

Hashimoto Tiroiditi Tanısı Alan Vakaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi †

Emine DİLEK *, Burçin İŞCAN *, Galip EKUKLU **, Filiz TÜTÜNCÜLER *

Hashimoto Tiroiditi Tanısı Alan Vakaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT), iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde, guatr ve edinilmiş hipotiroidinin en sık nedenidir. Klinik tablo; ötiroid durumdan aşikâr hipotiroidi veya hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede olabilir. Bu çalışmada HT'li vakaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 2005 ile 2010 yılları arasında kliniğimizde Hashimoto tiroiditi tanısı alan 102 vaka alındı.

Bulgular: Vakaların 90'ı (% 88.2) kız, 12'si (% 11.8) erkek; kız/erkek oranı 7.5/1 idi. Tanı anında yaş ortalaması 11.4±2.4 yıl (5.5-15.9) olup, 76 (% 74.5) vaka pubertaldı. Vakaların % 50'sinde aile öyküsünde tiroid hastalığı, % 7.8'inde başka bir otoimmün hastalık vardı. Başvuru anında en sık yakınma guatr (% 41.1) olup, bunu sırayla halsizlik (% 12.7) ve büyümede duraklama (% 11.7) izledi. Fizik muayenede tüm vakalarda guatr ve ikinci sıklıkta obezite (% 19.6) saptandı. AntiTPO % 29.4 vakada, antiTg % 16.7 vakada tek başına pozitif bulunurken, % 53.9 vakada her ikisi de pozitif. Tiroid ultrasonografisi yapılabilen 82 vakanın 70'inde (% 85.3) tiroid parankim yapısında hastalığa özgün olan heterojenite ve/veya psödonodül oluşumu izlendi. Tanı anında 28 (% 27.5) vaka ötiroidi, 56 (% 55) vaka subklinik hipotiroidi ve 18 (% 17.5) vaka aşikâr hipotiroidi kliniğine sahip olup, hipertiroidi olan vaka yoktu.

Sonuç: Sonuç olarak, HT kız cinsiyette daha fazla görülmesine karşın, özellikle aile öyküsü pozitif olan guatrlı tüm vakalarda akla gelmelidir. Vakaların erken dönemde hipotiroidi kliniği geliştirmeden saptanması büyüme ve gelişmeleri açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, guatr, ergen

Çocuk Dergisi 2011; 11(2):73-77

A Retrospective Evaluation of the Cases Diagnosed as Hashimoto's Thyroiditis

Aim: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common cause of goiter and acquired hypothyroidism in children and adolescents in iodine-replete areas. This study was planned retrospectively in order to find out the epidemiologic, clinical and laboratory characteristics of HT in childhood.

Method: One hundred and two patients with diagnosis of HT who were followed up in our clinic from 2005 to 2010 were included in the study.

Results: Ninety (88.2 %) patients were girls, twelve (11.8 %) were boys and female/male ratio was 7.5/1. Mean age at diagnosis was 11.4±2.4 years (range 5.5-15.9 years) and 76 (74.5 %) patients were in puberty. Fifty percent of patients had a family history of thyroid disease, 7.8 % had another autoimmune disease. In the patients the most common complaint and sign was goiter (41.1 % and 100 % respectively). AntiTPO and antiTg were positive in 29.4 % and 16.7 % of the patients, respectively. The remainders were positive for both of them. Thyroid ultrasonography was performed in 82 patients and heterogeneity and/or pseudonodule of thyroid parenchyma were/was found in 70 (85.3 %) patients. At the time of diagnosis 28 (27.5 %) patients were euthyroid, 56 (55 %) patients had subclinical, and 18 (17.5 %) patients had overt hypothyroidism. In none of the patients hyperthyroidism was not found.

