

Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: evaluation of clinical and laboratory findings

Bumin Dünder, Aslıhan Boyacı*, Özlem Sangün, Nihal Dünder*

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerin klinik ve laboratuvar bulgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Hashimoto tiroiditi tanısı almış, yaşları 4-17 yıl arasında değişen toplam 78 hasta, çalışmaya alındı. Tüm olguların tanı ve izlemdeki tiroid işlev testleri, tiroid peroksidaz antikolları (anti-TPO), tiroid ultrasonografileri, fizik muayene bulguları ve aile öyküleri değerlendirildi.

Bulgular: Tanı sırasında iki (%2,6) olguda hipertiroidi saptanırken, 10'unda (%11,7) hipotiroidi, 17'sinde (%21,8) subklinik hipotiroidi, 49'unda (%62,8) ise ötiroidi tablosu vardı. En sık karşılaşılan klinik bulguların sinirlilik, aşırı terleme, kilo artışı ve iştahsızlık olduğu görüldü. Tanı anında 63 olguda (%80,8) guatr, 52 olguda (%66,7) anti-TPO pozitifliği saptandı. Ötiroid olan 19 olgunun izleminde iki hastada hipertirodi, birinde hipotiroidi ve birinde subklinik hipotiroidi geliştiği gözlemlendi. Olguların 31'inin (%39) ailelerinde HT veya tiroid hastalığı öyküsü vardı.

Çıkarımlar: Hashimoto tiroiditli çocuk ve ergen olgularda tanı ve izlem sırasında klinik ve laboratuvar bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Olguların yakın izlemi önemlidir. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 318-22*)

Anahtar sözcükler: Çocuk, ergen, Hashimoto, tiroidit

Summary

Aim: The objective of this study was retrospective analyses of clinical and laboratory findings of children and adolescents with Hashimoto thyroiditis.

Material and Method: We evaluated 78 patients with HT who were between 4-17 years of age. Physical examination and family history of the patients, thyroid functions, auto-antibody titers and USG scans were evaluated retrospectively.

Results: Two (2.6%) patients presented with hyperthyroidism, while 10 (11.7%), 17 (21.8%) and 49 (62.8%) patients with hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and euthyroidism, respectively. The major symptoms were nervousness, sweating, weight gain and loss of appetite. Sixty-three (80.8%) patients had goiter and 52 (66.7%) patients had positive anti-thyroid peroxidase antibody at diagnosis. Among the 19 patients who were eutyroid initially two patients became hyperthyroid, one became hypothyroid and one became subclinical hypothyroid during follow-up. Family history for thyroid disease was determined in 31 (39%) patients.

Conclusions: Clinical and laboratory findings may vary at diagnosis and during follow-up in children and adolescents with HT. Periodic monitoring of the patients is very important. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 318-22*)

Key words: Adolescent, child, Hashimoto, thyroiditis

Giriş

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi (HT), ilk kez 1912 yılında otopside

elde edilen tiroid dokularında yapılan inceleme sonucunda Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (1,2). Endemik iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde hipotiroidin en sık sebebidir (2,3). Kızlarda ve genetik yatkınlığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bumin Dünder, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel.: +90 246 211 93 11 E-posta: bumindundar@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 19.10.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.06.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

olan bireylerde daha sık görülmektedir (4,5). Hashimoto tiroiditi tanısı serumda artmış tiroid antikorlarının saptanması ve/veya ince iğne aspirasyon biyopsi bulgularının olması ile konur (6). Hastaların çoğu yakınmasız guatr ile doktora başvurmaktadır ve başvuru sırasında ötiroidizm, hipotiroidizm veya hipertiroidizm tabloları görülebilmektedir (2,6,7).

