



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİROİD HORMON SENTEZ KUSURU (DİSHORMONOGENEZ)
DÜŞÜNÜLEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİZMLİ
ÇOCUKLARDA TİROGLOBULİN GEN (TG)
MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mahir Cevizoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİROİD HORMON SENTEZ KUSURU (DİSHORMONOGENEZ)
DÜşÜNÜLEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİZMLİ
ÇOCUKLARDA TİROGLOBULİN GEN (TG)
MUTASYONLARININ ARAşTIRILMASI**

Dr. Mahir Cevizoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Doğa Türkkahraman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen, yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden her konuda faydalandığım, çalışma disiplinini örnek aldığım sayın hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Doğa Türkkahraman'a,

Araştırmanın Tıbbi Genetik boyutunu yürüten ve tezin her aşamasında içtenlikle yardımcı olan sayın Uzm. Dr. Özgür Erkal'a,

Asistanlık sürecini paylaştığım ve çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personellerine teşekkür ederim...

Dr. Mahir CEVİZOĞLU

Antalya, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. ETİYOLOJİ.....	3
2.2.1. Primer Kalıcı Doğumsal Hipotiroidizm	3
2.2.2. Santral Hipotiroidizm.....	10
2.2.3. Doğumsal Hipotiroidinin Geçici Nedenleri.....	10
2.3. KLİNİK SEMPTOM ve BULGULAR.....	13
2.4. LABORATUVAR BULGULARI.....	14
2.4.1. Serum Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroglobulin Düzeyi.....	14
2.4.2. İdrar İyot Konsantrasyonu	15
2.5. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	16
2.5.1. Kemik Matürasyonu.....	16
2.5.2. Tiroid Ultrasonografisi (USG).....	16
2.5.3. Tiroid Sintigrafisi.....	16
2.6. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMI.....	19
2.7. TEDAVİ, TAKİP ve PROGNOZ.....	20
2.7.1. Tedavi Endikasyonları.....	20
2.7.2. İzlem.....	22
2.7.3. Prognoz.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	24

3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	24
3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	24
3.2. GENETİK TEST YÖNTEMİ.....	25
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 1.....	26
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 2.....	26
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 3.....	26
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 4.....	27
4. BULGULAR.....	28
OLGU 1	28
OLGU 2.....	29
OLGU 3.....	31
OLGU 4.....	32
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8. ÖZGEÇMİŞ.....	49
9. EKLER.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
Anti-TG	Anti Tiroglobulin
Anti-TPO	Anti Tiroid Peroksidaz
CNV	Copy Number Variation
DEHAL-1	İyodotirozin Dehalogenaz
DIT	Diiyodotirozin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DUOX-1	Dual Oksidaz 1
DUOX-2	Dual Oksidaz 2
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GnomAD	Genome Aggregation Database
Gsa	G-protein Stimulan α -alt Birimi
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HPT	Hipotalamo-pitüiter-tiroid
I-PCR	Inverse-Polymerase Chain Reaction
KH	Konjenital Hipotiroidi
LH	Luteinizan Hormon
LT4	Levotiroksin

MIT	Monoiyodotirozin
MLPA	Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu
NIS	Sodyum-iyot Simporter
PCR	Polymerase Chain Reaction
PM	Pathogenic Moderate
PVS	Pathogenic Very Strong
RAIU	Radyoaktif İyot Uptake
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SGA	Small for Gestational Age
sT4	Serbest Tiroksin
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TD	Tiroid Disgenezi
TFT	Tiroid Fonksiyon Testleri
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRB-Ab	Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptör Blokan Antikor
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSHR	Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü
USG	Ultrasonografi
WES	Whole Exome Sequencing

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid disgenezi ile ilişkili genetik sendromlarda klinik bulgular.....	4
Tablo 2. Dishormonogeneze neden olan genler ve klinik bulguları.....	6
Tablo 3. Guatr boyutlarının derecelendirilmesi.....	13
Tablo 4. Serum TSH, sT4 ve total T4 düzeylerinin yaşa göre değişim.....	14
Tablo 5. Yaşa göre serum tiroglobulin düzeyleri.....	15
Tablo 6. İdrar iyot düzeylerine göre tanımlama.....	15
Tablo 7. Konjenital hipotiroidi nedenlerine göre ultrasonografi, sintigrafi ve serum tiroglobulin düzeyi bulguları.....	18
Tablo 8. Olguların klinik, laboratuvar ve <i>TG</i> gen mutasyonu verileri.....	34
Tablo 9. Türk kökenli <i>TG</i> mutasyonu olgularını içeren çalışmalar.....	40
Tablo 10. <i>TG</i> gen mutasyonu ilişkili tiroid kanseri olguları.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Foliküler hücrelerde tiroid hormon sentezi basamakları.....	5
Şekil 2. Konjenital hipotiroidi tanısal algoritma.....	17
Şekil 3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu konjenital hipotiroidi akış şeması.....	20
Şekil 4. Konjenital hipotiroidi ve geçici hipotiroidizmde tedavi algoritması.....	21
Şekil 5. Olgu 1 pedigrisi analizi.....	29
Şekil 6. Olgu 2 pedigrisi analizi.....	30
Şekil 7. Olgu 3 pedigrisi analizi.....	31
Şekil 8. Olgu 4 pedigrisi analizi.....	33

ÖZET

Amaç: Bu çalışma tiroglobulin sentez kusuru düşünülen konjenital hipotiroidizmi çocuklarda *TG* gen mutasyonlarının dağılımını, sıklığını ve hastalığın klinik seyrine olan etkilerini araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kliniğimizde konjenital hipotiroidi tanısıyla izlenen; tiroglobulin düşüklüğü ve tanı anında guatr olması nedeniyle tiroglobulin sentez kusuru düşünülen olgular ile gerçekleştirildi. Bu olgular, konjenital hipotiroidi nedeniyle levotiroksin (LT4) tedavisi almakta ve 3-6 ay ara ile kontrole gelmektedirler. Çalışma sürecinde, bu olgulardan her poliklinik kontrolünde alınan rutin tiroid fonksiyon testi (TFT) analizlerine ilaveten; EDTA'lı tüpe periferik kan numunesi alındı. Hastalık ile ilişkilendirilmiş gen bölgesi PCR ile çoğaltıldı ve bu bölgenin yeni nesil DNA dizileme (NGS) teknolojisi kullanılarak dizilenmesi yapıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda 4 olgudan 3'ünde mutasyon tespit edildi. Olgu 1'de bilinen homozigot c.638+5G>A(p.P161Ffs5) "*splice site*" mutasyonu, olgu 2'de birleşik heterozigot ilk allelde bilinen c.7111C>T (p.Arg2371Ter) "*nonsense*" ve diğer allelde yeni (novel) c.5748C>A (p.Tyr1916Ter) "*nonsense*" mutasyonları, olgu 3'de bilinen homozigot c.1888C>T (p.Gln630Ter) "*nonsense*" mutasyonu tespit edildi.

Sonuç: Dishormonogenezin nadir nedenlerinden biri olan *TG* gen mutasyonu olgularının ayırt edici fenotipik özellikleri tanıda avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle konjenital hipotiroidi, tiroglobulin düzeyi düşüklüğü ve konjenital guatr kliniğine sahip sahip olgularda *TG* gen mutasyonu analizi yapılmasını önermekteyiz. Çalışmamızda *TG* geninde biri yeni, diğer üçü daha önce tanımlanmış mutasyon saptanmıştır. Bulgularımız *TG* mutasyonlarının tüm gen üzerinde heterojen bir dağılım gösterdiğini desteklemektedir. Literatürde *TG* gen mutasyonları ile tiroid kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu desteleyen çalışmalar olduğundan *TG* gen mutasyonlarının aydınlatılmasının olgularda tiroid nodülü ve guatr takibi, erken tiroidektomi kararları açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: konjenital hipotiroidi, dishormonogenez, tiroglobulin gen mutasyonları.

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the distribution and frequency of *TG* gene mutations and their effects on the clinical course of the disease in children with congenital hypothyroidism who are suspected to have thyroglobulin synthesis defects.

Methods: This study was carried out with patients who were followed up in our clinic with the diagnosis of congenital hypothyroidism and were suspected to have a thyroglobulin synthesis defect due to low thyroglobulin level and goiter at the time of diagnosis. These cases receive levothyroxine (LT4) treatment due to congenital hypothyroidism and visit our outpatient clinic every 3-6 months. Peripheral blood samples were taken and the *TG* gene region associated with the disease was amplified by PCR and sequenced using next-generation DNA sequencing (NGS) technology.

Results: As a result of the study, mutations were detected in 3 of 4 cases. Known homozygous c.638+5G>A (p.P161Ffs5) splice site mutation was detected in case 1. Compound heterozygous mutations including known c.7111C>T (p.Arg2371Ter) nonsense mutation in the first allele and novel c.5748C>A (p.Tyr1916Ter) nonsense mutation in the second allele were detected in case 2. A known homozygous c.1888C>T (p.Gln630Ter) nonsense mutation was detected in case 3.

Conclusion: The distinctive phenotypic features of *TG* gene mutations, which is one of the rare causes of dyshormonogenesis, provide an advantage in diagnosis. Therefore, we recommend *TG* gene mutation analysis should be performed in cases with congenital hypothyroidism, low thyroglobulin levels with congenital goiter. In our study, a novel mutation and three previously reported mutations were found in the *TG* gene. Our findings support that *TG* mutations show a heterogeneous distribution over the whole gene. Additionally, since the relationship between *TG* gene mutations and the development of thyroid cancer, we think that clarification of *TG* gene mutations is important in terms of thyroid nodule and goiter follow-up, and early thyroidectomy decisions.

Keywords: congenital hypothyroidism, dyshormonogenesis, thyroglobulin gene mutation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital Hipotiroidizm (KH) doğuştan var olan hipotalamus-pitüiter-tiroid (HPT) aksındaki disfonksiyon sonucu yetersiz tiroid hormonu üretilmesi ve buna bağlı olarak ağır-orta derecede tiroid hormonu eksikliğidir (1). KH dünya genelinde yaklaşık 2000 canlı doğumda bir olarak görülür ve önlenebilir zeka geriliğinin en önemli nedenlerinden biridir (2). KH olan bebeklerin çoğu, doğumdan sonraki ilk birkaç haftada herhangi bir belirgin klinik belirti veya semptom gelişmeden önce yenidoğan tarama programları ile tespit edilirler. Tarama programı olmayan bölgelerde, ciddi şekilde etkilenen bebekler genellikle yaşamın 1. haftasında belirtiler gösterir, ancak daha hafif hipotiroidizmi olan bebeklerde klinik belirtiler aylarca belirgin olmayabilir.

Kalıcı KH en sık iki nedeni; tiroid bezi gelişimsel bozuklukları (disjenezi) ve tiroid hormon sentez kusurlarıdır (dishormonogenez). Tiroid disjenezleri (TD) tüm primer konjenital hipotiroidi vakalarının %80-85'ini oluşturur (3,4). Genellikle sporadik özellik gösterir ve en sık nedeni tiroid bezi ektopisidir, bunu agenezi ve hipoplazi izler (5). Dishormonogenez, otozomal resesif kalıtım paterni gösterir ve tiroid hormon biyosentezi sırasındaki bir dizi basamaktan herhangi birinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Bu bozukluklar arasında tiroid peroksidaz (TPO) eksikliğine bağlı oksidasyon ve organifikasyon bozukluğu, iyot yakalama ve transport kusurları, tiroglobulin sentez kusuru ve iyodotirozin deiyodinaz eksikliği yer alır. KH'nin bir diğer nedeni ise hipotalamus / hipofizde tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) veya tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımının ya da etkisinin bozulmasına bağlı oluşan santral hipotiroididir.

Tiroglobulin 660 kDa boyutunda olan tiroid hormon sentezi/depolanması ve iyodür depolanması basamaklarında görev alan bir glikoproteindir. Tiroglobulin sentez kusuru olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri; serum tiroglobulin düzeyi düşüklüğü, yenidoğan döneminde guatr mevcudiyeti, TSH yüksekliği ve düşük serbest tiroksin (sT4) düzeyidir. Olgularda fizik muayenede guatr mevcuttur ve tiroid ultrasonografide (USG) tiroid volümü yaşa göre belirlenmiş normal sınırların üzerindedir (Guatr).

Tiroglobulin sentez kusuru, *TG* gen mutasyonlarına bağlı gerçekleşir. *TG* geni, 8q24 kromozomu üzerinde 270-kb uzunluğundaki genomik bۆlgeyi kapsayan 48 ekzonlu bۆyűk bir gendir. *TG* mutasyonları ilk kez 1991 yılında tanımlanmış ve şimdiye kadar 70'ten fazla patojen mutasyon tespit edilmiştir. *TG* mutasyonları otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiğinden hastaların homozigot veya birleşik (compound) heterozigot olması beklenir. Literatürde ۆlkemizden yayınlanan ve *TG* gen mutasyonlarını araştıran kapsamlı bir çalışma yoktur. Bu açıdan çalışmamızın literatüre önemli katkı sağlayacağını dűřünmekteyiz.

Bu çalışmada tiroglobulin sentez kusuru kliniği olan KH'li olgularda *TG* gen mutasyonlarının araştırılması ve genotipin hastalığın fenotipi ve prognozu üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Embriyogenez sırasında, tiroid bezi 7. gebelik haftasında üçüncü trakeal kıkırdağın önünde şekillenmeye başlar. Tiroglobulin, 8 haftalık gebelikte üretilir. TSH stimülasyonu altında tiroid hormonlarının üretimi ile iyotun yakalanması 10-12 haftalık gebelikte başlar (4). TSH, ön hipofiz bezi tarafından sentezlenir ve salgılanır. Gebeliğin ilk 12-20 haftasında bebeğin tiroid hormon gereksinimi anneden plesenta yolu ile sağlanır. Erken tiroid gelişimi ve folikülogenezin başlangıcındaki tiroglobulin sentezi TSH'den bağımsızdır. TSH, üçüncü trimesterden itibaren tiroid büyümesinde rol oynar ve ardından tiroid hormon sentezini ve salınımını uyarır (6).

2.2. ETİYOLOJİ

2.2.1. Primer Kalıcı Doğumsal Hipotiroidizm

2.2.1.a. Tiroid disgenezi

Kalıcı konjenital primer hipotiroidizm vakalarının yaklaşık %80-85'inden TD sorumludur (3,4). Bu grupta vakaların %35 ila 45'ini tiroid agenezisi, %30 ila 45'ini ektopik tiroid ve %5'ini tiroid displazisi oluşturur. TD vakalarının çoğu sporadiktir, genetik mutasyonlara bağlı ailevi olgular nadir görülmektedir. Monozigotik ikizler arasında TD olma olasılığı çok düşük olması, monogenik germ hattı mutasyonlarının TD'nin sık görülen bir nedeni olmadığını gösterir. Bu mutasyonlar TD hastalarının yaklaşık %10'unda vurgulanmıştır (5). Bir diğer genetik neden ise vakaların yaklaşık %2-5'ini oluşturan tiroid foliküler hücrelerinin gelişiminde rol oynayan genlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonlarıdır (*PAX8*, *TTF1*, *TTF2*, *NKX2.5*, *JAG1*, *GLIS3*). Bu genlerin diğer organ sistemlerinde gelişimsel rolleri olduğundan mutasyonlar genellikle ek konjenital kusurlarla ilişkilidir (**Tablo 1**)(2).

Tablo 1. Tiroid disgenezi ile ilişkili genetik sendromlarda klinik bulgular.

