in mammalian skeletal muscles. *J Physiol*. 1979;297(1):47–60.
24. Bianco AC, Kim BW, others. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006;116(10):2571–9.
25. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text 9th Ed* Braverman LE, Utiger RD (eds) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;109.
26. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *Journal of Clinical Investigation*. 2005 Sep;115(9):2524–33.
27. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JRB, et al. A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(8):3075–81.
28. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, et al. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T3 levels in thyroid-deficient patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 May 1;102(5):1623–30.
29. McAninch EA, Jo S, Preite NZ, Farkas E, Mohácsik P, Fekete C, et al. Prevalent polymorphism in thyroid hormone-activating enzyme leaves a genetic fingerprint that underlies associated clinical syndromes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Mar 1;100(3):920–33.
30. Gönç NE. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H ÖGYNKS, editor. *Pediatric Endocrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endocrinoloji Ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. p. 261–360.

31. Erdem A, Doğan A, Tunalı H. Endokrin. In: çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, editors. Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 13th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. p. 925–63.
32. Erdoğan G. Tiroid Hormonları, Taşınmaları ve Hücreye Girişleri. In İstanbul: Kelebek Matbaacılık; 2001. p. 150–90.
33. Rastogi M V, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):1–22.
34. Lorey FW, Cunningham GC. Birth prevalence of primary congenital hypothyroidism by sex and ethnicity. Hum Biol. 1992;531–8.
35. Wassner AJ, Smith J. Hypothyroidism. In: Kliegman R., editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Elsevier; 2020. p. 2914–22.
36. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. Vol. 45, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2018. p. 1–18.
37. Worth C, Hird B, Tetlow L, Wright N, Patel L, Banerjee I. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. Arch Dis Child. 2021 Jan 1;106(1):77–9.
38. Peters C, Schoenmakers N. The thyroid and its disorders. In: Dattani MT BC, editor. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Wiley-Blackwell. 2019. p. 289–317.
39. Kim MS, Park JH, Choi YS, Park SH, Shin S. Efficacy of palonosetron vs. ramosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized controlled trials. Yonsei Med J. 2017 Jul 1;58(4):848–58.
40. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. Katkı Pediatri Dergisi. 2000;21(3):315–29.
41. Lichtenberger-Geslin L, Santos S Dos, Hassani Y, Ecosse E, Abbeele T Van Den, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: A national population-based study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013 Sep;98(9):3644–52.
42. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. In: Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları ; 2006. p. 203–22.
43. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. American journal of diseases of children. 1988;142(2):214–6.
44. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2004;114(6):e683–e688.
45. Connelly K, LaFranchi S. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. <https://www.uptodate.com/>. 2022.
46. Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B. Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. American Journal of Roentgenology. 2012 Sep;199(3).
47. Chang YW, Lee DH, Hong YH, Hong HS, Choi DL, Seo DY. Congenital hypothyroidism: analysis of discordant US and scintigraphic findings. Radiology. 2011;258(3):872–9.

48. Takashima S, Nomura N, Tanaka H, Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *American journal of neuroradiology*. 1995;16(5):1117–23.
49. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler Ultrasonography: Diagnosis of Ectopic Thyroid Gland in Patients with Congenital Hypothyroidism Caused by Thyroid Dysgenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Nov;88(11):5145–9.
50. Dias VMA, Campos APCB, Chagas AJ, Silva RM, Maria V, Dias A. Congenital Hypothyroidism: Etiology. Vol. 23, *London Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2010.
51. Mansouri A, St-Onge L, Gruss P. Role of Pax genes in endoderm-derived organs. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1999;10(4):164–7.
52. Shiojima I, Komuro I, Inazawa J, Nakahori Y, Matsushita I, Abe T, et al. Assignment of cardiac homeobox gene CSX to human chromosome 5q34. *Genomics*. 1995;27(1):204–6.
53. Thorwarth A, Sarah SH, Schrumpf P, Müller I, Jyrch S, Dame C, et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet*. 2014;51(6):375–87.
54. Venza I, Visalli M, Parrillo L, de Felice M, Teti D, Venza M. MSX1 and TGF- β 3 are novel target genes functionally regulated by FOXE1. *Hum Mol Genet*. 2011 Mar;20(5):1016–25.
55. Nagayama Y, Kaufman KD, Seto P, Rapoport B. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(3):1184–90.
56. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review. 2000; Available from: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00267-x>
57. Dohán O, Portulano C, Cile Basquin C, Reyna-Neyra A, Amzel LM, Carrasco N, et al. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. 2007.
58. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet*. 1999;21(4):440–3.
59. Cangul H, Liao XH, Schoenmakers E, Kero J, Barone S, Srichomkwun P, et al. Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. *JCI Insight*. 2018 Oct 18;3(20).
60. De Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Jul 28;275(30):23227–33.
61. Friedman JE, Watson JA, Lam DWH, Rokita SE. Iodotyrosine deiodinase is the first mammalian member of the NADH oxidase/flavin reductase superfamily. *Journal of Biological Chemistry*. 2006 Feb 3;281(5):2812–9.
62. Lee KW, Shin Y, Lee S, Lee S. Inherited Disorders of Thyroid Hormone Metabolism Defect Caused by the Dysregulation of Selenoprotein Expression. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
63. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Abacı A. Çocuk endokrinolojisi. In 2014. p. 283–345.