Conclusion: As a result, HT is mostly seen in girls especially in patients with goiter and a positive family history. As hypothyroid state affect growth and development, early diagnosis of HT is very crucial.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, goiter, adolescence

J Child 2011; 11(2):73-77

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT), iyot eksikliğinin olmadığı

Alındığı tarih: 29.07.2011

Kabul tarihi: 11.08.2011

† Makale 6. Uludağ Pediatri Kış Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Emine Dilek, Balkan Yerleşkesi 22030 Edirne

e-posta: dilek22030@hotmail.com

bölgelerde çocuk ve ergenlerde, guatr ve edinilmiş hipotiroidinin en sık nedenidir⁽¹⁻⁷⁾. Patogenezinde otoimmünite rol oynamakla birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel etmenler de önemlidir⁽¹⁻⁸⁾. Hastalar guatr varlığı ve serumda tiroid otoantikörlerinin artışı ile tanı alır. Hekime başvuru guatr, halsizlik, cilt kuruluğu, kabızlık, ders başarısında azalma gibi tiroid işlevlerinin azalmasına bağlı gelişen klinik bulguların yanı sıra alopesi, vitiligo, atopi, depresyon gibi

tiroid dışı nedenler ile de olabilir ^(1-5,9). HT'de klinik tablo; ötiroid durumdan aşikâr hipotiroidi ve hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilmekte olan HT'li vakaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2005 ile Aralık 2010 tarihleri arasındaki 5 yıllık dönemde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde HT tanısı alan 102 vaka alındı. Vakaların başvuru yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, geliş yakınmaları, eşlik eden hastalık varlığı, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile klinik izlem bilgileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. HT tanısı guatr varlığı ve tiroid peroksidaz antikor (antiTPO) ve/veya tiroglobulin antikor (antiTg) pozitifliği ile konuldu. Tüm vakalarda serbest tiroksin (sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH), antiTPO ve antiTg düzeyleri çalışıldı. Seksen iki vakaya tiroid ultrasonografisi yapıldı. Klinik olarak vakalar tiroid hormon düzeylerine göre ötiroidi [sT4 normal (N), TSH N], subklinik hipotiroidi (sT4 N, TSH artmış), aşikâr hipotiroidi (sT4 düşük, TSH artmış) ve hipertiroidi (sT4 artmış, TSH baskılı) olarak sınıflandırıldı.

Serum sT4, TSH, AntiTPO ve AntiTg düzeyleri Beckman Coulter Unicel DxI 800 (2004, USA) cihazında radyoimmünoassay kitleri ile çalışıldı. Tiroid ultrasonografisi (USG) Esaote MyLab60 XVision cihazı ile yapıldı. Laboratuvardaki teknik yetersizlik nedeniyle vakalarda idrar iyot düzeyi bakılmadı.

Veriler SPSS Statistics 17.0 istatistik programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. İstatistiksel karşılaştırmalarda niteliksel verilerde ki-kare, nicel verilerde nonparametrik varyans analizi (Kruskal Wallis testi), farkın kaynağını bulmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 102 vakanın 90'ı (% 88.2) kız, 12'si (% 11.8) erkek, kız/erkek oranı 7.5/1 idi. Tanı anında yaş ortalaması 11.4±2.4 yıl (5.5-15.9) olup, 76

Tablo 1. Hashimoto tiroiditli olguların genel özellikleri.

Genel özellikler	n	%
Cinsiyet		
Kız	90	88.2
Erkek	12	11.8
Puberte durumu		
Prepubertal	26	25.5
Pubertal	76	74.5
Ailede tiroid hastalığı varlığı		
Var	51	50
Yok	51	50
Ailede otoimmün hastalık		
Tip 1 DM	4	3.9
Astım bronşiyale	2	2
Romatoid artrit	1	1
Çölyak hastalığı	1	1
Başvuruda klinik tablo		
Ötiroidi	28	27.5
Subklinik hipotiroidi	56	55
Aşikâr hipotiroidi	18	17.5
Hipertiroidi	0	0