Gen	Tiroid disgenezine eşlik eden klinik bulgular
<i>PAX8</i>	Ürogenital anomaliler
<i>NKX2-1(TTF-1)</i>	İnterstisyel akciğer hastalığı, kore
<i>FOXE1 (TTF-2)</i>	Yarı damak, bifid epiglot, koanal atrezi, dikensi saç (Bamforth-Lazarus sendromu)
<i>NKX2-5</i>	Konjenital kalp hastalığı
<i>JAG1</i>	Karaciğer, kalp, göz, iskelet, yüz kusurları (Alagille sendromu), konjenital kalp hastalığı
<i>GLIS3</i>	Neonatal diabetes mellitus, gelişim geriliği, konjenital glokom, hepatik fibroz, polikistik böbrekler

2.2.1.b. TSH bağlanması veya yanıtını etkileyen mutasyonlar

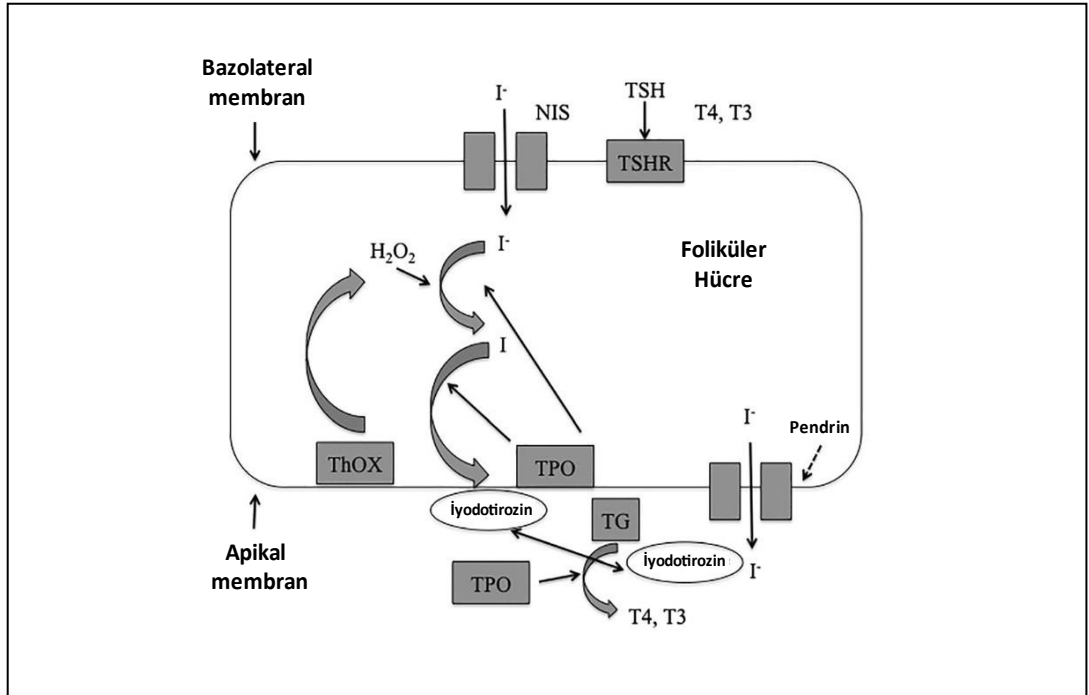
TSH reseptörü (TSHR) gen mutasyonları otozomal dominant veya resesif olabileceğinden, fenotip hem mutasyonun tipine hem de mutasyona uğramış *TSHR* alellerinin sayısına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Tam TSH direnci, ortotopik ağır hipoplazi ile şiddetli biyokimyasal KH olarak kendini gösterebileceği gibi, spektrumun daha hafif ucunda, izole hipertirozinemi, normal boyutlu bir tiroid bezinden korunmuş tiroid hormon sentezi kliniği görülebilir (6).

G-protein uyarıcı α -alt birimi ($G\alpha$)'nın (*GNAS*) somatik inaktive edici mutasyonları da TSH reseptörü sinyal iletimini bozar. Tip 1a psödo-hipoparatiroidizm olarak adlandırılan bu durumda da konjenital hipotiroidizm ortaya çıkabilir.

2.2.1.c. Dishormonogenez

Tiroid hormonu biyosentezi, depolanması ve salgılanması tiroid folikülünde meydana gelen çok aşamalı bir süreçten oluşur (**Şekil 1**)(7). Sodyum-iyot simporter (NIS)'in bazolateral membranında iyodür alımı gerçekleştikten sonra, iyodür apikal membrana ve daha sonra foliküler lümeneye taşınır. Foliküler lümen içinde iyot, hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında TPO tarafından oksitlenir. Dual oksidaz 2 (DUOX2) ve olgunlaşma faktörü (DUOXA2) iyodür organifikasyonu için gerekli

olan H_2O_2 üretiminden sorumludur. Daha sonra iyot monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşturmak için tiroglobulinin (organizasyon) tirozil kalıntılarına dahil edilir. İyodotirozinler, TPO ile birleşerek triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) oluştururlar ve kan dolaşımına salınana dek bu protein ile bağlı kalırlar. TSH, tiroid hormon sentezinin tüm aşamalarını düzenler. Dishormonogenez, tiroid hormon biyosentezi sırasındaki bu basamaklardan herhangi birisinde meydana gelen bozukluklar sonucu olabilir (7).



Şekil 1. Foliküler hücrelerde tiroid hormon sentezi basamakları.

Tiroid dishormonogenezleri, kalıcı konjenital primer hipotiroidizm vakalarının yaklaşık %15'inden sorumludur. TD'den farklı olarak vakaların çoğu tanımlanabilir bir genetik mutasyondan kaynaklanır ve genellikle otozomal resesif kalıtım paterni gösterirler. NIS, apikal membranda iyot taşınmasından sorumlu pendrin, TPO, H_2O_2 üretim faktörleri, tiroglobulin ve iyodotirozin dehalogenaz (DEHAL-1) proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonları kapsar (4). Dishormonogenez genleri ve klinik bulguları **Tablo 2**'de gösterilmiştir (8).

Tablo 2: Dishormonogeneze neden olan genler ve klinik bulguları.

Gen	Kromozom	Fonksiyon	Diagnostik test	Klinik
<i>SLC5A5</i>	19p13	Bazolateral iyodür alımı	Tükrük/plazma RAIU <%10	Azalmış tiroidal iyot veya perklorat uptake
<i>SLC26A4 (PDS)</i>	7q31	Foliküler lümene iyodür akışı	Temporal kemik BT/MRG	Sensörinöral işitme kaybı ve genişlemiş vestibüler kanal, PIOD ve guatr
<i>TG</i>	8q24	Tiroid hormon sentezi ve depolanması	Serum Tg düzeyi	Guatr, Düşük Tg düzeyi, TIOD veya PIOD
<i>TPO</i>	2p25	İyodür organifikasyonu	Perklorat deşarj testi	Geçici veya kalıcı KH
<i>DUOX2 (THOX2)</i>	15q15.3	H ₂ O ₂ üretimi	Perklorat deşarj testi	PIOD Hafif/orta KH
<i>DUOX2A</i>	15q15.3	DUOX2'nin membrana tutulumu ve fonksiyonu	Perklorat deşarj testi	PIOD Negatif KH taraması
<i>IYD</i>	6q25	İntratiroidal iyodür geri dönüşümü	İdrarda iyodotirozinler, Hızlı tiroidal iyot kaybı	Guatr, hipotiroidizm (neonatal dönemden sonra)

(KH, konjenital hipotiroidi; Tg, tiroglobulin; PIOD, parsiyel iyot organifikasyon kusuru; TIOD, total iyot organifikasyon kusuru; BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; RAIU, radyoaktif iyot uptake)

Sodyum-iyot simporter (SLC5A5) gen mutasyonu: Aktif membran transportu yoluyla tiroid bezinde iyodür alınmasından NIS sorumludur. NIS ekspresyonu sadece normal ve neoplastik tiroid dokusunda değil, tükürük bezi, mide mukozası, meme, kolon, overler, plasenta, deri ve koroid pleksusta da mevcuttur. İyot transport kusurları 19p kromozomu üzerinde bulunan ve 643 amino asitlik bir proteini kodlayan 15 ekzon içeren *SLC5A5* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. KH semptomlar tamamen kompanse hipotiroidizmden şiddetli hipotiroidizme kadar değişebilir (7). *SLC5A5* mutasyonuna bağlı iyot transport kusuru vakasının ilk olarak tanımlandığı 1997 yılından itibaren birçok farklı mutasyon tespit edilmesine rağmen şimdiye kadar belirgin bir genotip-fenotip ilişkisi tespit edilmemiştir (9).

Guatr her zaman mevcut değildir ve sintigrafi bulgusu normal yerleşimli bir tiroid bezinde radyoaktif iyot uptakeinin (RAIU) azalması veya hiç tutulum olmaması şeklindedir. Tükürük bezi ve mide pariyetal hücrelerinde görev yapan NIS'in fonksiyon kaybı bu organlarda da RAIU azalmasına neden olacaktır. Heterozigot mutasyonları olan kişiler ötiroiddir. Diyetle iyot alımı daha yüksek olan hastalar daha az şiddetli hipotiroidizm semptomları gösterebilmektedir; bu nedenle tedavide iyot takviyesi ve LT4 replasmanı birlikte düşünülmelidir (7,8).

Pendrin (SLC26A4) gen mutasyonu: Pendred sendromu, *SLC26A4* diğer adıyla *PDS* gen mutasyonu sonucu meydana gelen sensörinöral işitme kaybı, guatr ve iyot organifikasyonunda bozukluk ile karakterizedir. Sendromik sağırlığın en sık nedenidir ve vakaların %10'unu oluşturur. Sensörinöral işitme kaybına genellikle bilateral vestibüler kanallarda genişleme ve temporal kemik anomalileri eşlik eder (10). Guatr, genellikle yaşamın 2. dekatında multinodüler veya diffüz guatr olarak gözlenebilir. Hipotiroidizm genelde ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar ve değişken şiddette olabilir (7).

SLC26A4 geni 7q kromozomu üzerinde 21 ekzondan oluşan bir gen olup tiroid bezi ve kohleada bulunan pendrini kodlamaktadır. Tiroid hücresinin apikal membranında lokalize olan ve 780 aminoasitten oluşan pendrin, klorür-iyodür taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır (11).

Tiroid-spesifik hem peroksidaz (TPO) gen mutasyonları: TPO, tiroid foliküler hücrelerinin apikal membranında lokalize olan ve 933 aminoasitten oluşan hem bağlayıcı bir proteindir. TPO enzimatik aktivitesi, iyodür oksidasyonu, organizasyonu ve iyodotirozin eşleşmesinden sorumludur (7).

TPO geni, 2p25 kromozomu üzerindedir ve 17 ekzon içerir. Şimdiye kadar yaklaşık olarak 100 farklı *TPO* gen mutasyonu tespit edilmiştir. Literatürde mutasyon tipine göre genotip-fenotip ilişkisinin net olarak gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Dishormonogenez nedenleri arasında en sık görülen *TPO* gen mutasyonları olgularının yaklaşık yarısını oluşturur (12). Çin'de KH'li 192 hasta içeren geniş bir kohort araştırmada prevalansı %1 olarak bulunmuştur (13).

DUOX (DUOX1, DUOX2, DUOXA2) gen mutasyonları: İyot organifikasyonu için gerekli olan H₂O₂, tiroid hücrelerinin apikal membranında üretilir. H₂O₂ üretiminde görev alan dual oksidazlar kromozom 15'te lokalize olan *DUOX1* ve *DUOX2* genleri ile kodlanır (7). *DUOX2* genindeki inaktive edici mutasyonlar kalıcı veya geçici konjenital hipotiroidizme neden olmasına rağmen *DUOX1* geni mutasyonları KH nedenleri arasında değildir (8). *DUOX2* mutasyonları, Çin ve Güney Kore'de yapılan çalışmalarda %50-60 gibi yüksek mutasyon oranlarıyla, belirgin dishormonogenezi olan hastaların %15-40'ında rapor edilmiştir (14).

DUOX2'nin olgunlaşması ve plazma zarı lokalizasyonu için dual oksidaz matürasyon faktör *DUOXA2* proteini gereklidir ve *DUOXA2* geni tarafından kodlanır. Bu gendeki resesif mutasyonlar da KH nadir nedenlerinden biridir ve genellikle daha hafif bir klinik tablo ile karşımıza çıkar (6).

Tiroglobulin (TG) gen mutasyonları: Tiroglobulin; 660 kDa boyutunda yalnızca tiroid bezinde üretilen ve tiroid hormon sentezi/depolanması ve iyodür depolanması basamaklarında görev alan bir glikoproteindir. Tiroglobulin sentez kusurları, *TG* gen mutasyonlarına bağlı gerçekleşir. *TG* geni, 8q24 kromozomu üzerinde 270-kb uzunluğundaki genomik bölgeyi kaplayan 48 ekzonlu büyük bir gendir (15). *TG* mutasyonları ilk kez 1991 yılında tanımlanmış ve şimdiye kadar 70'ten fazla patojen mutasyon tespit edilmiştir. *TG* mutasyonları otozomal resesif

kalıtım paterni gösterdiğinden hastaların homozigot veya birleşik heterozigot olması beklenir. KH nedenleri arasında tahmini insidansı, Japonya'da yapılmış 2006 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre 1:67.000'dir (16). Literatürde ülkemizden yayınlanan ve *TG* gen mutasyonlarını araştıran kapsamlı bir çalışma yoktur.

Klinik olarak hastalarda KH bulguları olan TSH yüksekliği ve düşük sT4 düzeylerinin yanı sıra serum tiroglobulin düzeyi düşüklüğü ve yenidoğan döneminde guatr mevcudiyeti de beklenmektedir. Tiroid USG'de tiroid volümü yenidoğanlarda belirlenmiş normal sınırların üzerindedir. Bu hastalarda, tiroid organifikasyonu normal olduğundan perklorat deşarj testinin normal sonuç vermesi beklenir (8).

Dishormonogenez nedenli guatr olgularında tiroid kanseri gelişebilmektedir ve KH'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Literatürde şimdiye kadar tiroid kanseri tanılı ve dishormonogenez genlerinden birinde klinik ile ilişkili mutasyon saptanmış olan 19 olgudan 3'ü *TPO*, 5'i *PDS*, 1'i *NIS* ve 10'u (%52) *TG* gen mutasyonu kaynaklıdır. Bu 10 olgudan 7'sinde papiller, 2'sinde foliküler 1'inde anaplastik tiroid kanseri mevcuttur ve 3 olguda uzak organ metastazı rapor edilmiştir (17). Geç tanı alma, yüksek TSH konsantrasyonları ve uzun süredir devam eden konjenital guatrın *TG* gen mutasyonu olan olgularda tiroid kanseri gelişiminde risk faktörlerinden olduğu düşünülmektedir (17).

2004 yılında Matakidou ve arkadaşları Kanada'lı 102 olgu-102 kontrol ve İngiliz 202 olgu-298 kontrol grubundan oluşan 2 ayrı grupta *TG* ve *TSHR* genlerindeki genetik polimorfizmin medüller olmayan tiroid kanseri gelişimi ile ilişkisini araştırmıştır. Sonuç olarak *TSHR* geni için anlamlı sonuç bulunamamasına rağmen, *TG* geni TgQ2511R varyantının her 2 grupta da medüller olmayan tiroid kanseri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (18).

DEHAL1 (*IYD*) gen mutasyonları: DEHAL1, iyodotirozinlerin deiyodinasyonundan sorumlu nitroredüktazla ilişkili bir enzimdir. DEHAL1 enzim kusuru olan hastalarda iyodotirozinler tekrar iyodür döngüsüne katılamayacağından serum ve idrar iyodotirozin düzeyleri artar (19). Klinik olarak yenidoğan ve infant dönemlerinde şiddetli hipotiroidizm, konjenital guatr ve idrar iyodotirozin düzeyinin yüksek olması tanıda destekleyici bulgulardır. *IYD* gen mutasyonu olan hastalar

doğumda normal tiroid fonksiyonuna sahip olabileceğinden, doğumsal hipotiroidizm için yenidoğan tarama programları tarafından atlanabilmektedir (20).