64. Rose S. Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS. Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism *Pediatrics*. 2006;117(6):2290–303.
65. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: Comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *Journal of Pediatrics*. 2005 Dec;147(6):775–80.
66. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr*. 2010 Jul;74(2):114–20.
67. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, De Rijke YB, De Ridder MAJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Cognitive development in congenital hypothyroidism: Is overtreatment a greater threat than undertreatment? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Nov 1;98(11):4499–506.
68. Léger J. Congenital hypothyroidism: A clinical update of long-term outcome in young adults. Vol. 172, *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2015. p. R67–77.
69. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: Analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Apr;98(4):1395–402.
70. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res*. 1996;39(3):561–6.
71. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4332–4.
72. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr*. 1995;154(8):614–6.
73. Çaylan N, Tezel B, Özbaş S, Şahin N, Aydın Ş, Acıcan D, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone screening as a monitoring tool for iodine deficiency in Turkey. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016 Jun 1;8(2):187–91.
74. Cinaz P, Yesilkaya E, Acar D, Bideci A, Camurdan O, Ayvali E. Evaluation of a neonatal congenital hypothyroidism Screening. *J Ist Faculty Med*. 2008;78:83.
75. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2290–303.
76. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. Vol. 5, *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013. p. 8–12.
77. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U. Establishment and development of a National Newborn Screening Programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013 Jun;5(2):73–9.

78. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP). https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html. 2022.
79. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(2):80–103.
80. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol*. 2018 Jan 1;38(1):56–66.
81. Kadom N, Itri JN, Trofimova A, Otero HJ, Horný M. Cost-Effectiveness Analysis: An Overview of Key Concepts, Recommendations, Controversies, and Pitfalls. *Acad Radiol*. 2019 Apr;26(4):534–41.
82. Ngun TC, Ghahramani N, Sánchez FJ, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2011 Apr 1;32(2):227–46.
83. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism. 2022.
84. Rezaeian S, Khazaei S, Hooshmand E, Esmailnasab N. Gender and risk of congenital hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. Vol. 5, *International Journal of Pediatrics*. Mashhad University of Medical Sciences; 2017. p. 6703–12.
85. Khammarnia M, Ramezani Siakhulak F, Ansari H, Peyvand M. Risk factors associated with congenital hypothyroidism: a case-control study in southeast Iran. *Electron Physician*. 2018 Feb 25;10(2):6286–91.
86. Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases referred from the turkish national screening program: Frequency of congenital hypothyroidism and etiological distribution. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2019 Sep 1;11(3):240–6.
87. Abdelmuktader A. Risk factors for congenital hypothyroidism in Egypt: results of a population case-control study (2003-2010). *Ann Saudi Med [Internet]*. 2013;33(3):273–6. Available from: www.annsaudimed.net
88. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji*. In: 1st ed. İstanbul: *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*; 2003. p. 261–360.
89. Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012 Nov 15;4(4).
90. Cinaz P, Yesilkaya E, Acar D, Bideci A, Camurdan O, Ayvalı E. Evaluation of a neonatal congenital hypothyroidism Screening. *J Ist Faculty Med*. 2008;78:83.
91. Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism. Vol. 35, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 3761–9.
92. Ting X, Minyi T, Xiang J, Yuyu F, Qianyu C, Huifen M, et al. Clinical features and outcomes of 31 children with congenital hypothyroidism missed by neonatal screening. Available from: <https://orcid>.
93. Ünüvar T, Demir K, Abaci A, Büyükgebiz A, Böber E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent

- hypothyroidism. JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2013;5(3):170–3.
94. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szołtys O, Szołtys S, et al. Discordance of Monozygotic Twins for Thyroid Dysgenesis: Implications for Screening and for Molecular Pathophysiology [Internet]. Vol. 87, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/9/4072/2846408>
 95. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, et al. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. Medicine. 2020 Jun 26;99(26):e20838.
 96. Bliddal S, Rasmussen ÅK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. Vol. 7, Nature Reviews Endocrinology. 2011. p. 396–406.
 97. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. Vol. 45, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2018. p. 1–18.
 98. Deeb A, Elkadry I, Attia S, al Suwaidi H, Obaid L, Schoenmakers NA. Biochemical, radiological, and genetic characterization of congenital hypothyroidism in Abu Dhabi, United Arab Emirates. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2016 Jan 1;29(7).
 99. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. Pediatr Neonatol. 2017 Oct;58(5):442–8.
 100. Szinnai G. Clinical Genetics of Congenital Hypothyroidism. In 2014. p. 60–78.
 101. Tamam M, Adalet I, Bakır B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. Pediatrics International. 2009 Aug;51(4):464–8.
 102. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. Curr Opin Pediatr. 2001 Aug;13(4):364–72.
 103. Cangul H, Aycan Z, Olivera-Nappa A, Sağlam H, Schoenmakers NA, Boelaert K, et al. Thyroid dyshormonogenesis is mainly caused by *TPO* mutations in consanguineous community. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Aug;79(2):275–81.
 104. Wang H, Kong X, Pei Y, Cui X, Zhu Y, He Z, et al. Mutation spectrum analysis of 29 causative genes in 43 Chinese patients with congenital hypothyroidism. Mol Med Rep. 2020 Apr 16;
 105. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism—a review. Hormones. 2021 Jun 5;20(2):225–36.
 106. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dyshormonogenesis. Eur J Endocrinol. 2007 May;156(5):511–9.
 107. Karunarathna N, Hettiarachchi M. Cost-Effective Analysis of the Congenital Hypothyroidism Screening Program in Sri Lanka. Value Health Reg Issues. 2021 May;24:181–6.
 108. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment—United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Jan 30;53(3):57–9.

109. GROSSE SD, THOMPSON JD, DING Y, GLASS M. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. Milbank Q. 2016 Jun;94(2):366–91.

8. EKLER

EK 1. Veri Kayıt Formu

OLGU VERİ FORMU

Olgu rapor no	
Cinsiyet / yaş	

Hastanın Çocuk Genetik Hastalıkları poliklinik başvurusu sayısı	Çocuk Genetik Hastalıkları Poliklinik başvurusundaki maliyeti	Çocuk Genetik Hastalıkları Poliklinik başvurusundaki maliyeti(moleküler test hariç.)

Özgeçmiş-Prenatal özellik	
Doğum şekli (0-NSV, 1-C/S)	
Doğum zamanı (0-term, 1-preterm, 2-postterm)	
Doğum ağırlığı	
Anne baba arasında akrabalık	
Kronik hastalık (0-yok, 1-var)	
Hastanede yatış (0-yok, 1-var)	
Düzenli kullanılan ilaç: (0-yok, 1-var)	
Hipotiroidi tanısı	
Hipotiroidi tanı alma şekli(0-tarama, 1-rastlantısal)	
Maternal hipotiroidi öyküsü(0-yok, 1-var)	
DİGER	

Soy geçmişi			
Akraba	Yaş	Hipotiroidi tanısı(0-yok, 1-var)	Konjenital hastalık(0-yok, 1-var)
Anne			
Baba			
Kardeş			

Hipotiroidi	
Tanı yaşı	
Tanı semptomu	
Topuk taraması	
İlk TSH değeri	
İlk sT4 değeri	
TG değeri	
3 yaş TSH değeri	
3 yaş ilaç dozu	
İlaç kesilmesi	
Hipotiroidi tipi (Kalıcı, geçici)	
Tiroid oto antikor değerleri	
Tiroid us(0-yok, 1-var)	
Tiroid boyutları sds göre guatr (0-yok, 1-var)	

