

Guatrlı Çocukların Değerlendirilmesi ve Tedavi Sonuçları

Evaluation of Children with Goiter and Treatment Outcomes

**Yasin Karalı, Halil Sağlam*,
Kadri Kamber, Zuhâl Karalı,
Deniz Sığırılı**, Ömer Tarım***

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
*Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
**Biyokimya Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Yasin Karalı,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: 0224 295 04 42 Faks: 0224 442 81 43
E-posta: karaliyasin@yahoo.com
drhalil@uludag.edu.tr

Alındığı Tarihi: 01.05.2008 **Kabul Tarihi:** 21.05.2008

ÖZET

Amaç: Guatr etiyolojik nedene bakılmaksızın tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanır. Çocukluk yaş grubunda, özellikle ergenlerde yaygındır. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda 6-12 yaş arası çocuklarda guatr prevalansı %24,9-92 arasında saptanmıştır. Endemik bölgelerde guatrın en sık nedeni iyot eksikliği iken endemik olmayan bölgelerde kronik lenfositik tiroidittir. Bu çalışmanın amacı guatr tanısı konan hastalarımızın demografik ve tanısal özellikleri, izlem süresince muayene, radyoloji, laboratuvar bulguları ve uygulanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinden fizik muayene ve tiroid ultrasonografisi bulgularına göre 116 hasta guatr tanısı aldı. Hastaların verileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Guatr evresi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesine göre yapıldı. Tiroid hacimleri tiroid boyutlarının ultrasonografik ölçümü ile hesaplandı. Ötiroid ve hipotiroid hastalar L-tiroksin tedavisi, hipertiroid olgular propiltiourasil ve propranolol tedavileri aldı.

Bulgular: Çocukların 80'i (%69) kız, 36'sı (%31) erkek idi. Tanı anında kızların ve erkeklerin yaş ortalaması sırasıyla 10,1±2,9 yıl, 9,02 ± 3,6 yıl idi. Ortalama takip süresi 3,18 ± 1,83 yıl idi. Tanı anında hastaların çoğu (%76,7), Evre Ib (%38,8) ve Evre II (%37,9) guatr evresindeydi. Tüm çocuklardan 62'si (%53,4) ötiroid, 47'si (%40,5) hipotiroid ve 7'si (%6,0) hipertiroid idi. Hastalardan 79'unda (%68,1) ailede tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu. Ayrıca, 11 hastada (% 9,5) eşlik eden başka bir endokrinolojik hastalık mevcut iken 11'inde (% 9,5) epilepsi öyküsü ve 7'sinde (%6) ise başka bir sistemik hastalık mevcuttu. Basit difüz guatrlı 83 (%71,6) hasta mevcut iken, 18 Hashimoto tiroiditli (4'ünde nodül mevcut), 11 (%9,4) izole nodüler ya da multinodüler guatrlı, 1 (%0,9) papiller tiroid kanserli ve 3 (%2,6) Graves hastalığı olan olgu vardı. Ortalama tiroid hacmi tedaviyle 12,68±6,48 (3,4-35,7) ml'den anlamlı bir şekilde 9,2±3,57 (3,19-22,1) ml'ye azalmıştır (p<0,05). Başvuruda %76,7 olan evre Ib ya da evre II guatr oranı tedavi sonrası %36,2'ye (evre Ib %26,7, evre II %9,5) gerilemiş olup bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Nodüler guatrı olan 16 hastanın 11'inde (%68,8) tedavi sonrası nodülleri kayboldu.

Sonuç: TSH (Tiroid Stimulan Hormon) yükselmesi tiroid bezi büyümesindeki ana tetikleyici güç gibi görüldüğünden hipotiroid veya ötiroid guatrı olan hastalarda tiroksin tedavisi uygulanması akla yatkın bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım- la elde ettiğimiz sonuçlar yüz güldürücüdür. Hipertiroidili hastalarımızın sayısı bir sonuca varmaya yetecek boyutta değildir ve hipertiroidili hastalarda guatrın patogenezi TSH yüksekliğini içermemektedir. Ancak antitiroid ilaçlarla hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla tiroid boyutu da küçülüyor gibi görünmektedir. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 10-8*)