2.2.2. Santral Hipotiroidizm

Santral konjenital hipotiroidizm, tiroid bezinin hipofiz tarafından yetersiz uyarılması nedeniyle doğumsal tiroid hormon eksikliği olarak tanımlanır. Hipotalamus ve hipofiz bezinin yapısal veya gelişimsel patolojilerinden kaynaklanır. Tahmini insidansı 1/13.000'dir. İzole santral KH görülebildiği gibi vakaların çoğunda (%60) eşlik eden adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu, gonadotropin (FSH, LH), prolaktin gibi diğer hipofizer hormon eksiklikleri vardır ve kompleks santral KH olarak adlandırılırlar (21).

Tarama programları genellikle primer hipotiroidizmi tespit etmek için geliştirildiğinden çoğu vaka yenidoğan döneminde tanı almaz. Hollanda'da yapılmış çalışmada santral hipotiroidi hastalarının yalnızca %39'unun tarama testi ile tanı almış olduğu gösterilmiştir (22). Klinik olarak primer hipotiroidizmin aksine düşük sT4 düzeyine rağmen normal TSH olması beklenir.

İzole santral KH için şimdiye kadar 5 farklı gen tanımlanmıştır (*TSHB*, *TRHR*, *IGSF1*, *TBLIX* ve *IRS4*). Bunlar arasında en sık X'e bağlı kalıtım gösteren ve makroorşidizmin eşlik ettiği *IGSF1* mutasyonları görülür. Kompleks santral hipotiroidi için ise geniş bir genotipik ve fenotipik dağılım söz konusudur. En bilinen tipleri TSH, büyüme hormonu ve prolaktin eksikliği ile giden *POU1F1* mutasyonu ve bu bulgulara ek olarak LH, FSH ve değişken derecelerde ACTH eksikliğinin eşlik ettiği *PROPI* mutasyonudur. *HEX1* mutasyonlarında ise TSH, büyüme hormonu, prolaktin, ACTH eksiklikleri ve optik sinir hipoplazisi olduğundan septo-optik displazi sendromu olarak adlandırılmaktadır. Tanımlanmış mutasyonlar arasında en sık *PROPI* mutasyonu görülür (21).

2.2.3. Doğumsal Hipotiroidinin Geçici Nedenleri

Geçici KH, yenidoğanlarda doğduktan sonra birkaç ay içerisinde düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyi olması şeklinde tanımlanır. Hipotiroidi tanısı alan hastalardan yaklaşık %17-40'ı bu gruba girmektedir(23).

2.2.3.a. İyot eksikliği (maternal veya neonatal)

İyot eksikliği (endemik guatr), tüm dünyada geçici nedenler arasında ilk sıradadır. Özellikle Avrupa ülkelerinde iyottan fakir diyetle beslenmeye bağlı olarak iyot eksikliği sık görülür (23). Ülkemizde yapılan bir çalışmada geçici KH olan hastalarda %36, annelerinde ise %88 oranında iyot eksikliği tespit edilmiştir (24).

2.2.3.b. Fetal iyot maruziyeti

Gebelikte amiodaron kullanımı yenidoğanlarda geçici hipotiroidiye neden olabilir. Tiroid hormonları genellikle yaşamın 5. ayında normale döner ancak bazı vakalarda olumsuz nörogelişimsel etkilenmeler bildirilmiştir (25). Fetal maruziyetin diğer nedenleri arasında maternal iyot içerikli antiseptik veya kontrast madde maruziyeti ve gebelikte aşırı miktarda iyot içeren gıdalar ile beslenmek yer almaktadır (26,27). Hipotiroidi riskinin iyot maruziyet tipi ve süresi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.2.3.c. Neonatal iyot maruziyeti

Yenidoğan döneminde fazla miktarda iyota maruziyet sonucu hipotiroidi gelişmesi Wolf-Chaikoff etkisi ile olur. Preterm doğuma bağlı umbilikal ya da periferik santral kateteri olan veya konjenital kalp hastalığı nedeniyle kardiyak kateterizasyon ihtiyacı olan yenidoğanlarda iyot içeren antiseptiklerin fazla kullanımı görülme riskini artırmaktadır (23).

2.2.3.d. Maternal antitiroid ilaç kullanımı

Gebelikte tedavi edilmemiş hipertiroidizmin preeklampsi ve infantlarda konjenital kalp hastalığı, mortalite, düşük doğum ağırlığı ve tiroid fırtınası gibi komplikasyonları olduğundan, antitiroid ilaçlar ile tedavi edilmesi şarttır. Ancak bu ilaçların gebelikte fazla miktarda kullanılması konjenital geçici hipotiroidi ve guatra sebep olmaktadır. Riskli gebeler için yakın TFT ve fetal monitörizasyon önerilmektedir (28).

2.2.3.e. Anneden bebeğe transplasental geçen TSH-reseptör blokan antikorlar (TRB-Ab)

Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerden plasenta yoluyla geçen antikorların fetal tiroid bezi TSH reseptörlerini bloke etmesi ile meydana gelir. Yaklaşık 1/180.000 yenidoğanda görülür. Maternal antikorların etkisinin ortadan kalkması ile 3-6 ay içerisinde hipotiroidi düzelir (23).

2.2.3.f. Doğumsal hepatik hemanjioma/ hemanjioendotelyoma

Konjenital dev hemanjiomlar ve hemanjioendotelyomalar T4'ün revers T3'e dönüşümünü katalizleyen tip 3 iyodotirozin enziminin fazla miktarda üretimine bağlı tüketim tipi hipotiroidiye neden olabilir. Bu tarz vakalarda hastayı ötiroid yapabilmek için genellikle yüksek doz LT4 tedavisi vermek gerekir (29). Hemanjiomun cerrahi olarak eksize edilmesi veya boyutunun zamanla küçülmesi ile hipotiroidi düzelir (23,29).

2.2.3.g. Prematürite geçici hipotiroidismisi

Prematürite geçici hipotiroidismisi serum sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal ya da düşük olması şeklinde bir klinikle karşımıza çıkar. Nedenleri arasında HPT aksın gelişmemiş olması, maternal T4 transferinin durması, iyot sentezi ve depolanmasındaki yetersizlik, dopamin ve steroid gibi ilaçların kullanımı, yetersiz beslenme ve tiroid dışı diğer hastalıklar yer almaktadır (30). Gestasyon haftası ve doğum kilosu azaldıkça hipotiroidinin şiddeti artmakta ve süresi uzamaktadır. TFT'nin düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaklaşık 2-8 hafta, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 4-12 hafta sonra normale gelmesi beklenmektedir (31).

2.3.KLİNİK SEMPTOM ve BULGULAR

KH vakalarının çoğunda doğumda herhangi bir klinik bulgu yoktur. Bu durum klinisyenler için tanıyı zorlaştırmakta ve neonatal tarama testlerini önemli kılmaktadır (32). Klinik bulgular KH'nin ağırlığı etiyojisi ve süresi ile ilişkilidir.

KH'nin erken klinik bulguları arasında uzamış sarılık, beslenme güçlükleri, uyuşukluk, boğuk sesle ağlama, hipotoni, kabızlık, hipotermi, bradikardi, miksödematöz veya kaba yüz görünümü, kuru cilt, göbek fitiği, makroglossi ve fontanel genişliği yer alır. Hipotiroidi tedavi edilmezse veya tedavi yetersiz kalırsa kliniğe yaygın miksödem, büyüme gelişme geriliği, derin tendon reflekslerinde azalma ve zeka geriliği eklenebilir (4).

Genelde dishormonogenez vakalarında görülen konjenital guatr, santral hipotiroidizmde eşlik eden diğer hipofizer hormon eksikliklerine bağlı hipoglisemi, mikropenis ve kriptorşisizm, yarı damak-dudak gibi orta hat defektleri ve Pendred sendromunda görülen sensörinöral işitme kaybı KH ayırıcı tanısında klinisyenleri yönlendiren diğer bulgulardır (4). Guatr boyutları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) evrelemesine göre 5 farklı gruba ayrılmıştır (**Tablo 3**) (33). KH hastalarının yaklaşık %10'unda eşlik eden başka bir konjenital anomali bulunur. En sık kardiyak anomaliler eşlik eder (2). Ayrıca, KH hastalarında çocukluk döneminde obezite ve metabolik hastalık, erişkin dönemde de kardiyovasküler hastalık risklerinin arttığı gösterilmiştir (34).

Tablo 3. Guatr boyutlarının derecelendirilmesi.

Tiroid Bezi	Derece
Palpabl değil	0
Palpabl, görülüyor	Ia
Palpabl, baş ekstansiyonda görülüyor	Ib
Baş normal pozisyonda görülüyor	II
Uzaktan görülüyor	III

2.4.LABORATUVAR BULGULARI

2.4.1. Serum Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroglobulin Düzeyi

Primer konjenital hipotiroidili hastalarda serum sT4 düzeylerinin düşük, TSH düzeyinin yüksek olması beklenir. T3 düzeyleri genellikle normaldir ve tanı için önemi yoktur. Santral hipotiroidizmde ise düşük sT4 düzeyine rağmen TSH genellikle ya düşük ya da uygunsuz normaldir. Bu nedenle santral hipotiroidi neonatal tarama programlarında saptanamaz ve sT4 düzeyinin düşük olması tanısal anlamda birincil belirteçtir. Ayrıca bu hastalarda diğer hipofiz hormon eksiklikleri de eşlik edebileceğinden klinik bulgular ve aile öyküsü var ise diğer hipofiz hormon testleri alınarak değerlendirilmelidir (35).

Prematüre, düşük doğum ağırlıklı ve akut kritik hasta bebeklerde TSH ilk aşamada yükselmeyebilir. Bu gruplar için yanlış negatifliği önlemek için 10-14 gün sonra ikinci bir numunenin gönderilmesi önerilmektedir. Down sendromlu olgularda KH riski arttığı için 1 aylıkken ikinci bir serum TSH ölçümü önerilmektedir (1). **Tablo 4**'te yaşa göre serum TSH, sT4 ve total T4 düzeyleri gösterilmiştir (36).

Tablo 4. Serum TSH, sT4 ve total T4 düzeylerinin yaşa göre değişim.

Yaş	TSH (mIU/mL)	T4 (mcg/dL)	sT4(ng/dL)
Kord kanı	1,0-17,4	6,6-15	0,9-2,2
1-4 gün	1,0-20,0	11,0-21,5	2,2-5,3
1-4 hafta	0,5-6,5	8,7-17,2	0,9-2,3
1-12 ay	0,5-6,5	5,9-16,3	0,8-1,8
1-7 yaş	0,7-5,7	7,3-15,0	1,0-2,1
8-20 yaş	0,7-5,7	5,5-11,7	0,8-1,9
21-45 yaş	0,4-4,2	4,3-12,5	0,9-2,5

Serum tiroglobulin düzeyi KH etiyojisinde önemli bir belirteçtir. Tiroglobulin, tiroid foliküler hücrelerinde sentezlenen ve üretimi TSH reseptör aktivasyonu ile stimüle olan bir hormon olduğundan vücuttaki fonksiyonel tiroid dokusunun direkt göstergesidir. Tiroid agenezi ve hipoplazi hastalarında tiroid

dokusu az olduğundan tiroglobulin düzeyinin de düşük olması beklenmektedir. Dishormonogenez alt gruplarından biri olan *TG* gen mutasyonlarında da tiroglobulin sentez kusurlarına bağlı serum tiroglobulin düzeyi düşüktür (2,4). Yaşlara göre serum tiroglobulin düzeyleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir (14).

Serum total T4 düzeyi düşük TSH düzeyi normal olan bebeklerin bir kısmında tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) eksikliği mevcuttur. X'e bağlı kalıtım gösteren TBG eksikliğinde, santral hipotiroididen farklı olarak sT4 düzeyleri normaldir ve tedavi gerektirmez. Seçili vakalarda serum TBG düzeyi gönderilerek tanı konabilir (2).

Tablo 5. Yaşa göre serum tiroglobulin düzeyleri.

Yaş	Tiroglobulin ($\mu\text{g/L}$)
Kord kanı	14,7-101,1
Doğum-35 ay	10,6-92
3-11 yaş	5,6-41,9
12-17 yaş	2,7-21,9

2.4.2. İdrar İyot Konsantrasyonu

İyot eksikliği veya aşırı iyot maruziyetini değerlendirmek için bakılan yöntemdir. DSÖ spot idrar iyot konsantrasyonu 100 mcg/L altını iyot eksikliği olarak tanımlamaktadır (**Tablo 6**) (37).

Tablo 6. İdrar iyot düzeylerine göre tanımlama.

İdrar İyot Konsantrasyonu ($\mu\text{g/L}$)	İyot Düzeyi Sınıflaması
<20	Ağır iyot eksikliği
20-49	Orta iyot eksikliği
50-99	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli düzeyde iyot alımı
200-299	Normalin üzerinde iyot alımı
>300	Aşırı iyot maruziyeti

2.5. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.5.1. Kemik Matürasyonu

Yenidoğan döneminde kemik matürasyonunun gecikmesi intrauterin hipotiroidi maruziyetini gösteren önemli bir belirteçtir. Bu nedenle femur grafisinde distal epifiz alan değerlendirilerek kemik matürasyonu değerlendirilebilir (1,38).

2.5.2. Tiroid Ultrasonografisi (USG)

Konjenital hipotiroidi hastalarında görüntüleme yöntemi olarak en sık tercih edilen yöntemdir. USG ile tiroid bezinin boyutu, lokalizasyonu ve parankim yapısını değerlendirmek mümkündür. TD vakalarında sintigrafi kadar güvenilir değildir (39). Tiroid bezinin volümünün hesaplanmasında $En \times Boy \times Yükseklik \times 0,523$ formülü kullanılır.

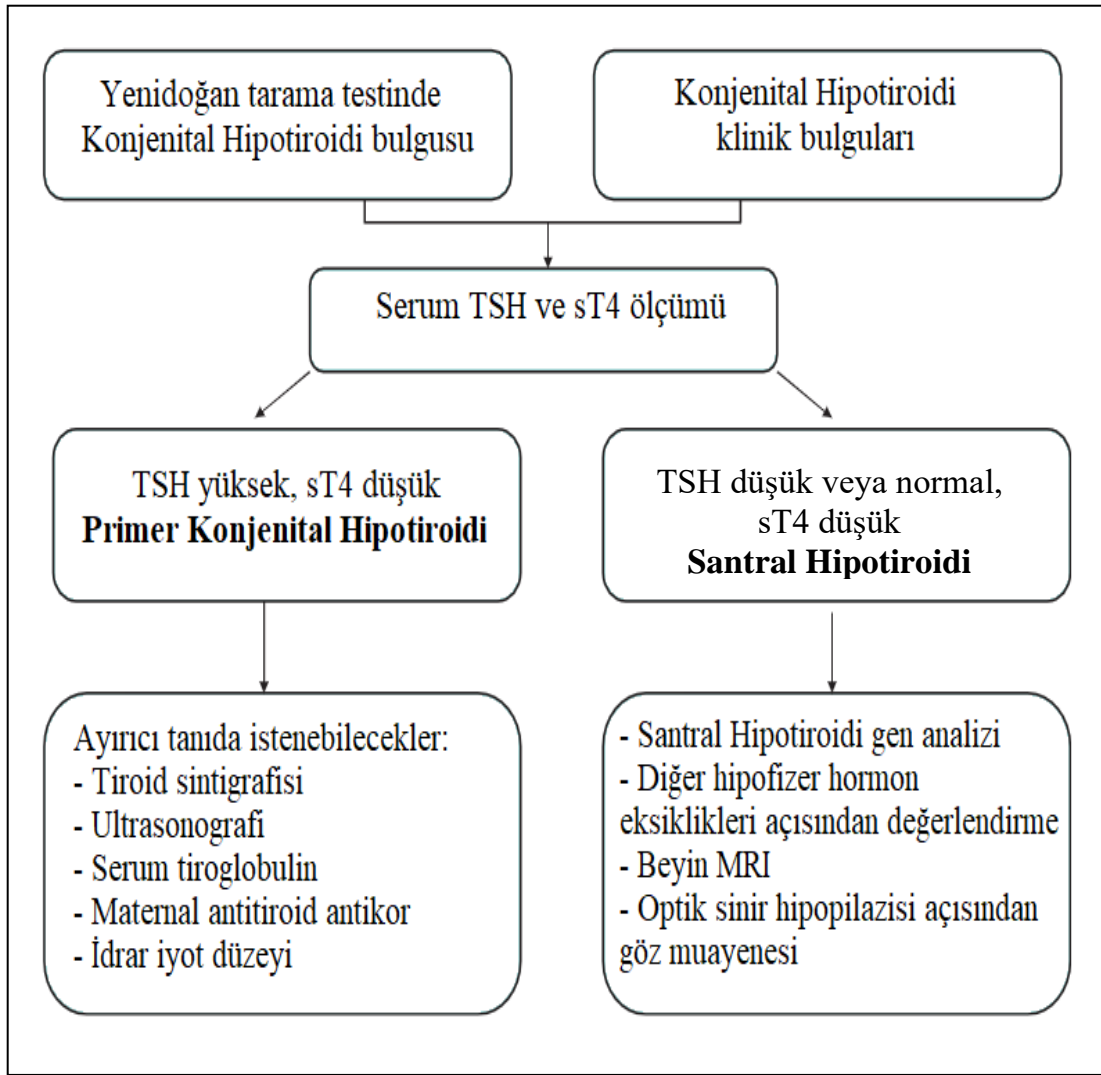
Renkli dopler USG'nin standart USG'ye göre daha duyarlıdır. Bir çalışmaya göre ektoptik tiroid dokusunun saptanmasında % 90 oranında başarı sağlamıştır (40). Ülkemizde Kayseri ilinde yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda tiroid volümü ortalaması $1,26 \pm 0,36$ ml olarak bulunmuştur (41).