(% 74.5) vaka pubertaldi. Vakaların % 50'sinin (51 vaka) aile öyküsünde guatr veya tiroid hastalığı, % 7.8'inde (8 vaka) ise tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM), astım bronşiyale, romatoid artrit, Çölyak hastalığı gibi başka bir otoimmün hastalık vardı (Tablo 1). Kız ve erkek vakalar arasında başvuru yaşı ve puberte durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

HT'ne en sık eşlik eden otoimmün hastalık % 11.7 (12 vaka) oranı ile tip 1 DM olup, HT Tip 1 diyabetli vakaların izlemi sırasında saptanmıştı. Diğer eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında 1 (% 1) vakada DIDMOAD sendromu, 1 (% 1) vakada vitiligo, 1 (% 1) vakada alopesi, 1 (% 1) vakada Turner sendromu ve 1 vakada Down sendromu (%1) vardı.

Boyunda şişlik % 41.1 (42 vaka) oranı ile en sık geliş yakınması idi. Diğer yakınmalar sırasıyla % 12.7 (13 vaka) ile halsizlik, % 11.7 (12 vaka) ile cilt kuruluğu, % 11.7 (12 vaka) ile büyümede duraklama, % 11.7 (12 vaka) ile saçlarda dökülme, % 10.7 (11 vaka) ile ders başarısında azalma, % 8.8 (9 vaka) ile sinirlilik, % 7.8 (8 vaka) ile soğuk intoleransı ve % 3.9 (4 vaka) ile kabızlık idi. Fizik muayenede en sık saptanan bulgu guatr (% 100) olup, bunu sırasıyla % 19.6 (20 vaka) ile obezite, % 13.7 (14 vaka) ile cilt kuruluğu, % 7.8 (8 vaka) ile saçlarda, kaş ve kirpiklerde dökülme, % 6.8 (7 vaka) ile boy kısalığı, % 1 (1 vaka) ile total alopesi ve %1 (1 vaka) ile vitiligo izledi (Tablo 2).

Tablo 2. Hashimoto tiroiditli vakaların geliş yakınmaları ve fizik muayene bulguları.

Geliş yakınmaları	n	%	Fizik muayene bulguları	n	%
Boyunda şişlik	42	41.1	Guatr	102	100
Halsizlik	13	12.7	Obezite	20	19,6
Cilt kuruluğu	12	11.7	Cilt kuruluğu	14	13,7
Büyümede duraklama	12	11.7	Saç, kaş, kirpiklerde	8	7,8
Saçlarda dökülme	12	11.7	dökülme	7	6,8
Ders başarısında azalma	11	10.7	Boy kısalığı	1	1
Sinirlilik	9	8.8	Alopesi	1	1
Soğuk intoleransı	8	7.8	Vitiligo		
Kabızlık	4	3.9			

Tiroid otoantikörlerinden tek başına antiTPO pozitifliği 30 (% 29.4) vakada, antiTg pozitifliği 17 (% 16.7) vakada, her iki antikor pozitifliği ise 55 (% 53.9) vakada saptandı.

Klinik durumlarına göre değerlendirildiğinde, tanı anında 28 (% 27.5) vaka ötiroidi (Grup 1), 56 (% 55) vaka subklinik hipotiroidi (Grup 2) ve 18 (% 17.5) vaka aşikâr hipotiroidi (Grup 3) olup, hipertiroidi olan vaka yoktu. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında yaş ortalaması ve puberte durumu açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Tanı anında laboratuvar bulguları açısından bakıldığında; Grup 1'de sT4 1.26 ± 0.29 ng/dl, TSH 2.6 ± 1.5 μ IU/ml; Grup 2'de sT4 1.1 ± 0.22 ng/dl, TSH 10.4 ± 9.1 μ IU/ml; Grup 3'te sT4 0.83 ± 0.41 ng/dl, TSH 40.9 ± 55.2 μ IU/ml olup, Grup 3'te beklendiği gibi sT4 düzeyleri anlamlı düşük, TSH düzeyleri yüksek idi. Tiroid otoantikörleri 3 grupta da benzer düzeyde bulundu (Tablo 3).