Bu çalışmada HT tanısı almış çocuk ve ergen olgularımızın klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularının geriye dönük araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Çocuk Endokrinoloji Kliniği'mizde 2003 ile 2009 yılları arasında HT tanısı almış, ortalama izlenen süresi 14,5±5,7 ay (ortalama±standard sapma) olan ve yaşları 4-17 yıl arasında olan 78 hasta (67 kız, 11 erkek) alındı. Hashimoto tiroiditi tanısı guatr ve/veya bozuk tiroid işlev testleri olan hastaların serumlarında anti-tiroid antikorlarının gösterilmesi ile konuldu.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, aile öyküsü, klinik ve laboratuvar özellikleri, kontrollerdeki fizik muayene ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelendi. Tiroid işlev testleri ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikor düzeyleri incelenen hastalar, tanı ve izlem sırasındaki tiroid işlev testlerine göre ötiroid (T4 ve TSH düzeyleri normal sınırlarda),

hipotiroid (düşük T4, yüksek TSH), subklinik hipotiroid (normal T4, yüksek TSH) ve hipertiroid (yüksek T4, baskılanmış TSH) olarak gruplara ayrıldı.

Tiroid işlev testleri ve anti-tiroid antikorları ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle Beckman Coulter Dxl800 cihazında, cihaza uyumlu kit ile (Beckman Coulter Access kit, USA) çalışıldı. Tiroid ultrasonografisi (USG) Esaote MPX796FD2 markalı cihaz ile aynı uzman radyolog tarafından yapıldı. Tiroid USG ile tiroid hacmi genişlikxuzunlukxderinlikx0,523 formülü ile hesaplandı ve yaşa göre 97. persantilin üzerindeki değerler guatr olarak değerlendirildi (8,9).

İstatiksel analiz için SPSS-15,0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdelere hesaplandı. İstatiksel karşılaştırmada çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı, anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların 67'si kız (%85,9), 11'i erkek (14,1) idi. Kızların 53'ü (%79,1), erkeklerin ise üçü (%27,3) tanı sırasında ergen değildi.

İlk başvuruda olguların yakınmaları sıklıkları ile beraber Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık başvuru yakınmaları sinirlilik, aşırı terleme, kilo artışı ve iştahsızlık olarak saptanmıştır.

Hastaların ilk başvuru sırasında ortalama tiroid hormon düzeyleri ve antikor titreleri sırasıyla; sT4: 0,039±0,25 ng/dL, TSH: 0,45±0,55 µIU/mL ve anti-TPO: 464,4±585 IU/mL olarak saptandı. Tanı anında 52 olguda (%66,7) antiTPO pozitif bulunurken; olguların ikisinde (%2,6) hipertiroidi, 10'unda (%11,7) hipotiroidi, 17'sinde (%21,8) subklinik hipotiroidi, 49'unda (%62,8) ötiroidi saptandı. Tablo 2'de hastaların cinsiyet, yaş, guatr varlığı ve anti-TPO düzeylerinin tiroid işlev durumlarına göre dağılımı gösterilmiştir. Olgular tiroid işlev durumlarına göre karşılaştırıldığında; anti-TPO düzeyleri, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05), ancak guatr saptanan olguların içinde ötiroid hastaların oranı anlamlı olarak fazla bulundu (p=0,022). Hastaların yaşlarına

Yakınma	Hasta sayısı (n)
Sinirlilik	21 (%26,9)
Aşırı terleme	11 (%14,1)
İştahsızlık	7 (%8,9)
Kilo artışı	7 (%8,9)
Saç dökülmesi	6 (%7,6)
Çarpıntı	4 (%5,1)
Kabızlık	3 (%3,8)
Hiperaktivite	1 (%1,2)
Boy kısalığı	1 (%1,2)

	Hipertiroidi	Hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi	Ötiroidi	p
Hasta Sayısı n (%)	2 (%2,6)	10 (%12,8)	17 (%21,8)	49 (%62,8)	0,120
Cinsiyet					
Kız	20	10	16	39	0,127
Erkek	0	0	1	10	0,206
Yaş ort.(yıl)	11,8±0,2	11,1±2,2	12,7±2,0	12,3±3,0	0,311
Guatr var	1	7	13	42	0,022
Guatr yok	1	3	4	7	0,436
Anti-TPO (IU/mL)	212	489±644	573±636	426±570	0,542

göre tiroid hacimleri guatr olanlar ve olmayanlar için sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2'de belirtilmiştir.