2.5.3. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid bezinde agenezi, hemiagenezi, hipoplazi ve ektoptik tiroid dokusunu gösterir. Maternal tirotropin bloke edici antikor, *TSHR* ve *SLC5A5* gen mutasyonları gibi durumlarda da radyoaktif tutulum olmayabileceği için tutulum olmayan vakalar bunları ekarte etmek için ultrason ile değerlendirilmelidir (1,42,43).

Sintigrafi ^{123}I -sodyum iyodür veya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teknesyum perklorat ile uygulanır. ^{123}I daha duyarlı bir yöntem olmasına rağmen, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ maliyet olarak daha uygun olduğu ve daha hızlı sonuç verdiği için en yaygın kullanılan yöntemdir. I-131 radyoaktif maruziyeti yüksek olduğundan yenidoğanlarda önerilmez (1,43).

KH tanısal algoritmasına göre ayırıcı tanıda istenebilecek laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri **Şekil 2**'de; etiyolojik nedenlere göre tiroid USG, sintigrafi ve serum tiroglobulin düzeyi bulguları **Tablo 7**'de özetlenmiştir. (42,44)



Şekil 2. Konjenital hipotiroidi tanısal algoritma.

Tablo 7. Konjenital hipotiroidi nedenlerine göre ultrasonografi, sintigrafi ve serum tiroglobulin düzeyi bulguları.

TANI	Tiroid USG	Tiroid Sintigrafi	Tiroglobulin Düzeyi
Tiroid Disgenezi			
Tiroid agenezisi	Tiroid dokusu görülemez	Aktivite tutulumu yok	Saptanamaz
Ektopisi	Tiroid dokusu tiroid lojunda görülemez	Ektopik bezde tutulum var (sublingual veya perihoid lokalizasyonda)	Genellikle ↑, Normal veya ↑ olabilir
Hipoplazik bez	Küçük ötopik bez	Normal lokalizasyonlu bezde düşük tutulum	Normal veya ↓
Hemiagenezi	Hemitiroid	Hemitiroid	Normal
Dishormonogenez İlişkili Genler			
<i>SCL5A5</i>	Büyük tiroid bezi	Aktivite izlenmez veya ↓↓	↑
<i>TPO</i>	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↑↑, pozitif perklorat kovma testi	↑↑
<i>DUOX2 /DUOXA2</i>	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↑↑, pozitif perklorat kovma testi	↑
<i>TG</i>	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu var, normal perklorat kovma testi	↓↓ veya saptanamaz
<i>SCL26A4</i>	Normal veya büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↑↑, pozitif perklorat kovma testi	↑
<i>IYD</i>	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu var, normal perklorat kovma testi	↑
Geçici Hipotiroidi			
Akut iyot fazlalığı	İn situ normal tiroid bezi	Aktivite tutulumu izlenmez	Normal veya ↓
Kronik iyot eksikliği	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu var	↑
Maternal bloke edici antikorlar	Normal veya küçük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↓ veya izlenmez	Normal veya ↓

2.6. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMI

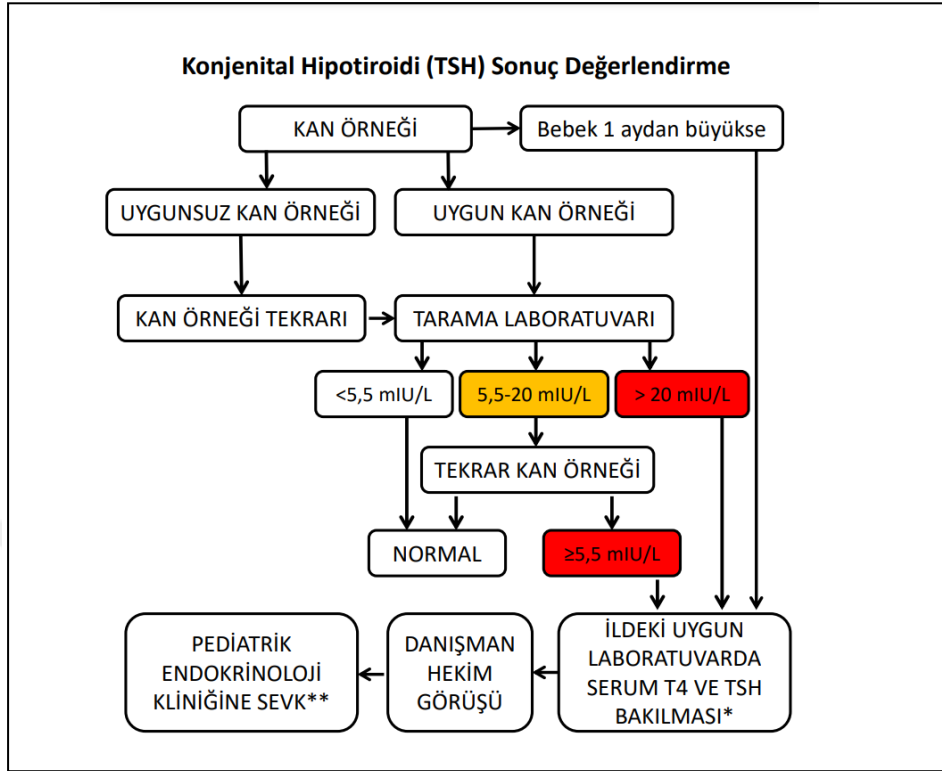
Erken teşhis ve tedavi ile KH'nin çocuklarda büyüme ve nörogelişim üzerine olumsuz etkilerinin önlenmesi, hastalığın yenidoğan döneminde özgül bir klinik bir bulgusunun olmaması ve taramanın halk sağlığı üzerinde olumlu bir fayda-maliyet oranının olması tarama programlarının önemini artırmaktadır (1).

KH taraması ilk olarak 1974 yılında Kanada'da uygulamaya başlanmıştır ve günümüzde tüm dünyada birçok ülkede uygulanmaktadır. Tarama testlerinin yaygınlaşması ile 1970-1980 yıllarında yaklaşık 1/7000-1/10.000 olan KH insidansı 1/3.000-1/4.000'e yükselmiştir (45,46).

Ülkemiz de dahil olmak üzere dünyada yaygın olarak kullanılan yöntem topuk bölgesinden filtre kağıdına alınan kan örneğinden TSH ölçülmesi, yüksek sonuçlandığı durumlarda sT4 ölçümü yapılmasıdır. TSH tabanlı tarama primer KH için en hassas yöntem olması ve maliyet etkin bir yöntem olmasına rağmen TSH yükselmesinde gecikme, santral hipotiroidi, tiroksin bağlayıcı globülin eksikliği ve hipotiroidi gibi vakaların tespitinde yetersizdir. T4 ölçümü yöntemi ile yapılan taramalar santral hipotiroidi tespiti için tek seçenektir ancak yanlış pozitiflik oranı daha yüksektir (6).

Ülkemizde 25 Aralık 2006 tarihinde Ulusal Tarama Programı'na eklenmiş ve fenilketonüri taraması ile birlikte yapılmaya başlanmıştır. Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından yürütülen tarama programı kapsamında ilk topuk kanı örneği doğumdan sonra 3. ve 5. günler arasında alınır. Merkez laboratuvarlarda değerlendirilen tarama örneklerinde TSH değerinin yüksek saptanan olgular bildirilir. Bu olgular buldukları ildeki uygun laboratuvarlarda serum TSH ve sT4 örneği vermesi için yönlendirilir ve konjenital hipotiroidi tanısı doğrulanır.

Taramanın başladığı ilk yıllarda TSH eşik değeri 20 mIU/mL olarak belirlenmiş, Ocak 2009 tarihinde 15 mIU/mL, 2016 yılında da 5,5 mIU/mL olarak güncellenmiştir (47). Uygun şekilde alınmış filtre kan örneğinde TSH değeri 5,5 mIU/mL altında ise bebek tarama testinden geçmiş kabul edilir. 5,5-20 mIU/mL arası sonuçlarda numunenin tekrar gönderilmesi 20 mIU/mL üzerinde sonuçlarda ise serum sT4 ve TSH bakılması için bölgedeki uygun laboratuvara yönlendirilir (**Şekil 3**).



Şekil 3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu konjenital hipotiroidi akış şeması.

2.7. TEDAVİ, TAKİP ve PROGNOZ

2.7.1. Tedavi Endikasyonları

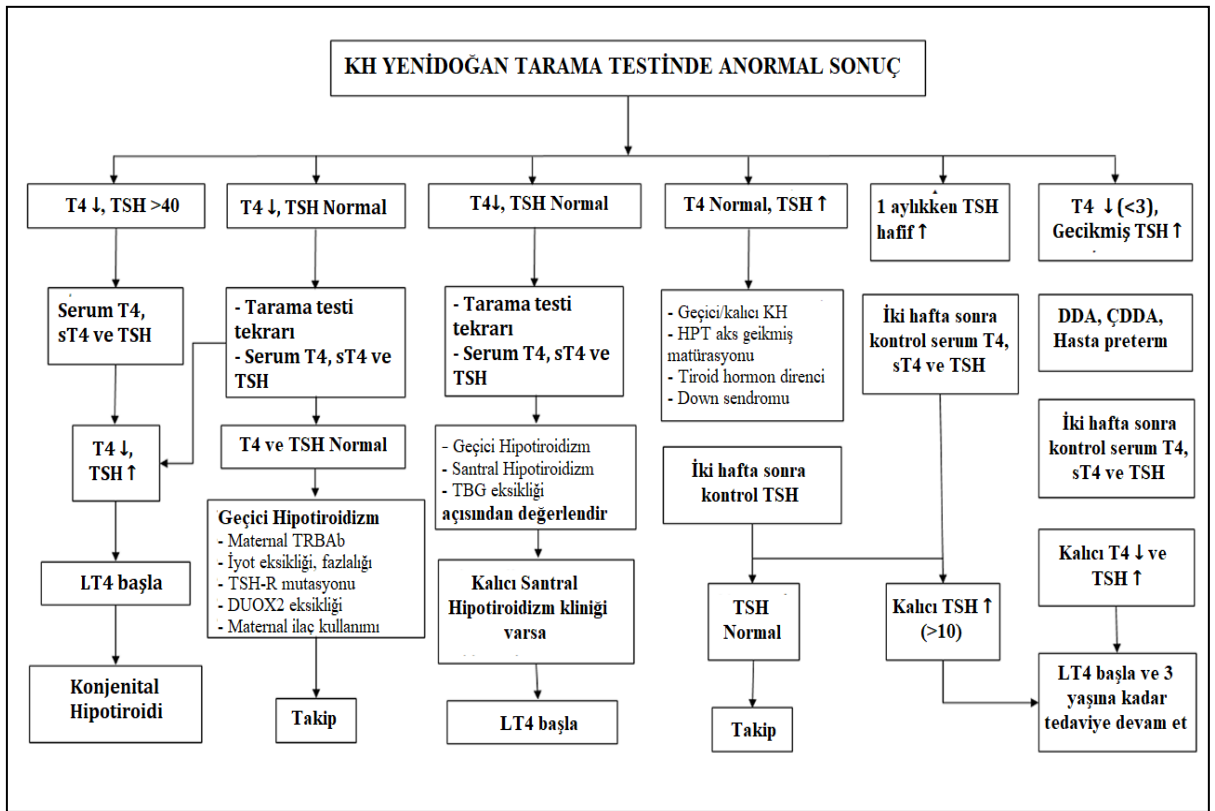
Konjenital hipotiroidi tedavisinde LT4 kullanılır. Başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gün'dür. Günde bir kez aç karnına oral olarak kullanılır. Nörogelişimsel etkilenmeyi minimuma düşürmek için tedaviye doğumdan sonra ilk iki hafta içerisinde başlanmalıdır (1,4).

Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği güncel kılavuzuna göre;

- Tiroid fonksiyon testlerine erişimin zor olduğu ülke ve bölgelerde topuk kanı TSH düzeyi >40 ise LT4 tedavisi başlanmalıdır.
- Serum sT4 düzeyi düşük ve TSH yaşa göre referans aralığının üzerinde ise LT4 tedavisi derhal başlanmalıdır.

- Yaşamın 2. haftasından itibaren alınmış olan doğrulama testinde serum TSH>20 ise sT4 normal değeri normal aralıkta olsa bile tedavi başlanmalıdır.
- 21 günlükten büyük, serum sT4 düzeyi normal aralıkta, sağlıklı bir bebekte TSH düzeyi 6-20 mIU/mL arasında gelirse 2 farklı yaklaşım uygulanabilir. İlki tedaviye hemen başlanarak bir süre sonra tedavinin kesilip tekrar TFT bakılması, ikincisi ise tedavisiz izlenerek 1-2 hafta sonra kontrol TFT ile tekrar değerlendirilmesidir.
- Serum sT4 ve TSH düzeylerinin ikisinin de düşük olduğu durumlarda santral hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir.
- Santral hipotiroidi tanısı konduktan sonra LT4 tedavisi başlanmadan önce adrenal yetmezlik açısından değerlendirilmeli ve gerekirse glukokortikoid tedavisi başlanarak adrenal krizin önüne geçilmelidir (1).

KH ve geçici hipotiroidizmde takip ve tedavi algoritması Şekil 4'te özetlenmiştir (21,46).



Şekil 4. Konjenital hipotiroidi ve geçici hipotiroidizmde tedavi algoritması.

2.7.2. İzlem

Konjenital hipotiroidi tedavisinde izlem, serum TSH ve sT4 düzeylerinin ölçümü ile yapılır. İlk izlem tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra yapılmalı, ardından hedef laboratuvar değerlerine ulaşılan kadar hasta 2 ila 4 hafta aralıklarla kontrole çağırılmalıdır. Tedavide hedef TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta tutulması, sT4 düzeyinin ise yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutmaktır (**Tablo 4**) (1,2,36).

Kontrol TFT tetkikinin son LT4 dozu alımından en az 4 saat sonra alınması önerilmektedir. sT4 düzeyindeki tek seferlik yüksek sonuç TSH normal aralıkta ve hipertiroidi bulguları yok ise tedavi dozunu azaltmak için bir endikasyon değildir. Tedavi dozunda değişiklik yapıldığında hasta 4-6 hafta sonra tekrar kontrole çağırılmalıdır. Beklenmeyen bir LT4 dozu artışı durumunda metabolizma ihtiyacının arttığı ya da emilimin azaldığı diğer hastalıklar, ilaçlar veya gıdaların etkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumun bir diğer nedeni ise adolesan grupta sık görülen tedaviye uyumsuzluktur (1).