Tiroid USG incelemesi 82 (% 80.3) vakaya yapılabildiği ve bu vakaların % 85.3'ünde (70 vaka) hastalığa özgün olan parankim yapısında heterojen görünüm ve/veya psödonodül izlendi. Gruplar arasında tiroid ultrasonografi bulguları açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Vakalarımızın izlem süresi ortalama 23.9 ± 15.3 (1-51 ay) aydı. Grup 1'deki vakalar 6 ay ara ile yalnızca tiroid hormon düzeyleri ve büyüme gelişme açısından izlem altında olup, Grup 2 ve Grup 3'teki vakalar Na-Ltirosin [1.4 ± 0.5 μ g/kg/gün (0.5-3 μ g/kg/gün)] almaktaydı.

TARTIŞMA

HT, çocuk ve ergenlerde guatr ve hipotiroidinin en sık nedeni olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çocukluk yaş grubunda pubertenin erken ve orta döneminde görülme sıklığı artarken, 4 yaş altında daha ender görülmektedir⁽¹⁻⁴⁾. Çalışmamızda vakaların ortalama tanı yaşı 11.2 ± 2.4 yıl olup, en küçük vakamız 5.5 yaşında idi ve vakaların % 76'sı pubertaldi. Bu bulgular literatür verileri ile uyumlu idi^(5,6,8-12). HT daha çok kız cinsiyette görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda kız/erkek oranı 3.3-9/1 arasında bildirilmiştir^(5,6,9-11). Çalışmamızda kız/erkek oranı 7.5/1 idi ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu.

HT patofizyolojisi araştırıldığında, hastalık gelişimi ile HLA DR3, DR4 ve DR5 gibi bazı doku grupları arasında ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca hastalığın oluşumunda, immünolojik reaksiyonları düzenleyen çoklu genetik faktörler sorumlu tutulmuş ve bu görüş birçok çalışma ile de desteklenmiştir^(1,7). Segni ve ark.⁽¹⁰⁾ HT tanısı alan çocuk vakaların ailelerini araştırdıkları çalışmalarında annelerin % 36'sında ve babaların % 3'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptamışlardır. Ailede guatr veya otoimmün tiroid hastalığı oranını Demirbilek ve ark.⁽⁵⁾ % 41.1, Yeşilkaya ve ark.⁽⁹⁾ % 15.6, de Vries ve ark.⁽¹¹⁾ % 52 olarak bulmuştur. Çalışmamızda literatürde bildirilen oranlar ile benzer şekilde ailede otoimmün hastalık ve/veya guatr öyküsü % 50 bulundu.

HT'nin çeşitli otoimmün hastalıklar ile birlikteliği bildirilmekte olup, otoimmün hastalıklar arasında en sık tip 1 DM'e eşlik eder^(5,9,13,14). Bunun dışında Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni, otoimmün poliglandüler sendromlar, astım bronşiale, alopesi, vitiligo, Turner sendromu, Down sendromu ve Bloom sendromu, malignitelerden tiroid papiller karsinomu, Burkitt lenfoma, pleositik astrositoma ile birlikte görülebilmektedir^(1-5,9). HT ile tip 1 DM birlikteliğini ülkemizden Demirbilek ve ark.⁽⁵⁾ ile Yeşilkaya ve ark.⁽⁹⁾ % 6.2 olarak bildirmişlerdir. Zac ve ark.⁽⁶⁾ ise bu sıklığı % 14 saptamıştır. Çalışmamızda HT'li vakaların % 12'si tip 1 DM tanısı almıştı. Bu oran ülkemizde yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan yüksek olmasına karşın, Zac ve ark.'nın⁽⁶⁾ Polonya'da yaptıkları çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Bu farklılığı Trakya bölgesinin Avrupa kıtasında yer alması ve