Tiroid sintigrafisi(0-yok, 1-var)	
Genetik sonucu	

Fizik muayene bulguları			
BİRİM/SDS	Boy:	VA:	VKI:
Uzunış sarılık(0-yok, 1-var)			
Letarji(0-yok, 1-var)			
Beslenme Zorluğu(0-yok, 1-var)			
Konstipasyon(0-yok, 1-var)			
fontanel bombeliği(0-yok, 1-var)			
Ümbilikal herni(0-yok, 1-var)			
Macroglossi(0-yok, 1-var)			
Boy kısalığı(0-yok, 1-var)			



EK 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ "GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU Araştırmacı Adı: Doğumsal hipotiroidi vakalarında genetik araştırma yapılmasının maliyet-etkinlik ilişkisinin incelenmesi Sorumlu Araştırmacı Adı: Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya Yardımcı Araştırmacı Adı: Dr. Kevser Asena Çakan Berberdem, Prof. Dr. Ahmet Okay ÇALIŞAN, Prof. Dr. Ayhan ABACI, Uzm. Dr. Tayfun Ciritli Destekleyici (varsa): Bulunmamaktadır. "Doğumsal hipotiroidi vakalarında genetik araştırma yapılmasının maliyet-etkinlik ilişkisinin incelenmesi" isimli araştırmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma bilimsel araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülüğe esasına dayanır. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılmasını büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da fazla bilgi isterseniz size ihtiyaç duyulan bilgileri veren araştırmacıya sorabilirsiniz. Doğumsal hipotiroidizm (DH), anne karnından başlayan tiroid hormonu yetersizliği ile giden bir hastalıktır. Hastalara Çocuk Endokrin Hastalıkları bölümünde tanı konulduktan sonra ilerde genetik taramaları yapılması için Çocuk Genetik bölümüne yönlendirilir. Literatürde ve olan çalışmalar Doğumsal hipotiroidi tanılı hastalarda genetik taramalara dair heterojen sonuçlar bildirmektedir. Çalışmamızın sonuçlarının yapılan genetik testlerin maliyet-etkinlik yansımaları ortaya koyarak rutin işleyişte olma ve olmaması gereken testlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından Mart 2022 tarihine kadar takip ve tedavi edilmiş, 0-18 yaş arası Doğumsal hipotiroidi tanılı hastaların hepsinin genetik kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastanın tanı, yaş, cinsiyeti, demografik özellikleri, tanısı, belirtileri, tedavi süresi, tanı anındaki süreç ve genetik analiz çalışmasının maliyeti hastane arşiv kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu araştırmaya katılmamı mıym? Bu araştırmada yer almak tamamen size bağlıdır. Şimdi bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin araştırmadan ayrılmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya araştırmadan ayrılsanız, sizin için en uygun tedavi planı bu karardan etkilenmeksizin uygulanacaktır. Eğer araştırmayı yürüten doktorunuz araştırmaya devam etmeniz için için yararlı olacağına karar verirse sizi araştırmaya dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için standart olarak verilmesi gereken en uygun tedavi uygulanacaktır.	Araştırmanın olası riskleri nelerdir? Bu araştırmada risk bulunmamaktadır. Bu araştırmaya katılmamanın maliyeti nedir? Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Bu araştırma için size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma sırasında oluşabilecek masraflar size ve bağlı olduğunuz kuruma ödenilemeyecektir. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? Araştırmayı yapan doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kişisel bilgileriniz tıbbi ve KVKK düzenlemelerine uygun şekilde gizli tutulacaktır. Araştırma için kullanılacak bilgileriniz üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Araştırmamızın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Araştırma sonuçları araştırmaya bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. KATILIMCI/HAZININ BEYANI DEÜTF Çocuk Genetik Bilim Dalında, Dr. Özlem Giray Bozkaya tarafından tıbbi bir araştırma yapılacak bedirterek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana okunmuş ve ilgili metni okudum. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaştım değilim. Eğer katılmayı reddederseniz, bu durumun tıbbi bakımına ve doktorum ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacılar zor durumda bırakmamalı için araştırmadan önceki bildirimim uygun olacağına bilirdim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabileceğimi konusunda bilgilendirildim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benime ilişkin kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalelerin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda, herhangi bir saatte, Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya arayabileceğimi biliyorum.	Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu konularla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülüğüm içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir. Katılım Adı, soyadı: Adres: Tel: İmza: Tarih: Görüşme tarihi Adı, soyadı: Adres: Tel: İmza: Tarih: Katılım ile görüşen hekim Adı soyadı, unvanı: Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İnciraltı/İZMİR Tel: 0232 412 36 67 İmza: Tarih:
--	---	---