Takipte Amerikan Pediatri Akademisinin önerdiği izlem aralıkları:

1. LT4 tedavisinin başlamasından 2-4 hafta sonra
2. Yaşamın ilk 6 ayında her 1-2 ayda bir
3. 6 ay ile 3 yaş arasında 3-4 ayda 1
4. 3 yaş sonra büyüme tamamlanana kadar her 6-12 ayda 1
5. Anormal değerler elde edildiğinde veya ilaç dozunda değişiklik yapıldıktan 4 hafta sonra ölçüm önerilmektedir (48).

2.7.3. Prognoz

Dishormonogenez, TD veya ektoptik tiroid gibi kalıcı konjenital hipotiroidisi olan hastalarda genellikle ömür boyu tiroid replasmanı gerekmektedir. Tiroid dokusu normal boyutta ve lokalizasyonda olan ve tanımlanmış bir hipotiroidi etiyojisi olmayan hastalarda hipotiroidinin geçici mi kalıcı mı olduğunu belirlemek için 3 yaşından sonra tedavinin belirli bir süre kesilmesi denenebilir. Daha sonra periyodik takiplere devam ederek geçici hipotiroidi tanısı konur veya gerekirse tedaviye tekrar başlanır. 3 yaşından büyük bir hastada LT4 dozunun 2 mcg/kg/gün altına inmesi tedaviyi başarıyla bırakma şansının yüksek olduğunu gösterir (2).

Entelektüel kapasite, nöropsikolojik gelişim ve büyüme açısından prognoz erken ve uygun şekilde tedavi edilen bebekler için çok iyidir. Ancak tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi alan çocuklar kretenizm olarak adlandırılan zihinsel ve büyüme gelişme geriliği tablosu ile karşılaşabilirler. Beyin gelişiminin çoğu hayatın ilk 2-3 yılında tamamlandığı için zeka geriliği olması durumunda geri dönüşü yoktur (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniklerine konjenital hipotiroidi tanısıyla izlenen, tiroglobulin düşüklüğü ve tanı anında guatr olması nedeniyle tiroglobulin sentez kusuru düşünülen olgular ile gerçekleştirildi. Bu olgular, konjenital hipotiroidi nedeniyle LT4 tedavisi almakta ve 3-6 ay ara ile Çocuk Endokrin polikliniğine kontrole gelmekteydiler. Çalışma sürecinde, bu olgulardan poliklinik kontrolünde alınan rutin TFT analizlerine ilaveten EDTA'lı mor kapaklı tüpe 2-3 cc kan alınarak TG gen mutasyonları çalışıldı. Ayrıca rutin poliklinik izleminin bir parçası olan, daha önceki başvurularda rutin olarak yapılmış test sonuçları ve LT4 dozları dosyadan/sistemden kaydedildi. Tüm olguların velilerine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü ve öncesinde SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni alındı (Karar No: 9/14, Tarih: 28/04/2022).

3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çocuk Endokrinoloji polikliniklerine konjenital hipotiroidi tanısıyla izlenen tiroglobulin düşüklüğü ve konjenital guatrı olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Tanı anında yapılan tiroid ultrasonografi değerlendirilmesinde Türk çocuklarda yaşa göre tiroid volümünün değerlendirildiği bir çalışma referans olarak alındı (49).

Serum tiroglobulin düzeyi yaşa göre normal aralığın (14) altında olan vakalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Tiroid disgenezi (agenezi, hemiagenezi, hipoplazi, ektopi) olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Konjenital guatrı olmayan veya serum tiroglobulin düzeyi normal ya da yüksek olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Konjenital guatrın diğer nedenlerinden biri olan iyot eksikliği veya fazlalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. GENETİK TEST YÖNTEMİ

Hastanın EDTA'lı tüpe alınan periferik kan numunesinden 200 mikrolitre tam kan 1000 mikrolitrelik pipet kullanılarak 1.5 mililitrelik Eppendorf tüpe aktarıldı. Bu numunenin üzerine 200 mikrolitre EcoPURE Lysis Buffer ilave edilerek güzelce karıştırıldı. İkinci aşamada 20 mikrolitre EcoPURE RNase eklendi ve oda ısısında 3 dakika bekletildi. Üçüncü aşamada 20 mikrolitre EcoPURE Proteinase K karışıma eklenerek iyice karıştırıldı ve 55 derecede 10 dakika inkübe edildi. Dördüncü aşamada karışıma 400 mikrolitre EcoPURE Binding Buffer eklenerek karıştırıldı. Beşinci aşamada karışım ECOPURE kolon toplama tüpüne aktarıldı. Daha sonra karışım masaüstü santrifüjde oda ısısında 14.000 devirde bir dakika çevirildi. Collection tüp atılarak colon yeni collection tüpüne yerleştirildi. Colonun üzerine 400 mikrolitre EcoPURE Wash Buffer1 eklendi ve yine masaüstü santrifüjde oda ısısında 14.000 devirde bir dakika çevirildi. Süzülen kısım (collection tüpü) atıldı ve EcoPURE colonun üzerine 500 mikrolitre EcoPURE Wash Buffer 2 eklendi, sonrasında masaüstü santrifüjde oda ısısında 14.000 devirde 30 saniye çevirildi. Bu aşamadan sonra süzülen kısım tekrar atılarak EcoPURE colonun üzerine 200 mikrolitre EcoPURE Wash Buffer 2 eklendi ve 2 dakika masaüstü santrifüjde 14.000 devirde çevirildi. Daha sonra EcoPURE colon 1.5 mililitrelik tüplere aktarıldı. 30-50 mikrolitre EcoPURE Elution Buffer EcoPURE colon'a eklendi ve karışım oda sıcaklığında beş dakika inkübe edildi. Bu aşamadan sonra masaüstü santrifüjde 30 saniye oda ısısında çevirildi. Pürifiye edilmiş olan DNA -20 derecede saklandı.

Yeni nesil DNA dizi analizinde kullanılacak DNA; DNA QUBİT Promega Fluorometer'da QUBİT ONE ds DNA System solüsyonu kullanılarak ölçüldü. Kullanılacak DNA 30 nanograma ayarlandı.

Yeni nesil DNA dizi analizi için KAPA HyperCap Workflow ROCHE kiti kullanıldı. Öncelikle örnek kütüphanesi hazırlandı bu kütüphane hazırlığı için KAPA HyperPlus Enzimatik Fragmantasyon kiti kullanıldı. Daha sonra örnek kütüphanesi amplifikasyon ve pürifikasyonu için MGIEasy DNA Adaptörü- Primer mikseri ve KAPA HyperPure beadleri kullanıldı. Örnekler KAPA Enrichment Problarla hibridize edildikten sonra yıkama yapılarak sadece hibridizasyonu gerçekleştiren örneklerin kalması sağlandı. Ardından zenginleştirilmiş DNA örnek kütüphanesi amplifiye ve pürifiye edilerek DNANanoball hazırlığı ve sekanslama işlemi yapıldı.

Sekansı yapılan verilerden ortaya çıkan ham datalar Genomize Seq veri analizi platformu aracılığı ile analiz edildi. (1000G, ESP, ExAC, GnomAD) görülme sıklığı, tahminleme algoritmaları (SIFT, PolyPhen ve benzeri) ile varyantın yıkıcılık etkisi gibi bilgiler eklendi.

Çalışmamızda kullanılan gen panelinde sadece *TG* gen analizi mümkün olmadığından olgularda tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek bütün genler analiz edildi. Yeni nesil DNA dizi analizi ile tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili 344 farklı gen analiz edildi. 4 gruba ayrılmış olan bu genler sırasıyla şu şekildedir;

Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 1

ABCB4, ABCB11, ABCC6, ABCC8, ACP5, ADA, ADAMTSL1, ADAR, ADAT3, ADCY5, AFF4, AIP, AIRE, AKT1, ALG8, ALMS1, ALX4, ANAPC1, APC, APC2, APOE, ARL6IP6, ARNT2, ARVCF, ATP6V1B2, ATP8B1, B3GLCT, B4GALT1, BAP1, BAZ1B, BCL7B, BCOR, BICRA, BMP4, BRAF, BTNL2, BUB1, BUB1B, BUB3, BUD23, C1QBP, CACNA1C, CACNA1S, CASZ1, CDH23, CDKN1B, CDKN1C, CDON, CEP57, CHD7, CLCNKB, CLIP2, CLPB, COMT, CPE, CTNNA1, CTNS, CYP27A1, DACT1, DCAF17, DCLRE1C, DDB1, DDOST, DEAF1, DISP1, DLL1, DMXL2.

Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 2

DNAH1, DNAJC19, DNAJC30, DNMI1, DUOX2, DUOXA2, DYRK1A, EIF2AK3, EIF4H, ELN, ENPP1, EXOSC2, EXT2, FANCI, FARSA, FDX2, FGF8, FGF13, FGFR1, FKBP6, FLCN, FLII, FMRI, FOXA2, FOXE1, FOXH1, FOXI1, FOXP1, FOXP3, FUCA1, FUT8, GABRA3, GABRD, GAS1, GATA1, GATA6, GCH1, GLI2, GLI3, GLIS3, GNAS, GNE, GP1BB, GPR161, GRM7, GTF2I, GTF2IRD1, GTF2IRD2, HBB, HESX1, HFE, HIRA, HLADRB1, HMGA2, HNF1B, HNRNP, HPD, HSD17B3, HSPG2, HYMAI, IFIH1, IFNG, IGF2, IGSF1, IL2RA, IL2RG, IL7R, IMPDH2, INSR, IPO8, IQSEC2, IRF4, IRS4, ITCH, IYD, JAK1, JMJD1C, KANSL1, KARS1, KAT6B, KCNAB2, KCNJ10, KCNJ11, KDM6A.

Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 3

KATNIP, KISS1R, KLF1, KMT2D, LEP, LEPR, LHX3, LHX4, LIFR, LIG4, LIMK1, LRBA, LRP4, LUZP1, MADD, MAGEL2, MARS1, MC2R, MCM8, MDM4, MEN1, METTL27, MLXIPL, MMP23B, MOGS, MPI, MRAP, MSTO1, MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3, MT-ND1, MT-ND4, MT-ND5, MT-ND6, MT-TF, MT-TH, MT-TL1, MT-TL2, MT-TN, MT-TQ, MT-TS1, MT-TS2, MT-TW, MTP, NCF1, NDN, NEXMIF, NF2, NIN, NKX2-1, NKX2-5, NNT, NODAL, NPHS1, NR1H4, NSD1, OCA2, OPA1, OTX2, PAX8, PCSK1, PDE4D, PDGFB, PDPN, PHF21A, PIEZO1, PIK3C2A, PIK3CA, PLAA, PLAG1, PLAGL1, PLVAP, PMM2, POLG, POLG2,

POLR3A, POLR3GL, POMC, POU1F1, POU3F4, PPP1R15B, PRDM16, PRKARIA, PRKCZ, PROKR2, PROP1, PTCH1, PTEN, PTRH2, RAG1, RAG2, RAI1, RBM28, RERE, RFC2, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNU7-1, ROBO1, RPL10, RREB1, RRM2B, SAA1, SALL1, SAMHD1, SCN4A, SEC24C, SECISBP2.

Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Gen Seti 4

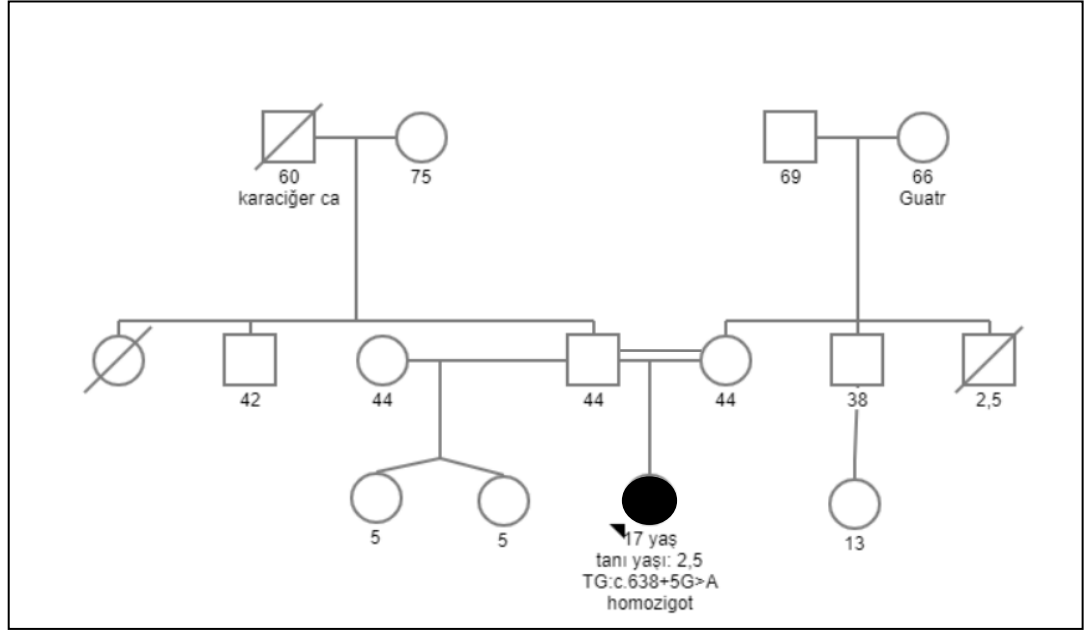
SEMA3E, SETBP1, SETD2, SGPL1, SHH, SIM1, SIX3, SKI, SKIV2L, SLC5A5, SLC6A17, SLC12A3, SLC16A2, SLC25A4, SLC26A4, SLC37A4, SMARCAL1, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMO, SNRPN, SOX3, SPEN, SPOP, SRD5A3, SRY, STAG2, STAR, STAT1, STAT3, STEAP3, STIL, STUB1, STX1A, SUFU, SUGCT, SVBP, TANGO2, TBC1D24, TBCK, TBL1X, TBL2, TBX1, TDGF1, TERT, TF, TG, TGIF1, THRA, THRB, TMEM67, TMEM270, TOM1, TONSL, TPO, TRAF7, TRAPPC9, TREX1, TRH, TRHR, TRIP13, TRMT10A, TSC1, TSC2, TSHB, TSHR, TTC37, TWNK, TXNRD2, UBE4B, UBR1, UBR7, UFD1, USP9X, VPS37D, WDR4, WDR11, WFS1, XRCC4, YRDC, YY1, ZBTB20, ZFP57, ZIC2, GTF2I, GTF2I, HNF1B, HNF1B, NPHS1, RMRP, RMRP, GTF2I, RMRP, HNF1B.