Tablo 3. Hashimoto tiroiditli vakaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Klinik durum	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=56)	Grup 3 (n=18)	p
Yaş (yıl±SD)	11.9±1.5	11.2±2.7	11.1±2.5	0,257
Cinsiyet (n, %)				0,648
Kız	24 (% 85.7)	49 (% 87.5)	17 (% 94.4)	
Erkek	4 (% 14.3)	7 (% 12.5)	1 (% 5.6)	
Puberte durumu (n, %)				0,145
Prepubertal	4 (% 14.3)	17 (% 30.4)	6 (% 35.3)	
Pubertal	24 (% 85.7)	39 (% 69.6)	11 (% 64.7)	
sT4 (ng/dl)	1.25±0.26	1.12±0.23	0.61±0.29	<0,001*
TSH (µIU/ml)	2.7±1.3	8.8±4.3	65.4±57.8	<0,001**
AntiTPO (U/L)	474.6±419.9	490.2±389.8	487.1±369.9	0,872
AntiTg (U/L)	309.1±398.5	507.8±827.1	769.3±754.7	0,097
Tiroid USG (n=82)				0,362
Normal (n,%)	4 (% 22.2)	7 (% 15.2)	1 (% 5.5)	
Heterojen patern (n, %)	14 (% 77.8)	39 (% 84.7)	17 (% 94.5)	

*p <0,001: Grup 3, Grup 1 ve 2'ye göre anlamlı düzeyde farklı

**p <0,001: Grup 3, Grup 1 ve 2'ye göre anlamlı düzeyde farklı

bu bölgedeki nüfusu daha çok Avrupa kıtasından göç etmiş insanların oluşturmasından kaynaklanabileceğini düşündük. HT'li vakalarımıza eşlik eden diğer sendromlar sırasıyla; DİDMOAD, Turner ve Down sendromu idi. Ayrıca birer vakada vitiligo ve total alopesi vardı.

HT'li vakalarda guatr, hem en sık başvuru nedeni, hem de en sık fizik muayene bulgusudur^(1-5,9,11). Diğer başvuru nedenleri büyüme geriliği, tartı alımı, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, anlama zorluğu, soğuk intoleransı gibi hipotiroidiye bağlı veya daha ender olarak gözlenen hipertiroidi sonucu gelişen çarpıntı, terleme, sıcaklığa tahammülsüzlük olabilir^(1-6,9). Çalışmamızda HT vakalarının % 41.1'i boyunda şişlik yakınması ile başvurmuştu. Bunu sıklık sırasına göre halsizlik, cilt kuruluğu, büyümede duraklama, saçlarda dökülme, ders başarısında azalma, sinirlilik, soğuk intoleransı ve kabızlık izlemiştir. Fizik muayene guatr varlığını Demirbilek ve ark.⁽⁵⁾ % 90.7'de Vries ve ark.⁽¹¹⁾ % 77 oranında saptamıştır. Çalışmamızda vakaların tümünde (% 100) guatr vardı. Bu oran Wang ve ark.'nın (% 12) yaptığı çalışma ile benzerdi.

HT tanısında guatr varlığının yanı sıra tiroid otoantikörlerinin pozitif olması da tanıda önemli olmasına karşın, yapılan çalışmalarda hastalığın tablosu ile otoantikör düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır^(9,12,15). Çalışmamızda antiTPO % 29.4 vakada, antiTg % 16.7 vakada tek başına pozitif bulunurken, % 53.9 vakada her ikisi de pozitif ve diğer çalışmalar ile

benzer şekilde tiroid otoantikör düzeyleri ile hastalık kliniği arasında bir ilişki saptanmadı^(5,6,9).