Cinsiyet ve ergenlik durumlarına göre değerlendirildiğinde de olguların tanı anında guatr sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Olguların 52'sine (%66,7) tanıdan hemen sonra tedavi verilirken, 26 olgu (%33,3) tedavisiz izleme alınmıştı. Tedavi alan 28 (%51,8) olguya baskılama amaçlı, 16'sına (%30,8) subklinik hipotiroidi, altısına (%11,5) hipotiroidi ve iki tanesine (%3,8) hipertiroidi nedeniyle tedavi başlanmıştı.

Bir yıldan fazla izlemi olan 29 olgunun başlangıçta guatr saptanan 25 tanesinin 15'inde (%60) izlemde guatrın kaybolduğu gözlemlendi. Tedavi almadan izleme alınan olguların izleminde ikisinde hipertiroidi, birinde hipotiroidi ve bir tanesinde subklinik hipotiroidi gelişmesinden dolayı daha sonra tedavi başlandı. Tablo 4'te bir yıldan fazla izlemi olan olguların izlem ve tedavi sonrası tiroid durumları gösterilmiştir.

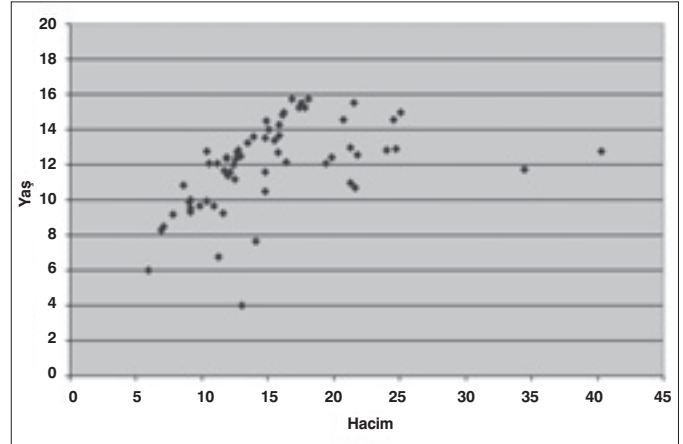
Tüm hastalara tiroid USG yapıldı. Tiroid USG hastaların 19'unda (%26,8) normal bulunurken, 46'sında (%66,2) heterojenite ve beşinde (%7) nodül saptandı. Dört hastaya nodül sebebiyle ince iğne biyopsisi yapıldı ve hepsinde lenfositik tiroidit ile uyumlu görünüm saptandı.

İdrar iyot atılımı hastaların 19'unda değerlendirilmişti. On üç (%68,4) hastada iyot eksikliği saptandı ve gerekli öneriler yapıldı. Olguların 31'inin (%39) ailelerinde HT veya idiyopatik hipotiroidi öyküsü vardı. Olgularımızın hiçbirinde diğer otoimmün hastalıklara rastlanmadı.