4. BULGULAR

Çalışma sonucunda 4 olgudan 3'ünde mutasyon tespit edildi. Olgu 1'de bilinen homozigot c.638+5G>A(p.P161Ffs5) “*splice site*” mutasyonu, olgu 2'de birleşik heterozigot ilk allelde bilinen c.7111C>T (p.Arg2371Ter) “*nonsense*” ve diğer allelde yeni (novel) c.5748C>A (p.Tyr1916Ter) “*nonsense*” mutasyonları, olgu 3'de bilinen homozigot c.1888C>T (p.Gln630Ter) “*nonsense*” mutasyonu tespit edildi. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları şu şekildedir;

OLGU 1

2,5 yaşında dış merkezde hipotiroidi tanısı alan ve LT4 kullanmakta olan 17 yaş kız olgu çalışmaya alındı. Olgunun normal spontan vajinal yol (NSVY) ile miadında 3600 gr doğduğu, yenidoğan döneminde KH düşündürecek geniş fontanel, makroglossi, sarılık gibi bir öyküsünün olmadığı, anne-baba arasında ikinci dereceden kuzen evliliği öyküsü olduğu, anne ve babasında hipotiroidi ve guatr olmadığı öğrenildi. Tanı anındaki fizik muayene, TFT ve tiroid USG verileri yoktu. 9 yaşından itibaren kliniğimizde takip edilmekte olan olgunun ilk başvuru anındaki fizik muayenesinde tiroid evre Ib palpabl, laboratuvar değerleri TSH: 9,2 mIU/mL (0,7-5,7), sT4: 0,96 ng/dL (0,8-1,9), tiroglobulin: 0,7 µg/L (5,6-41,9) idi. Tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve tiroglobulin (anti-TG) oto antikorları negatifti. Tiroid USG'de sağ lob: 13x19x45 mm, sol lob: 15x22x48 mm ve total volüm: 18 ml (>+2 SDS) (Yaşına göre ortalama±SD: 5,05±1,3) olan olgunun tanı anında başlanan LT4 dozu 25 mcg/gün'dü (2,5 mcg/kg/gün). 17 yaşında yapılan son muayenede boy 172 cm (1,52 SD), kilo 62,5 kg (0,67 SD), tiroid evre 1a palpabl ve mevcut LT4 dozu 100 mcg/gün'dü (1,6 mcg/kg/gün). Olgunun pedigri analizi **Şekil 5**'te gösterilmektedir.



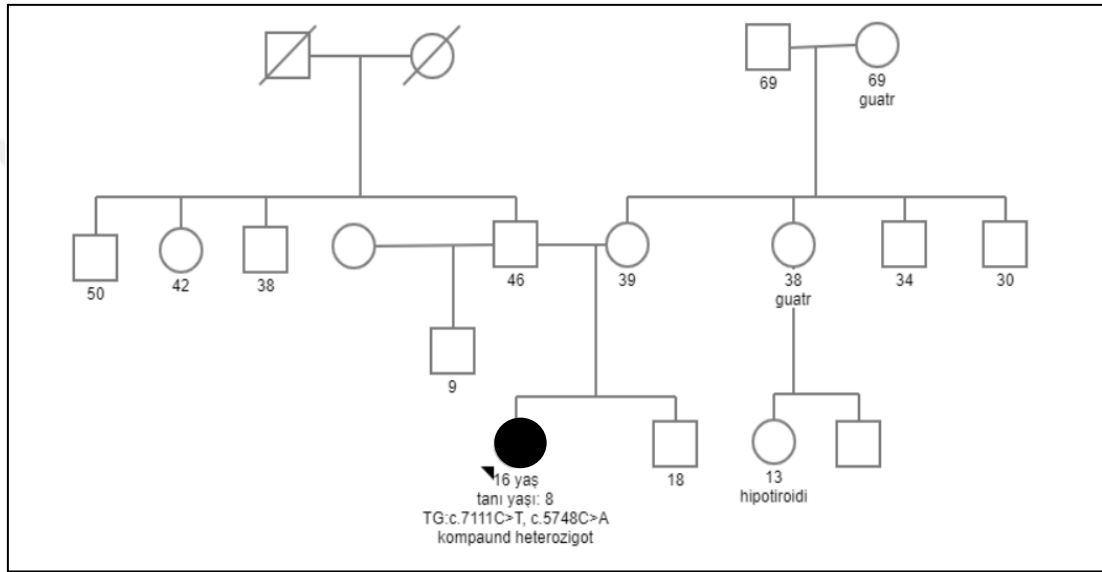
Şekil 5. Olgu 1 pedigr analizi.

Olgunun kliniğine yönelik olarak yapılan yeni nesil sekans (NGS) gen paneli analizi sonucunda *TG* geni NM_003235.5 numaralı transkriptte intron 5'te daha önce raporlanan homozigot c.638+5G>A(p.P161Ffs5) “*splice site*” mutasyonu tespit edildi.

OLGU 2

8 yaşında kliniğimizde hipotiroidi tanısı alan 16 yaş kız olgu çalışmaya alındı. Olgunun sezaryen ile miadında 3600 gr doğduğu, yenidoğan döneminde KH düşündürecek bir öyküsü olmadığı, neonatal KH taraması sonucunun normal olduğu, anne-baba arasında bilinen akrabalık öyküsü olmadığı, anne, baba ve 18 yaşında erkek kardeşinde hipotiroidi veya guatr öyküsü olmadığı öğrenildi. Tanı anında fizik muayenede evde Ib palpe guatrı olan olgunun laboratuvar değerleri TSH: 47,27 mIU/mL (0,7-5,7), sT4: 0,25 ng/dL (0,8-1,9), tiroglobulin: 0,06 µg/L (5,6-41,9) idi. Tanı anında bakılan anti-TPO ve anti-TG oto antikorları negatifti. Olgunun tiroid USG ölçümleri sağ lob: 22,3x30,4x53,5, mm sol lob: 22,3x26,3x41,1 mm ve total volüm: 31,5 ml (>+2 SDS) (Yaşına göre ortalama±SD: 4,4±1,2) idi. Ayrıca tiroid USG'de her iki tiroid lobunda en büyüğü sol lobunda 7,5 mm çapında yer yer kistik dejenerasyon gösteren nodüler görünüm mevcuttu. Olguya tanı anında başlanan

LT4 dozu 50 mcg/gün'dü (2 mcg/kg/gün). 13 yaşında kontrol tiroid USG 'de sol lob alt polde 14x11 mm boyutunda anekoik içerikli solid nodül ve ince mikrokalsifikasyon kümesi izlenmesi üzerine ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı ve patoloji sonucu benign foliküler nodül olarak raporlandı. 16 yaşında yapılan son muayenede boy 151,5 cm (-1,82 SD), kilo 52 kg (-0,62 SD) tiroid lb palpabl, mevcut LT4 dozu 125 mcg/gün'dü (2,4 mcg/kg/gün). Olgunun pedigri analizi **Şekil 6**'da gösterilmektedir.



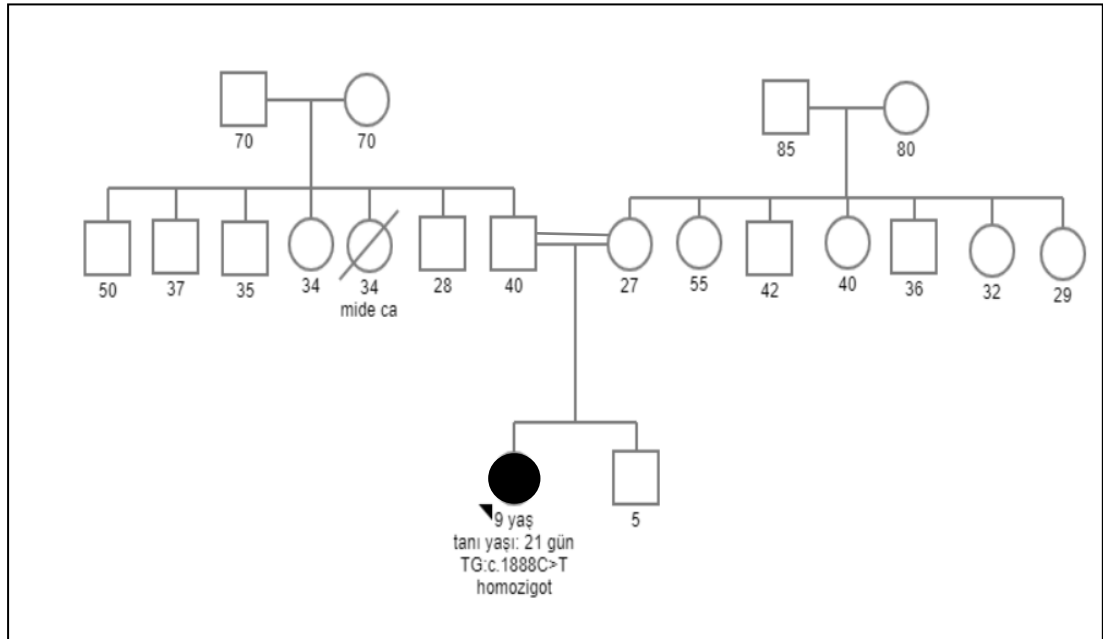
Şekil 6. Olgu 2 pedigri analizi.

Yapılan genetik analiz sonucunda *TG* geninde birleşik (compound) heterozigot mutasyon tespit edildi. İlk allelde ekzon 41'de bilinen c.7111C>T (p.Arg2371Ter) "nonsense" mutasyon, diğer allelde ise ekzon 31'de yeni (novel) c.5748C>A (p.Tyr1916Ter) "nonsense" mutasyon tespit edildi.

Olguda tespit edilen c.5748C>A mutasyonu klasik veritabanı Clinvar'da tanımlı değildi. ACMG klasifikasyonuna göre (50) PVS1 ve PM2 kriterlerini karşılayarak olası patojen bir değişim olarak tanımlandı. Saptanan mutasyon ile ilgili literatürde daha önce tanımlanmış bir olgu yoktu ve ilk olarak çalışmamızda tespit edildi.

OLGU 3

Yenidoğan döneminde KH taraması sonrası tarafımıza yönlendirilen ve kliniğimizde tanı alan 9 yaş kız olgu çalışmaya alındı. Olgunun sezaryen ile miadında 2500 gr (SGA) doğduğu, anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu, anne, baba ve 5 yaşında erkek kardeşinde hipotiroidi ve guatr öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde İb palpabl guatrı mevcuttu. 21 günlükken bakılan laboratuvar değerleri TSH: 450 mIU/mL (0,5-6,5), sT4: 0,32 ng/dL (0,9-2,3), tiroglobulin: 0,2 µg/L (10,6-92) ve tiroid oto antikorları negatif olan olguya 25 mcg/gün (10 mcg/kg/gün) dozunda LT4 başlandı. 5 yaşındaki tiroid USG değerlendirmesinde sağ lob: 9x9x33, mm sol lob: 8x10x30 mm, total volüm: 4,6 ml (>+2 SDS) (Yaşına göre ortalama±SD: 2,92±0,64) ve tiroid parankimi heterojen görünümdeydi. 9 yaşında yapılan son muayenesinde boy 142,2 cm (1,22 SD), kilo 31,6 (0,17 SD), tiroid evre İb palpabl, mevcut LT4 dozu 87,5 mcg/gün'dü (2,5 mcg/kg/gün). **Şekil 7**'de olgunun pedigri analizi gösterilmektedir.

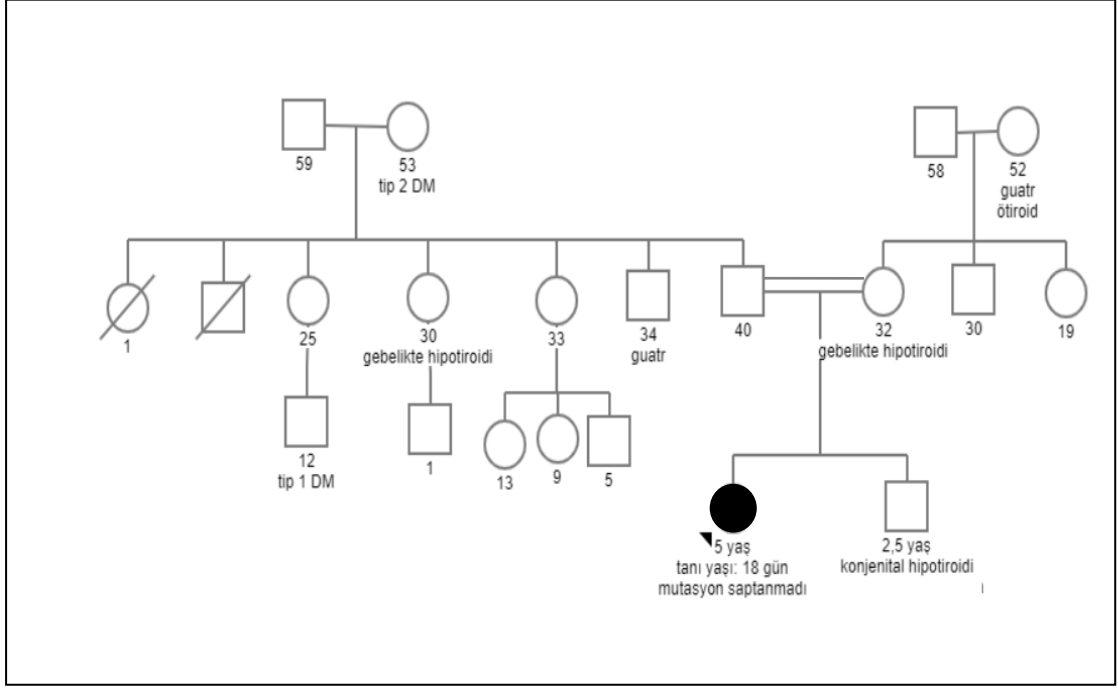


Şekil 7. Olgu 3 pedigri analizi

Yapılan genetik analiz sonucunda *TG* geni ekzon 9'da bilinen homozigot c.1888C>T (p.Gln630Ter) 'nonsense' mutasyonu tespit edildi.

OLGU 4

18 günlükken uzamış sarılık nedeniyle araştırılıp KH tanısı alan 5 yaşında kız olgu çalışmaya alındı. Olgunun sezaryen ile miadında 3450 gr doğduğu, anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği, annede gebelikte hipotiroidi öyküsü ve 2 yaşında erkek kardeşinde yenidoğan taramasında saptanmış olan KH yks olduğu öğrenildi. Tanı anında fizik muayenesinde evre Ia guatrı vardı, laboratuvar değerleri TSH: 349,95 mIU/mL (0,5-6,5), sT4: 0,22 ng/dL (0,9-2,3), tiroglobulin: 0,67 µg/L (10,6-92) ve tiroid oto antikorları negatifti. Tanı anında başlanan LT4 dozu 50 mcg/gün'd (12,5 mcg/kg/gün). 2 yaşında yapılmış olan USG değerlendirmesinde sağ lob: 27x15x13, mm sol lob: 14x16x29 mm, total volüm: 5,8 ml (>+2 SDS) (Yaşına göre ortalama±SD: 2,2±0,69) ve tiroid parankimi heterojen görünümdeydi. 5 yaşında yapılan son muayenede boyu 114,8 cm (0,12 SD), kilosu 20,5 kg (0,31 SD), tiroid nonpalpabl, mevcut LT4 dozu 25 mcg/gün (1,25 mcg/kg/gün) ve kontrol tiroglobulin düzeyi 0,01 µg/L (5,6-41,9) idi. Olgunun 2 yaşında erkek kardeşinde yenidoğan taraması ile saptanarak tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü olup LT4 kullanmaktaydı. Kardeşinin tanı anında fizik muayenede tiroid nonpalpabl, laboratuvar değerleri TSH: 10,86 mIU/mL (0,5-6,5), sT4: 0,22 ng/dL (0,9-2,3), tiroglobulin: 13,75 µg/L (10,6-92) idi. 2 yaşında yapılan USG'de tiroid bezi hipoplazik, total tiroid volümü 0,81 ml (<-2 SDS) idi. Tiroglobulin düzeyi normal ve tiroid USG'de guatrı olmadığından çalışma grubuna alınmadı. **şekil 8**'de olgunun pedigrisi analizi gösterilmektedir.



Şekil 8. Olgu 4 pedigrisi analizi.

Olgunun yapılan genetik analiz sonucunda patojen bir varyant tespit edilmedi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymamasına rağmen KH kliniği olan olgunun erkek kardeşine de genetik analiz yapıldı ve patolojik varyant saptanmadı. (**Tablo 8**)

Tablo 8. Olguların klinik, laboratuvar ve *TG* gen mutasyonu verileri.