EK 3. Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/07-14	Tarih:23.02.2022
	Prof.Dr. Özlem Giray Bozkaya'nın sorumlusu olduğu "Doğumsal Hipotiroidi Vakalarında Genetik Araştırma Yapılmasının Maliyet-Etkinlik İlişkisinin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İvi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	

EK 4. Özgeçmiş

DEÜ AKADEMİK PERSONEL AKADEMİK ÖZGEÇMİŞ FORMU

Dr.K.A.Çakan Başerdem: <1 / 2>
<10/02/2022 10:02>

Adı Soyadı : Dr. Kevser Asena ÇAKAN BAŞERDEM
Doğum Yeri/Tarihi : Adapazarı 12/11/1991
Kadro Unvanı ve Aldığı Tarih : Araştırma Görevlisi 25/06/2018
Lisans : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Temmuz 2017
Görev Yaptığı Birim : Tıp Fakültesi
Bölüm,Anabilim/Anasanat Dalı : Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil :
Kadrosunun Bulunduğu Birim : Tıp Fakültesi

Makale Yayınları

1. Şık N, Çakan Başerdem KA, Akyol Ş, Tüfekçi Ö, Yılmaz D, Duman M, "Bicytopenia in a 15-year-Old Adolescent: A rare side effect of Fusidic acid", Turkish Archives of Pediatrics, 2021;56: 654-656, 2021, Editöre Mektup, Emerging Sources Citation Index

Bilimsel Etkinliklerde Sunulmuş Bildirileri

1. Şık N, Çakan Başerdem KA, Başerdem O, Appak Ö, Sayiner AA, Yılmaz D, Duman M, "COVID-19 pandemisinde çocuklarda saptanan solunum yolu viral patojenleri ve dağılımı", Uluslararası Katılımlı 17. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, Antalya, Ekim 2021, poster bildirir, Uluslararası organizasyon
2. Çakan Başerdem KA, Çakıl Güzin A, Karaoğlu Asrak H, Erbaş İC, Özdem Alataş Ş, Asilsoy S, Kır M, Belet N, "Persistent fever, splenomegaly and pancytopenia in a 14-year-old female with prosthetic valve replacement", 39th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Online meeting, 24-29 May, 2021., İsviçre, Mayıs 2021, poster bildirir, Uluslararası Hakemli organizasyon
3. Şık N, Çakan Başerdem KA, Şefika Akyol, Tüfekçi Ö, Yılmaz D, Duman M, "FUSİDİK ASİTE BAĞLI NADİR VE CİDDİ BİR YAN ETKİ: BİSİTOPENİ", Dokuz Eylül Üniversitesi 22. Pediatri Günleri, İzmir, Mart 2021, poster bildirir, 22deupediatrigunleri.org,60, Hakemli organizasyon
4. Çakan Başerdem KA, Karaoğlu Asrak H, Özlü C, Başerdem O, Belet N, "BEŞ YILLIK BRUSELLOZ DENEYİMİ: DEĞİŞKEN KLİNİĞE RAĞMEN YÜZ GÜLDÜRÜCÜ SONUÇLAR", 21. Pediatri & 2. Pediatri Hemşireliği Günleri, İzmir, Şubat 2020, serbest bildirir, Hakemli organizasyon
5. Türkuçar S, Tunca Küçükali ET, Çakan Başerdem KA, Ünsal ŞE, "MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN MONOGENIC LUPUS: A RARE COMPLICATION OF A RARE DISEASE", "Annals of the Rheumatic Diseases, DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4286", EULAR/PRESS 2019, İspanya, Haziran 2019, poster bildirir, Uluslararası Hakemli organizasyon

Görev Yerleri

1. Araştırma Görevlisi: -DEÜ, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Haziran 2018-Devam ediyor