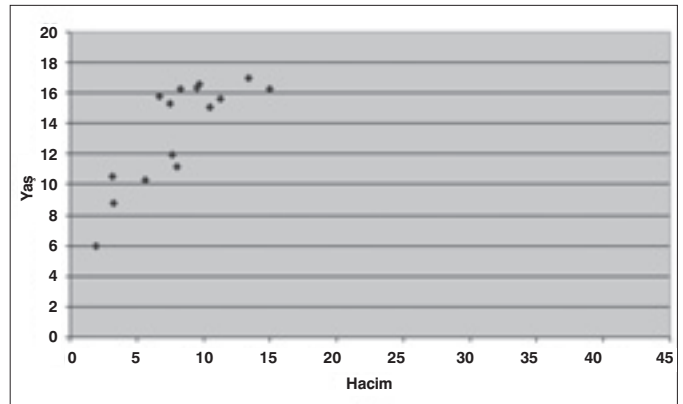
Tartışma

Hashimoto tiroiditi çocuk ve ergenlerde hipotiroidi ve tiroid bezinde büyümeye sebep olan edinisel hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktadır (4,7,10-12). Etiolojide iyodun fazla alımı, çeşitli viral enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır (1,3,7,11). Hashimoto tiroiditi ile bazı HLA antijen gruplarının birlikteliğinin bildirilmesi genetik yatkınlık zemininde hastalığın geliştiğini düşündürmektedir (2,7,12,13). Tiroid folliküllerinin lenfosit ve plazma hücreleri ile tutulumu sonucu gelişen tiroid dokusunda hasar ve atrofi hastalık patojenezini oluşturmaktadır (7,13-15).

Hashimoto tiroiditi çocuk ve ergen yaş grubunda en sık 12-14 yaşlar arasında görülmektedir; süt çocukluğu döneminde bile bildirilen olgular olmasına rağmen, dört yaşın altında oldukça nadirdir. (2,3,13,16,17). Ülkemizde Yeşilkaya ve ark. (13) çalışmasında HT için yaş ortalaması $12,4\pm 2,97$ yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşının



Şekil 1. Guatr olmayan hastaların yaş- tiroid hacmi ilişkisi



Şekil 2. Guatr olan hastaların yaş-tiroid hacmi ilişkisi

Tablo 3. Cinsiyet ve ergenlik duruma göre olgularda guatr sıklığının dağılımı

	Guatr var (n) %	Guatr yok (n) %	p
Kız	14 (%20,9)	53 (%79,1)	0,364
Erkek	1 (%9,1)	10 (%90,9)	0,271
Ergen	47 (%83,9)	9 (%16,1)	0,264
Ergenlik öncesi	16 (%72,7)	6 (%27,3)	0,312

Tablo 4. İzlem süresi >12 ay olan olguların başvuru sırasında ve 12. ayın sonundaki tiroid işlev durumları

Başvuruda	12 ayın sonunda				Toplam
	Hipotiroidi	Hipertiroidi	Subklinik hipotiroidi	Ötiroid	
Hipotiroidi	1	0	0	1	2
Subklinik hipotiroidi	0	0	2	6	8
Ötiroidi	1	2	1	15	19
Toplam	2	2	3	22	29

12,20±0,31 yıl olması ve dört yaş altında olgu saptanmaması literatürle uyumlu gözükmektedir (1,2,13).

Hashimoto tiroiditi kızlarda daha sık görülmektedir. Literatürde kız/erkek oranı 2-9/1 arasında bildirilmiştir (1,2,7,10,13,15,16,18,19). Bu çalışmada kız/erkek oranı 6/1 olarak saptanmış ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hashimoto tiroiditinde başvuru sırasındaki yakınmalar oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Tiroid bezinin yeterli tiroid hormonu salgılayamamasından dolayı gelişebilecek hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi ile ilişkili olarak olgularda boy kısalığı, sinirlilik, kabızlık ve adet düzensizliği gibi yakınmalar ortaya çıkmaktadır (7). Çalışmamızda olguların başlangıç yakınması olarak bildirdikleri en sık beş bulgu; sinirlilik, aşırı terleme, iştahsızlık, kilo artışı ve saç dökülmesi olarak saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditi sıklıkla hipotiroidiye yol açmasına rağmen, hastalarda hipertiroidi ve ötiroidi tabloları da görülebilmektedir (2,4,7,15,20). Hastalar sıklıkla tiroiditin başlangıç fazında tanı aldıkları için birçoğunda tanı anında tiroid işlev testleri normal bulunmaktadır (7,12). Ancak Gopalakrishnan ve ark. (20) çalışmasında başvuru sırasında olguların %43'ünde hipotiroidizm, %33'ünde subklinik hipotiroidi ve %24'ünde ötiroidi bildirilmiştir. Çalışmamızda tanı sırasında ötiroid ve subklinik hipotiroidi olgu sayısının hipotiroidi hastaların sayısından daha fazla olmasının hastalarımızın erken başvurusundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, antikor titresi gibi ölçümler başlangıçtaki klinik ile ilişkili bulunamamıştır.