Olgu No	Tanı Yaşı	TSH (mIU/mL)	sT4 (ng/dL)	Tiroglobulin (µg/L)	Tiroid Volüm (ml)	Mevcut Yaş (yıl)	Mevcut LT4 dozu (mcg/kg/g)	Aile Öyküsü	Akra balık	Mutasyon	ACGM
1	2.5 yıl	9,20	0,96	0,70	18>+2 sds	17,25	1,6	Yok	Var	Bilinen Homozigot c.638+5G>A	-
2	8 yıl	47,27	0,25	0,06	31,5>+2 sds	16,30	2,4	Yok	Yok	Birleşik Heterozigot Bilinen c.7111C>T, Novel c.5748C>A	Olası Patojen
3	21 gün	450	0,32	0,20	4,6>+2 sds	9	2,5	Yok	Var	Bilinen Homozigot c.1888C>T	-
4	18 gün	349,95	0,22	0,67	5,8>+2 sds	5,25	1,25	Anne (gebelikte hipotiroidi)	Var	Mutasyon saptanmadı	-

5. TARTIŞMA

Tiroglobulin, tiroisitler tarafından üretilerek foliküler lümene salgılanan ve tiroid hormon sentezi sürecinde önemli bir rolü olan 2767 amino asitlik büyük bir proteindir. *TG* gen varyantları kalıcı KH yol açar ve otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiği için olguların homozigot ya da birleşik heterozigot genotipe sahip olması bekledir. Bugüne kadar, insan *TG* genindeki 249 varyantın başta KH olmak üzere tiroid hastalıklarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bunlardan 29'u “*splice site*”, 42'si “*nonsense*”, 143'ü “*missense*”, 7'si duplikasyon, 3'ü insersiyon, 23'ü delesyon, 1'i çerçeve içi (*inframe*) delesyon ve 1'i kusurlu DNA inversiyonu olarak saptanmıştır (51). *TG* gen mutasyonları bizim çalışmamızda da olduğu gibi tüm genin ekzon ve intronlarına dağılan heterojen bir spektrum göstermektedir (52).

Yukarıda belirtildiği üzere, şimdiye kadar saptanan *TG* gen mutasyonlarının çoğunluğu “*nonsense*”, “*missense*” ve “*splice site*” mutasyonlardan oluşmaktadır. Bu mutasyonlar %90 oranında geleneksel PCR tabanlı yaklaşımlar ve ardından sistematik dizi analizi ile tanımlanabilirken; yaklaşık %12 oranında görülen “*Copy Number Variation*” (CNV) kaynaklı mutasyonları bu yöntemle saptamak mümkün değildir (52, 53).

Genom Toplama Veri tabanında (GnomAD) indekslenen *TG* varyantlarının ayrıntılı popülasyon ve biyoinformatik tahmin analizlerinin incelendiği bir çalışmada literatürde bildirilmeyen ve tahmin programlarına göre patojen olabilecek 282 yeni *TG* varyantı tanımlanmıştır. GnomAD popülasyonunda, potansiyel patojen varyantların heterozigot taşıyıcılarının tahmini prevalansı 1:320 olarak bulunmuştur. Avrupalı (Fin), Avrupalı (Fin olmayan) ve Aşkenazi Yahudi etnik gruplarında anlamsız “*nonsense*” varyantların açık bir şekilde baskın olduğunu gösterirken, Güney Asya ve Afrika/Afrikalı-Amerikalı popülasyonlarda “*nonsense*” varyantlarının baskın olduğu gösterilmiştir (51). Bizim çalışmamızda Olgu-1'de c.638+5G>A “*splice site*” varyantı saptanmıştır. Olgu 2'de c.7111C>A ve c.5748C>A, Olgu 3'te c.1888C>A “*nonsense*” varyantları saptanmıştır ve bu varyantlar fonksiyon kaybedici mutasyon grubundadır.

Olgu 1’de tespit edilen c.638+5G>A mutasyonu ilk olarak 2016 yılında KH fenotipi olan iki kardeşin ikisinde de homozigot olarak saptanmıştır (54). Aynı yıl içerisinde Li ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir diğer çalışmada Türk kökenli ve ebeveynlerinde birinci derece kuzen evliliği öyküsü olan KH tanılı 2 kardeşte homozigot genotipte saptanmıştır (55). Kardeşlerden ilki 19 yaşında erkek, 3 günlükken bakılan kan tetkikleri TSH: >50 mIU/mL (1,0-20,0), sT4: 1,55 ng/dL (11,0-21,5), tiroglobulin: 0,83 µg/L (10,6-92) saptanırken; diğeri 14 yaşında kız, 3 günlükken bakılan tetkiklerinde TSH: >50 mIU/mL (1,0-20,0) sT4: 1,39 ng/dL (11,0-21,5), tiroglobulin: 0,66 µg/L (10,6-92) olarak saptanmıştır.

Olgu 2’de ilk allelde tespit edilen c.7111C>T mutasyonu ilk olarak 2019 yılında Santos-Silva ve arkadaşları tarafından Portekiz’de yayınlanan bir çalışmada 19 yaşında bir olguda tanımlanmıştır. Olgunun neonatal guatr, KH, serum tiroglobulin düşüklüğü (0.16 µg/L), öz geçmişinde cerrahi müdahaleye gerek kalmadan kendiliğinden kapanmış olan yarık damak öyküsü olup, soy geçmişinde ise herhangi bir özellik yoktur (56). Olgu 2’de diğeri allelde tespit edilen c.5748C>A varyantı ile literatürde daha önce tanımlanmış bir olgu bulunmamaktadır ve ACGM kriterlerine göre olası patojen olarak tanımlanmaktadır. *TG* genindeki bu değişim yeni (novel) bir mutasyon olarak literatüre geçecektir. Bu durum çalışmamızın değerini artırmaktadır.

Olgu 3’de tespit edilen c.1888C>T mutasyonu ilk olarak 2014 yılında Cangül ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada anne-babaları arasında 1. derece kuzen evliliği öyküsü olan 2 Türk kardeşte tanımlanmıştır. Olguların ikisi de yenidoğan döneminde tanı almıştır ve tanı anında TSH: 80 mIU/mL, sT4: 0,6 ng/dL olarak saptanmıştır. Olguların ikisinde de serum tiroglobulin düzeyi düşüklüğü mevcuttur. Kardeşlerden birinde neonatal guatr olmasına rağmen diğeri tiroid volümü yaşına göre normal boyuttadır (57).

2013 yılında Arjantin’de yayınlanan bir çalışmada Türk kökenli anne-babaları arasında akraba evliliği öyküsü olan KH, guatr ve tiroglobulin düşüklüğü olan 3 kardeşte I-PCR (Inverse-PCR) yöntemi kullanılarak *TG* geninde literatürde ilk olarak klinik ile ilişkili intragenik inversiyon saptanmıştır (53). Araştırmamızda kullandığımız yeni nesil dizi analizi yöntemi ekzonların ve ekzon/intron sınırlarının

sıralaması ile gerçekleştirildiğinden, inversiyon veya translokasyon gibi yapısal mutasyonlarda her zaman yeterli değildir.

Çalışmamızda yeni nesil dizileme yöntemi ile daha önceden tanımlanmış tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek genler taranmıştır. Ancak, hedeflediğimiz sekans dışında kalan ve daha önce tanımlanmamış uzak bölgelerdeki varyasyonlar veya derin intronik alanlardaki mutasyonlar kliniğe neden olmuş olabilir. Ayrıca; yeni nesil dizileme yöntemi ile DNA metilasyonu gibi nedenlere bağlı epigenetik değişiklikleri ve büyük delesyon-duplikasyonları saptamak mümkün değildir. Bu amaçla; multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), mikroarray gibi yöntemlere başvurulabilir.

Olgu 4'te mutasyon saptanmamasının nedeni TG geninde yaklaşık %12 oranında görülen CNV'ler olabilir. Bu yüzden bu olguya 2. planda mikroarray analizi yapılması, bunun sonucunda mutasyon saptanmaması durumunda ise tüm ekzon dizilemesi (WES) analizi yapılması planlanmıştır.

2013 yılında Cangül ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada 83 Türk ve 21 Pakistanlı dishormonogez tanımlı ve hepsinde ailede akraba evliliği ve/veya ailede birden fazla olgu bulunan bir çalışma grubunda dishormonogenez genleri taranmıştır. Bu çalışmada toplamda 28 olgu ile her 2 ırkta da en sık *TPO* mutasyonu saptanmış olup ardından *TG* ve *PDS* gen mutasyonları gelmektedir (58). 2019 yılında Sudanlı çocuklardan oluşan bir popülasyonda yapılmış diğer bir çalışmada akrabalığın yaygın olduğu popülasyonlarda *TPO* ve *TG* gen mutasyonları prevalansının arttığını belirtmektedir. Bu çalışmada *TG* mutasyonlarının yüksek insidansının nedenlerinden birinin 48 ekzon ve 2700'den fazla aminoasit içeren büyük bir gen olmasına bağlanabileceğini savunmuştur. Ancak, önceki çalışmalarda gösterdiği üzere daha küçük dishormonogenez genlerinde yüksek mutasyon oranlarının olması bu teoriyi desteklememektedir (59). *TPO* mutasyonları akraba evliliğinin yaygın olmadığı toplumlarda da dishormonogenezin en sık nedenleri arasındadır. Portekiz ve Çin'de yapılan prevalans çalışmaları bunu desteklemektedir (13,60). Bizim çalışmamızda çalışma grubunu oluşturan 4 olgudan 3'ünde ve mutasyon tespit edilen 3 olgudan 2'sinde akrabalık öyküsü vardır.

Tiroid bezi tiroid lojunda ve normal boyutta olan KH'nin moleküler temeli tam olarak anlaşılammıştır (61). Nicholas ve arkadaşları tarafından 2016 yılında

yayınlanmış bir çalışmada; 49 KH olgusu dishormonogenez (*TG, TPO, DUOX2, DUOXA2, IYD, SLC5A5, SLC26A4*) ve *TSHR* gen mutasyonları açısından taranmış ve 29 olguda klinik ile ilişkili olduğu düşünülen varyant tespit edilmiştir. Bunların 19 tanesi monogeniktir ve sırasıyla; 12 tanesi *TG*, 4 tanesi *TPO*, 2 tanesi *DUOX2* ve 1 tanesi *TSHR* genlerinde saptanmıştır. Diğer 10 vaka ilgili genlerde digenik mutasyonları barındırmaktadır ve “triallelik etki” ile sonuçlanan digenik kalıtımın KH fenotipine neden olabileceğini desteklemektedir (50). Bizim çalışmamızda bütün dishormonogenez genleri de dahil olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek 344 farklı gen taranmıştır ve saptanan mutasyonların hepsi sadece *TG* genindedir (monogenik mutasyon).

Siffo ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayınlanmış bir çalışmada 7 farklı aileden KH, guatr ve serum tiroglobulin düzeyi çok düşük olan 8 olguda *TG* gen mutasyonları araştırılmıştır ve 3 adet yeni, 4 adet önceden tanımlanmış *TG* mutasyonu saptanmıştır (62) Bizim çalışmamızda olguların fenotipik özellikleri benzerdir ve bu durum serum tiroglobulin düzeyi düşüklüğünün *TG* mutasyonu tanısı koymada en önemli belirteç olduğunu desteklemektedir.

TG gen mutasyonlarında klinik spektrum hafif-ağır hipotiroidizm semptomları arasında değişmektedir. Olguların çoğunluğunda konjenital guatrın eşlik ettiği KH vardır ve yenidoğan döneminde tanı alırlar ancak bazı hafif klinikle giden olgular daha ileri yaşlarda tanı alabilmektedir. 2012 yılında Citterio ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada guatr, hipotiroidizm ve tiroglobulin düşüklüğü olan 7 farklı aileden 13 olguda *TG* gen mutasyonu saptanmış ve olguların tanı yaşları yenidoğan döneminden 16 yaşa kadar çeşitlilik göstermektedir (63). Bizim çalışmamızda *TG* mutasyonu saptanan 1 olgu yenidoğan döneminde diğerleri 2,5 ve 8 yaşlarında tanı almışlardır.

2018’de Makretskaya ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada neonatal tarama veya kontrol laboratuvar TSH düzeyi 90 mIU/mL üzerinde olan 243 KH olgusu ve 56 kontrol grubunda tiroid disgenezi veya dishormonogenez ile ilişkili 12 gen (*TPO, PAX8, NKX2-5, IYD, SLC26A4, TG, FOXE1, NKX2-1, DUOX2, DOUXA2, TSHR, SLC5A5*) taranmış ve 92 olguda klinik ile ilişkili olabilecek mutasyon tespit edilmiştir. Mevcut literatür verilerinin aksine bu çalışmada dishormonogenez sıklığı (%84,8), tiroid disgenezine (%13,1) oranla daha fazla

bulunmuştur. Bu durum tiroid disgenezi olgularındaki genetik polimorfizm ve çalışmaya dahil edilen gen sayısının kısıtlı olması ile açıklanabilir. Bu çalışmada dishormonogenez grubu içerisinde en sık TPO mutasyonları (%32,6), 2. sırada *DUOX2* (%26,1), 3. sırada *TG* (%8,7) mutasyonları yer almaktadır. *TG* mutasyonu saptanan 8 olgunun 7'sinin görüntüleme verileri mevcuttur ve bunlardan sadece ikisinde guatr vardır. Yazarlar mevcut literatüre aykırı olan bu durumun postnatal ağır iyot eksikliği veya LT4 tedavisinin anti-guatrejenik etkisine bağlı olabileceğine inanmaktadır (64). Bizim çalışmamızda KH etiolojisinde rol oynayabilecek 344 farklı genin değerlendirilmesi çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır. Bu durum olgularda *TG* dışındaki gen mutasyonlarının veya poligenetik etkinin kliniği etkileme riskini azaltmaktadır. Ayrıca, çalışmamızda LT4 tedavisinin anti-guatrejenik etkisinden etkilenmemesi için olguların tanı aldıktan sonra erken dönemde çekilmiş olan tiroid USG verileri kullanılmış ve literatürle uyumlu olarak *TG* gen mutasyonu mevcut tüm olgularda guatr saptanmıştır.

Literatürde *TG* gen mutasyonlarının genetik spektrumu ve genotip/fenotip ilişkisi hakkında çalışmalar az olmakla birlikte bu konuda en kapsamlı çalışmalardan biri Hu ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır. Çin'de yenidoğan taraması ile KH tanısı almış 382 olguda *TG* gen mutasyonlarının tarandığı kohort çalışmada 8 olguda homozigot 2 olguda birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Homozigot c.274+2T>G mutasyonu olan olgularda kliniğin ağır seyrettiği ve serum tiroglobulin düzeylerinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (65).

Literatürde ülkemizden yayınlanan ve *TG* gen mutasyonlarını araştıran 2014 yılında Cangül ve arkadaşlarının 2 yeni “*nonsense*” varyant olgularını içeren vaka sunumu (54) dışında *TG* gen mutasyonlarını araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Bu açıdan çalışmamızın literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. **Tablo 9**'da görüldüğü üzere çalışma bulgularımızdan c.638+5G>A ve c.1888C>T varyantlarının önceki çalışmalarda da Türk kökenli olgularda saptanmıştır. Ancak Türk çocuklarında *TG* mutasyon sıklığı, en sık görülen mutasyonlar ve genotip/fenotip ilişkisinin açıklanabilmesi için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 9. Türk kökenli *TG* mutasyonu olgularını içeren çalışmalar.