Anahtar kelimeler: Guatr, ötiroid, çocukluk ağı, hipotiroidizm, hipertiroidizm, L-tiroksin

SUMMARY

Aim: Goiter is defined as the enlargement of thyroid gland independent of the etiology. It is common in childhood, especially in adolescence. The prevalence of goiter in children aged 6 to 12 years of age was found as 24.9 to 92% in different studies performed in different regions of Turkey. The most common cause in endemic regions is iodine deficiency and it is chronic lymphocytic thyroiditis in non-endemic areas. The aim of this study was to evaluate the demographic and diagnostic characteristics; and physical, laboratory and radiological findings of the children who were presented and followed-up with goiter, and the efficacy of the treatments applied was also assessed.

Materials and Methods: A total of 116 children diagnosed as having goiter by physical and ultrasonographic examination in the outpatient clinic of Pediatric Endocrinology Division of Uludag University Faculty of Medicine, between January 2000 and December 2005. Data of the patient were collected retrospectively from the files/records of the patients. Goiter grades of the patients were determined according to that recommended by WHO. Thyroid volumes were calculated from the ultrasonographic measurement of thyroid dimensions. Patients with euthyroid or hypothyroid goiter had L-thyroxine therapy and those with hyperthyroidism had propiltiourasil and/or propranolol.

Results: Of all children, 80 (69%) were girls and the remaining 36 were boys (31%). At the time of initial diagnosis, the mean ages of the girls and the boys were 10.1 ± 2.9 years and $9.02 \pm$ years, respectively. The mean follow-up period was 3.18 ± 1.83 years. Most children (76.7%) had grade Ib (38.8%) or II (37.9%) goiter at the time of diagnosis. Of all children with goiter, 62 (53.4%) were euthyroid, 47 (40.5%) were hypothyroid and 7 (6.0%) were hyperthyroid. Seventy nine (68.1%) patients had history of thyroid disease in their families. There were additional endocrinological disturbances, epilepsy and other systemic diseases in 11 (9.5%), 11 (9.5%) and 7 (6.0%) patients, respectively. Eighty three (71.6%) patients had simple diffuse goiter, 18 had Hashimoto thyroiditis (4 of whom also having nodules), 11 (10.4%) had isolated nodüler/multinodüler goiter, 3 (2.6%) had Graves disease and 1 (0.9%) had papillary thyroid carcinoma. Mean thyroid volume by ultrasonography was significantly decreased from 12.68 ± 3.57 (3.4 to 35.7) ml to 9.2 ± 3.57 (3.19 to 22.1) ml with the treatment ($p < 0.05$). Similarly goiter grades by physical examination were also significantly decreased, with only 36.2% of the patients having grade Ib (26.7%) or grade II (9.5%) goiter after the treatment (vs. a total of 76.7% at baseline) ($p < 0.01$). Thyroid nodules were significantly regressed in 11 of 16 patients with nodüler goiter ($p < 0.01$).

Conclusion: Since TSH (Thyroid-stimulating hormone) elevation seems to be the main driving force in the pathogenesis of thyroid enlargement, thyroxine treatment is warranted to suppress the TSH in hypothyroid and euthyroid patients. The number of hyperthyroid patients in our study is not sufficient to draw conclusions, and the pathogenesis of goiter in hyperthyroidism does not involve TSH which is already suppressed by endogenous thyroid hormones. Nevertheless, control of hyperthyroidism with antithyroid medication and appropriate introduction of thyroxine seem to remedy the goiter as well. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 10-8*)

Key words: Goiter, euthyroid, childhood, hypothyroidism, hyperthyroidism, L-thyroxine