Wang ve ark. (21) Tayvan'lı çocuklarda yaptıkları geriye dönük çalışmada ötiroid olguların %88'inin izlemde ötiroid kaldıkları bildirilmiştir. Çalışmamızda da bir yıldan fazla izlemde kalan 29 olgunun 22'sinin (%75,9) izlemde ötiroid kaldığı, diğer ötiroid olguların ise zaman içinde hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi kliniklerine dönüştüğü gözlenmiştir. Bu durum HT'nin çocuk olgularda da dinamik ve değişken bir kliniğe sahip olduğunu ve yakın izlenim önemini göstermektedir.

Hashimoto tiroiditinde doku yıkımına bağlı olarak hormonların dolaşıma girmesi ile hastalığın başında veya izlem sırasında hipertiroidi tablosu oluşabilmektedir. Bu olgular tirotropin almaç (reseptör) antikor düzeylerinin genelde düşük saptanması ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri ile Graves hastalığından ayırt edilebilmektedirler (22). Çalışmamızda iki olgunun başlangıçta hipertiroidi kliniği gösterdiği, iki ötiroid olgunun da takipte hipertiroidi kliniği geliştirdiği saptanmıştır. İzlem sürelerinin yetersiz olması nedeniyle bu olguların klinik gidişleri ile ilgili yorum yapamamaktayız. Ancak bu olguların antikor düzeyleri ve ortalama yaşları diğer olgulardan anlamlı farklı saptanmamıştır. Hipertiroidi saptanan tüm olguların tirotropin almaç antikorları da negatif bulunmuş ve sadece beta blokerle tedaviye iyi yanıt alınmıştır. Bu sonuçlar hipertiroidi olgularında HT'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunda büyüme sık görülen bulgulardandır (2,15). Hastaların en sık başvuru nedeni %50-90 sıklıkla yakınmasız guatr olmaktadır (12). Doeker ve ark. (4) çalışmasında HT'li olgularda %85 oranında tiroid bezinde büyüme saptanmıştır. Çalışmamızda yakınmasız guatr sıklığının %80,7 oranında bulunması yine literatürle uyumlu gözükmekte-

dir ve guatrlı olgularda mutlaka HT'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (3). Çalışmamızda guatr sıklığı antikor düzeyi, yaş ve cinsiyetle ilişkisiz bulunmuştur ve en sık guatr oranı ötiroid olgularda saptanmıştır. Bu durum HT'de tiroid bezinin lenfositik tutulumunun, hipotiroididen çok guatr etiolojisinde rol oynadığını akla getirmektedir.

Yüksek tiroid otoantikor düzeylerinin saptanması HT tanısı açısından önemlidir ve olgularda %90'lara varan oranlarla anti-TPO pozitifliği olabileceği bildirilmiştir (1,11,15,20). Çalışmamızda başlangıçta hastaların %66,6'sında anti-TPO pozitifliği saptanırken, diğer olgularda izlemde antikor pozitifliğinin geliştiği görüldü. Bu durum HT tanısından şüphelenen olgularda başlangıçta anti-TPO negatif bulunsan bile olguların mutlaka antikor pozitifliği yönünden izlenmesi gerektiği ve otoantikorların sonradan pozitifleşebileceği görüşünü desteklemektedir (15,20). Zak ve ark. (1) çalışmalarında ötiroid grupta anti-TPO düzeyi hipotiroidi grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak literatürde antikor pozitifliği ile hastalığın şiddeti, cinsiyet dağılımı arasında herhangi bir ilişki tanımlanmamıştır. Çalışmamızda da antikor pozitifliği ile hastalığın şiddeti, cinsiyet veya yaş dağılımı arasında ilişki bulunamamıştır.