HT tanısında tiroid antikörlerinin pozitifliği tanıya yardımcı bir bulgu olsa da, tanı anında vakaların bazılarında antikörler pozitif olmayabilir. Bu vakalarda tiroid USG'de parankim yapısında heterojen görünüm varlığı HT'ni düşündürür⁽³⁾. Çalışmamızda % 85.3 vakada parankim yapısında heterojen görünüm vardı. Ülkemizden Demirbilek ve ark.⁽⁵⁾ % 92.9, Yeşilkaya ve ark.⁽⁹⁾ ise % 92.8 gibi birbirine benzer oranlarda tiroidit ile uyumlu USG görünümü saptamıştır. Çalışmamızda parankim yapısında değişikliğin daha düşük oranda saptanmış olmasını, görüntülemenin vakaların tümüne değil, yalnızca % 80.3'üne yapılabildiğinden kaynaklanabileceğini düşündük.

HT'de klinik tablo, ötiroid durumdan aşikar hipotiroidi veya hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede bulunmasına karşın, çocukluk çağındaki klinik tablo sıklıkla hipotiroididir⁽¹⁻⁴⁾. HT'de hipotiroidi sıklığını Maenpaa ve ark.⁽¹⁶⁾ % 47.8, Marinovic ve ark.⁽¹⁷⁾ % 56.6, Sklar ve ark.⁽¹⁸⁾ % 60, Gopalakrishnan ve ark.⁽¹⁵⁾ % 75.5 olarak bildirirken, ülkemizden Demirbilek ve ark.⁽⁵⁾ % 56.8, Yeşilkaya ve ark.⁽⁹⁾ % 55.6 olarak tespit etmiştir. Çalışmamızda tanı anında vakaların % 55'i subklinik hipotiroidi ve % 17.6'ı aşikar hipotiroidi olmak üzere toplam % 72.6 oranında hipotiroidi kliniği saptadık. Ülkemizde yapılan çalışmalara kıyasla hipotiroidi olan vaka sayısının daha fazla olmasını, klinik bulgular ortaya çıkmadan hastaların başvurmamasından, dolayısıyla

tanıdaki gecikmeden kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak, HT özellikle ergenlik döneminde ve kız çocuklarında, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde, guatrın en önemli nedeni olup; vakalar ötiroidi veya hipotiroidi kliniğinde başvurabilirler. Büyüme ve gelişmede tiroid hormonları önemli role sahip olduğu için, özellikle hipotiroidi kliniğindeki vakaların erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Kızlarda daha sık olmakla birlikte, her iki cinstede aile öyküsü pozitif olan guatrlı vakalarda tiroid hormonları ile beraber tiroid otoantikörlerinin de bakılması HT tanısı açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. **Fisher DA.** Thyroid disorders in childhood and adolescence. In: Sperling MA, editör. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 227-53.
2. **Huang SA.** Hypothyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare USA, 2007; 405-13.
3. **Brown RS.** The thyroid. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; 250-82.
4. **Gönc EN, Yordam N.** Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediatric Endokrinoloji*. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 261-360.
5. **Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasıfoğlu 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. <http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.11.1199>
6. **Zak T, Noczynska 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* 2005;4(1):45-8. PMID:16574631
7. **Setian N.** Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2007;83(5):209-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000700013> PMID:18000629
8. **Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP.** Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003;2:205-11.
9. **Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P.** Kronik otoimmün tiroiditi çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Güllhane Tıp Dergisi* 2008;50:147-50.
10. **Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM.** Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 5:1271-5; discussion 1297-8. PMID:11964022
11. **de Vries L, Phillip M.** Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94(1):33-7. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.134841> PMID:18703546
12. **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. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0112-5> PMID:16557403
13. **Karagüzel G, Şimşek S, Değer O, Otken A.** Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(2):238-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.007> PMID:18241952
14. **Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al.** Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009;71(4):201-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000201108> PMID:19258711
15. **Gopalakrishnan SG, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M.** Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008;122:670-4. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0493> PMID:18678601
16. **Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J, Taskinen E, Wager O.** Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107(6):898-904. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80183-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80183-9)
17. **Marinovic D, Leger J, Garel C, Czernichow P.** Chronic autoimmune thyroiditis in the child. *Arch Pediatr* 2000;7(12):1284-92. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)00144-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(00)00144-5)
18. **Sklar CA, Qazi R, David R.** Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child* 1986;140(9):877-80. PMID:3755566