Referans	Çalışmanın Yapıldığı Ülke	<i>TG</i> Mutasyonu (Lokalizasyon)
Citterio ve arkadaşları, 2013	Arjantin	Kusurlu DNA inversiyonu
Cangül ve arkadaşları, 2014	Türkiye	c.1888C>T (Ekzon 9) c.1911G>A (Ekzon 9)
Nicholas ve arkadaşları, 2016	İngiltere	c.3149G>T (Ekzon 13) c.2177G>A (Ekzon 10) c.4478G>A (Ekzon 21) c.8054G>T (Ekzon 47)
Li ve arkadaşları, 2016	Almanya	c.638+5G>A (İntron 5)
Çalışmamız	Türkiye	c.638+5G>A (İntron 5) c.711C>T (Ekzon 41) c.5748C>A (Ekzon 31) (Novel) c.1888C>T (Ekzon 9)

Literatürde *TG* gen mutasyonları ile tiroid kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. 2005 yılında Hishinuma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çocukluk döneminde tespit edilen dev guatr kliniği ile KH tanısı almış olan 14 olguda; *TG* geninde homozigot veya birleşik heterozigot C1264R, C1996S, C1996S ve C1077R mutasyonları tespit edilmiştir. Bu olgulardan 11'ine guatr nedeniyle tiroid cerrahisi uygulanmış ve 6'sında papiller 1'inde foliküler olmak üzere toplamda 7 olguda (%67) tiroid kanseri tespit edilmiştir (66). Opere olan olgulardan 8'i guatr tanısı aldıktan ameliyat olana kadar LT4 tedavisi kullanmıştır. Bu çalışma erken tanı ve tedavinin guatr gelişimini önlemede ve tiroid kanseri riskini azaltmada ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

2006 yılında Alzahrani ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir vaka sunumunda 21 ve 19 yaşında tekrarlayan guatr nedeniyle birkaç kez tiroid cerrahisi yapılmış olan 2 kardeşte *TG* geninde homozigot g.IVS5+1G>A “*splice site*”

mutasyonu tespit edilmiştir. 5 yaşına kadar tanı almamış olan ve 7 yaşında LT4 tedavisi başlanmış ancak tedaviye uyumsuz olan büyük kardeşe 15 yaşında guatr nedeniyle parsiyel bilateral tiroidektomi uygulanmış ve metastatik foliküler tiroid kanseri tanısı konmuştur (67).

2010 yılında Raef ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir vaka sunumunda 25 ve 31 yaşlarında tekrarlayan guatr, hipotiroidizm ve tiroglobulin düşüklüğü olan 2 kardeşte homozigot c.6725G>A mutasyonu tespit edilmiştir. Çocukluk döneminde KH tanısı almış ancak LT4 tedavisini düzenli kullanmamış olan büyük kardeş 21 yaşında papiller tiroid kanseri 29 yaşında metastatik papiller tiroid kanseri tanısı almıştır (68).

2020 yılında Yoon ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada 14 yaşında hipotiroidi tanısı alarak LT4 başlanan ve o zamanda beri düzenli kullanmakta olan olgu 46 yaşında anaplastik tiroid kanseri tanısı almıştır. Genetik analiz sonucunda *TG* geninde birleşik heterozigot ilk allelde ekzon 17’de c.3790T>C (p. Cys1264Arg) mutasyonu ve diğer allelde ekzon 41’de c.7070T>C (p.Leu2357Pro) mutasyonu saptanmıştır (69) (**Tablo 10**).

Tablo 10. *TG* gen mutasyonu ilişkili tiroid kanseri olguları.

Referans	Tiroid Kanseri Tipi (Olgu Sayısı)	Uzak Metastaz	<i>TG</i> Mutasyonu
Hishinuma ve ark., 2005	Papiller (6), Foliküler (1)	Yok	c.3790T>C (p.C1264R), c.7123G>A (p.G2375R), c.3229T>C (p.C1077R), c.5986T>A (p.C1996S)
Alzahrani ve arkadaşları, 2006	Foliküler (1)	Kafatası kemiği, abdomen ve femur	g.IVS5+1G>A (stop kodon)
Raef ve arkadaşları, 2010	Papiller (1)	Kafatası kemiği, pelvis ve akciğer	c.6725G>A (p.R2223H),
Yoon ve arkadaşları, 2020	Anaplastik (1)	Akciğer, kemik ve karaciğer	c.3790T>C (p.C1264R), c.7070T>C (p.L2347P)

Yukarıda belirtilen olgularda görüldüğü üzere; *TG* gen mutasyonu ilişkili tiroid kanseri olgularının çoğunda geç tanı alma, LT4 tedavisine geç başlanma veya tedaviye uyumsuzluk gibi nedenlerden dolayı yüksek TSH konsantrasyonları ve uzun süredir devam eden konjenital guatr mevcuttur. TSH, tiroid epitel hücreleri için bir büyüme faktörü görevi üstlendiği için kronik TSH stimülasyonunun tiroid nodüllerinin oluşumunu, neoplazik değişikliklerin oluşumunu ve ilerlemesini teşvik ettiği düşünülmektedir. (17,70). Ancak erken tanı almış ve LT4 tedavisini düzenli kullanmış olgularda da tiroid kanseri gelişebildiği için malignite gelişimini sadece uzun süreli TSH yüksekliği ile açıklamak mümkün değildir. Tiroid kanseri gelişimi açısından dishormonogenez genleri içerisinde önemli bir payı olan *TG* gen mutasyonlarında, maligniteye sebep olan diğer faktörler ve genotip-fenotip ilişkisinin açıklanması büyük önem arz etmektedir. Bu yüzden bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dishormonogenezi olan KH olgularında tiroid bezinde neoplastik değişiklik ile nükleer atipi arasında ayırım yapmak, özellikle tiroid nodüllerinin varlığında son derece önemlidir. Seçili olgularda; klinik, görüntüleme ve genetik analiz verilerine göre tiroidektomi kararı alınabilir (7). Bizim çalışmamızda olgu 2’de sol lob alt polde 14x11 mm boyutunda anekoik içerikli, ince mikrokalsifikasyon kümesi içeren solid tiroid nodülü saptanmıştır. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu benign olarak yorumlanan lezyon halen takip altındadır. Bu yüzden *TG* gen mutasyonu düşünülen olgulara zamanında genetik tanı konulması ve tiroid kanseri açısından yakın takip önerilir.

6. SONUÇLAR

1. *TG* gen mutasyonu olan olgularda genellikle KH, tiroglobulin düzeyi düşüklüğü ve konjenital guatr olması beklenir.
2. Klinik olarak bu bulgulara sahip olan hastalarda *TG* gen mutasyonu analizi yapılmasını önermekteyiz.
3. Çalışma grubumuzdaki 4 olgunun 3'ünde *TG* geninde klinik ile ilişkili mutasyon saptanmıştır.
4. Mutasyonlardan biri yeni, diğer üçü daha önce tanımlanmış mutasyonlardır.
5. Çalışmamız ülkemizde yapılan *TG* mutasyonlarının değerlendirildiği ilk kapsamlı çalışmadır.
6. Bulgularımız *TG* mutasyonlarının tüm gen üzerinde heterojen bir dağılım gösterdiğini desteklemektedir.
7. Bulgularımızın *TG* mutasyonlarının aydınlatılmasında literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.
8. Literatürde *TG* gen mutasyonları ile tiroid kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Bu yüzden; *TG* gen mutasyonlarının aydınlatılmasının olgularda tiroid nodülü ve guatr takibi, erken tiroidektomi kararları açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. van Trotsenburg P, Stoupa A, Lé J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology European Society for Pediatric Endocrinology. *Thyroid* 2021;31:387-419.
2. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clinics in Perinatology* 2018;45(1):1-18.
3. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: A review. *JAMA Pediatrics* 2016;170(10):1008-1019.
4. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World Journal of Pediatrics* 2019;15(2):124-134.
5. Mio C, Grani G, Durante C, Damante G. Molecular defects in thyroid dysgenesis. *Clinical Genetics* 2020;97(1):222-231.
6. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology* 2018;179(6):297-317.
7. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review. *Hormones* 2021;20:225-236.
8. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics* 2011;23(4):421-428.
9. Spitzweg C, Morris JC. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010;322(1-2):56-63.
10. Forli F, Lazzerini F, Auletta G, Bruschini L, Berrettini S. Enlarged vestibular aqueduct and Mondini Malformation: audiological, clinical, radiologic and genetic features. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2021;278(3):2305-2312.
11. Royaux IE, Suzuki K, Mori A, Katoh R, Everett LA, Kohn LD, et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (*PDS*), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 2000;141(2):839-845.
12. 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 dysmorphogenesis. *European Journal of Endocrinology* 2007;156(5):511-519.
13. Fu C, Xie B, Zhang S, Wang J, Luo S, Zheng H, et al. Mutation screening of the TPO gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *BMJ Open* 2015;6:1-6.
14. Nelson textbook of pediatrics (21st edition). Elsevier 2020;part XXV:2914-2922.
15. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Thyroglobulin gene mutations in congenital hypothyroidism. *Hormone Research in Paediatrics* 2011;75(5):311-321.
16. Hishinuma A, Fukata S, Nishiyama S, Nishi Y, Oh-Ishi M, Murata Y, et al. Haplotype analysis reveals founder effects of thyroglobulin gene mutations C1058R and C1977S in Japan. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(8):3100-3104.
17. Penna G, Rubio IGS, Brust ES, Cazarin J, Hecht F, Alkmim NR, et al. Congenital hypothyroidism and thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer* 2021;28(9):217-230.

18. Matakidou A, Hamel N, Popat S, Henderson K, Kantemiroff T, Harmer C, et al. Risk of non-medullary thyroid cancer influenced by polymorphic variation in the thyroglobulin gene. *Carcinogenesis* 2004;25(3):369-373.
19. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010;322(1-2):91-98.
20. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, Lèger A, Goudie D, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*; 2008;358:1811-1818.
21. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, Paul van Trotsenburg AS. Diagnosis and management of central congenital hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology* 2021;12:1-16.
22. Naafs JC, Verkerk PH, Fliers E, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. *European Journal of Endocrinology* 2020;183(6):627-636.
23. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: To treat or not to treat. *Translational Pediatrics* 2017;6(4):349-350.
24. Evliyaoğlu O, Kutlu A, Kara C, Atavci SG. Incidence of iodine deficiency in Turkish patients with congenital hypothyroidism. *Pediatrics International* 2008;50(3):276-280.
25. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001;24:116-130.
26. Hamby T, Kunnel N, Dallas JS, Wilson DP. Maternal iodine excess: An uncommon cause of acquired neonatal hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018;31(9):1061-1064.
27. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *Journal of Pediatrics* 2012;161(4):760-762.
28. Bliddal S, Rasmussen ÅK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 2011;7(7):396-406.
29. Çetinkaya S, Kendirvi HNP, Ağladıoğlu SY, Baş VN, Özdemir S, Bozkurt C ve ark. Address for Correspondence Hypothyroidism Due to Hepatic Hemangioendothelioma: A Case Report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2010;2(3):126-130.
30. Rai R, Singh DK, Kiran Bhakhri B. Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2021;65(6):723-729.
31. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatrics and Neonatology* 2018;59(1):3-14.
32. Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2022;35(19):3761-3769.
33. World Health Organization. Goitre as a determinant of the prevalence and severity of iodine deficiency disorders in populations background. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System* 2014:1-6.

34. Pimentel J, Chambers M, Shahid M, Chawla R, Kapadia C. Comorbidities of thyroid disease in children. *Advances in Pediatrics* 2016;63(1):211-226.
35. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: An update. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010;33(2):225-233.
36. Buluş AD, Andıran N Çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri* 2015;6(5):48-53.
37. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers (3rd edition) 2007:1-98.
38. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC, et al. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dyshormonogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica* 2004;93(10):1301-1306.
39. Livett T, LaFranchi S. Imaging in congenital hypothyroidism. *Current Opinion in Pediatrics* 2019;31(4):555-561.
40. 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 2003;88(11):5145-5149.
41. Kurtoğlu S, Akcakuş M, Güneş T, Kiriş A. Yenidoğan bebeklerde tiroid volümü ve idrar iyot düzeyleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002:69-75.
42. Rastogi MV, Lafranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5(17):1-22.
43. Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Razi M, Agroiya P, et al. Congenital hypothyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015;19(2):221-227.
44. 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. *Hormone Research in Paediatrics* 2014;81(2):80-103.
45. Torresani T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Endocrine Development* 2014;26:44-49.
46. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;28(2):175-187.
47. Dilli D, Özbaş S, Acican D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U, ve ark. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2013;5(2):73-79.
48. Rose SR, Brown RS. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2291-2303.
49. Kurtoğlu S, Öztürk MA, Köklü E, Güneş T, Akçakuş M, Yıkılmaz A, ve ark. Thyroid volumes in newborns of different gestational ages: Normative data. *Archives of Diseases in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2008;93(2):171.
50. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015;17(5):405-424.

51. Pio MG, Siffo S, Scheps KG, Molina MF, Adrover E, Abelleyro MM, et al. Curating the gnomAD database: Report of novel variants in the thyroglobulin gene using in silico bioinformatics algorithms: Computational analysis of TG variants. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2021;534.
52. Citterio CE, Rivolta CM, Targovnik HM. Structure and genetic variants of thyroglobulin: Pathophysiological implications. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2021;528:1-35.
53. Citterio CE, Rossetti LC, Souchon PF, Morales C, Thouvard-Viprey M, Salmon-Musial AS, et al. Novel mutational mechanism in the thyroglobulin gene: Imperfect DNA inversion as a cause for hereditary hypothyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013;381(1-2):220-229.
54. Nicholas AK, Serra EG, Cangul H, Alyaarubi S, Ullah I, Schoenmakers E, et al. Comprehensive screening of eight known causative genes in congenital hypothyroidism with gland-in-situ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101(12):4521-4531.
55. Li Y, Salfelder A, Schwab KO, Grünert SC, Velten T, Lütjohann D, et al. Against all odds: Blended phenotypes of three single-gene defects. *European Journal of Human Genetics* 2016;24(9):1274-1279.
56. Santos-Silva R, Rosário M, Grangeia A, Costa C, Castro-Correia C, Alonso I, et al. Genetic analyses in a cohort of Portuguese pediatric patients with congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2019;9:1-9.
57. Cangul H, Boelaert K, Dogan M, Saglam Y, Kendall M, Barrett TG, ve ark. Novel truncating thyroglobulin gene mutations associated with congenital hypothyroidism. *Endocrine* 2014;45(2):206-212.
58. Cangul H, Ayca Z, Olivera-Nappa A, Saglam H, Schoenmakers NA, Boelaert K, ve ark. Thyroid dysmorphogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clinical Endocrinology* 2013;79(2):275-281.
59. Rjb B, Bruellman RJ, Watanabe Y, Ebrhim RS, Creech MK, Abdullah MA, et al. Increased prevalence of TG and TPO mutations in Sudanese children with congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020;105(5):1564-1572.
60. Rodrigues C, Jorge P, Pires Soares J, Santos I, Salomão R, Madeira M, et al. Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005;152(2):193-198.
61. 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;98(4):1395-1402.
62. Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras MB, Balbi VA, Chiesa A, et al. Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2018;473:1-16.
63. Citterio CE, Machiavelli GA, Miras MB, Gruñeiro-Papendieck L, Lachlan K, Sobrero G, et al. New insights into thyroglobulin gene: Molecular analysis of seven novel mutations associated with goiter and hypothyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013;365(2):277-291.
64. Makretskaya N, Bezlepina O, Kolodkina A, Kiyayev A, Vasilyev EV, Petrov V, et al. High frequency of mutations in “dysmorphogenesis genes” in severe congenital hypothyroidism. *Plos One* 2018;13(9):1-13.

65. Hu X, Chen R, Fu C, Fan X, Wang J, Qian J, et al. Thyroglobulin gene mutations in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2016;423:60-66.
66. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid* 2005;15(9):1079-1084.
67. Alzahrani AS, Baitei EY, Zou M, Shi Y. Metastatic Follicular Thyroid Carcinoma Arising from Congenital Goiter as a Result of Novel Splice Site Mutation in the Thyroglobulin Gene. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(3):740-746.
68. Raef H, Al-Rijjal R, Al-shehri S, Zou M, Al-Mana H, Baitei EY et al. Biallelic p.R2223H Mutation in the Thyroglobulin Gene Causes Thyroglobulin Retention and Severe Hypothyroidism with Subsequent Development of Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95(3):1000-1006.
69. Yoon JH, Hong AR, Kim HK, Kang HC. Anaplastic thyroid cancer arising from dysmorphogenetic goiter: C.3070T>C and Novel c.7070T>C mutation in the thyroglobulin gene. *Thyroid* 2020;30(11):1676-1680.
70. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009;16(4):1065-1072.