Hashimoto tiroiditinde tipik olarak tiroid USG'de yaygın heterojenite ve hipoekoik görünüm olduğu gibi, mikronodüler bir yapıda görülebilmektedir (2,7,15,23). Yaygın heterojenite ve hipoekoik görünüm multinodüler guatr, Graves hastalığı veya subakut tiroidit gibi diğer tiroid patolojilerinde de görülebilmektedir. Nadir olmakla beraber bazen belli bir yerde nodüler görünüm de olabilmektedir (23). Çalışmamızda olguların %66'sında USG'de mikronodüler görünüm, hipoekojenite, nodüler görünüm saptanmıştır. Bu durum HT tanısında tiroid USG'nin önemini göstermektedir.

Hashimoto tiroiditili olgularda özellikle guatr varlığı ve hipotiroidi durumlarında tedavi önerilmekte ve L-tiroksin tedavisi ile guatrdaki küçülme ve bulgularda gerileme olduğu bilinmektedir (2,7,18,20). Çalışmamızda guatr nedeniyle baskılama amaçlı tedavi başlanan ve bir yıllık takibi bulunan olguların önemli bir kısmında guatrdaki küçülme olduğu saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditi, tip 1 diyabetes mellitus ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmektedir (7,12). Hashimoto tiroiditi poliglandüler otoimmün hastalıklar içinde yer aldığından hastaların pernisiyöz anemi, adrenal yetersizlik, diyabetes mellitus gibi hastalıklar yönünden izlenmeleri gerekmektedir (2,10). Bizim olgularımızda tanı anında eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar saptanmamış ve bir yıllık izlem süresince başka ek bir otoimmün hastalık ortaya çıkmamıştır.

Literatürde HT'li olgularda aile öyküsü %23-25 oranında bildirilmektedir (1,16). Çalışmamızda HT veya tiroid hastalığı aile öyküsü %39 olarak bulunmuştur. Bu durum aile öyküsü olanlarda HT açısından daha yakın izlem gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada kliniğimizde izlenen HT'li olguların yaş, cinsiyet, bulgu dağılımı, USG ve laboratuvar bulguları literatürle uyumlu bulunmuştur. İzlemde saptanan değişiklikler HT'nin dinamik ve değişken bir hastalık olduğunu kanıtlamak ve bu olguların klinik izlemlerinin önemini göstermektedir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens)* 2005; 4: 45-8.
2. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2007 83: 209-16.
3. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1199-205.
4. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. *Klin Padiatr* 2000; 212: 103-7.
5. Cetinkalp S, Tobu M, Karadeniz M, Buyukkeçeci F, Yilmaz C. The effect of hormone replacement treatment on thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity levels in patients with Hashimoto thyroiditis. *Intern Med* 2009; 48: 281-5.
6. Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149: 827-32.
7. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1: 205-11.
8. Taş F, Bulut S, Eğilmez H, Oztoprak I, Ergür AT, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 375-9.
9. Delange F, Benker G, Caron P, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180-7.
10. Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B, ve ark. Hashimoto tiroiditi olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996; 49: 35-7.
11. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 454-60.
12. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009; 19: 361-7.
13. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditi çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 147-50.
14. Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Değirmencioğlu S. Acute-phase reactans in Hashimoto thyroiditis. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1863-5.
15. Szyborska M, Staroszczyk B. Thyroiditis in children, personal observations. *Med Wieku Rozwoj* 2000; 4: 383-91.
16. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: 262-6.
17. Foley TP Jr, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 466-8.
18. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 451-4.
19. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 339-44.
20. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008; 122: e670-4.
21. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 481-3.
22. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-48.
23. Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 751-4.