Giriş

Guatr etiyolojik nedene bakılmaksızın tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanır (1-6). Dünya nüfusunun yaklaşık %13'ünde guatr olduğu bildirilmektedir (7,8). Çocukluk yaş gurubunda özellikle ergenlerde görülen yaygın bir endokrinolojik hastalıktır. Ülkemizde guatr sıklığı üzerine yapılan çeşitli taramalarda bölgelere ve iyot eksikliği düzeyine göre farklı oranlar tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda 6-12 yaş arası çocuklarda guatr prevalansı %24,9-92 arasında saptanmıştır (9-12). Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesi; beze yönelik stimülasyon, infiltrasyon veya inflamasyonla olabilir. Büyüme simetrik veya asimetriktir (13-15). Guatr; parankim tutulumuna göre difüz veya nodüler, salgı fonksiyonuna göre hipotiroid, hipertiroid veya ötiroid, yaygınlık

derecesine göre sporadik veya endemik ve ortaya çıkış zamanına göre konjenital veya edinsel şeklinde sınıflandırılabilir. Endemik bölgelerde guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir. Endemik olmayan bölgelerde ise en sık guatr nedeni kronik lenfositik tiroidittir. İkinci sıklıkta kolloid veya basit (non-toksik) difüz guatr gelir (16).

Tiroid hacmi yaş, cinsiyet ve yaşanılan bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada 9-14 yaş grubunda kız çocuklarının tiroid hacimleri erkek çocuklarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca endemik olmayan bölgelerde kadınların tiroid hacmi erkeklerden daha düşük tespit edilirken, endemik bölgelerde ise tam tersi bir durum söz konusudur (17).

Patolojiyi normalden ayırabilmek için tiroid bezinin normal büyüklüğünün belirlenmesi gereklidir. Günümüzde palpasyon ile değerlendirme halen kullanılmakta olup

özellikle epidemiyolojik çalışmalarda bu yöntemle dayalı sınıflandırmalar yer alabilmektedir (18).

Fizik muayene yanı sıra tiroid bezi hacminin ultrasonografi ile ölçümü büyüklüğün değerlendirilmesinde daha objektif bir yöntemdir (19,20).

Guatrlı olguda nedeni araştırmadan önce iyi bir öykünün alınması ve dikkatli bir fizik muayene yapılması gereklidir. Fizik muayenede guatrın difüz ya da nodüler olması, kıvamı, eşlik eden bulgulara ait detaylı incelemeler yapılmalıdır. Hipo- ya da hipertiroideye ait klinik bulgular araştırılmalı ve laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir. Serum tiroid hormonları (T3, T4) ve TSH (Tiroid stimulan hormon) düzeyi ölçülmeli, otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde tiroid antikorları bakılmalıdır (7). Kıscası; öykü, fizik muayene, biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri ile guatrlı olgulara uygun bir tanı konularak uygulanacak olan tedavi yakından izlenmelidir.

Bu çalışmada guatr tanısı alan hastalarımızın demografik ve tanısal özellikleri, izlem süresince muayene, radyoloji ve laboratuvar bulgularındaki değişiklikler ile tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinden fizik muayene ve tiroid ultrasonografisi bulgularına göre guatr tanısı konan 116 hasta alındı. Hastaların verileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastalarda ilk başvuruda doğum tarihi, tanı yaşı, cinsiyet, guatr evresi, tiroid hormonları, tiroid otoantikorları, tiroid USG bulguları, tiroid hacmi, tiroid sintigrafi bulguları, ailede guatr öyküsü varlığı ve eşlik eden sistemik hastalık varlığını içeren bilgiler kaydedildi.

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

Tiroid hacmi (ml)	6 yaş	7 yaş	8 yaş	9 yaş	10 yaş	11 yaş	12 yaş	13 yaş	14 yaş	15 yaş
Kız	5,0	5,9	6,9	8,0	9,2	10,4	11,7	13,1	14,6	16,1
Erkek	5,4	5,7	6,1	6,8	7,8	9,0	10,4	12	13,9	16

Tiroid bezi boyutu Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesine göre yapıldı (Tablo 1) (21).

Ultrasonografik incelemelerde tiroid parankiminin ekojenitesi ve nodül varlığı değerlendirildi. Her iki tiroid lobunun ayrı ayrı en, boy ve derinlik ölçümleri kaydedildi. Elipsoid cisimlerin hacmi hesabı formülüne (en x boy x derinlik x $\pi/6$) göre her bir tiroid lobunun hacmi hesaplandı ve sonra lobların hacmi toplanarak ml cinsinden tiroid bezinin toplam hacmi bulundu (22). İstmus hacmi çok küçük olması nedeniyle göz önüne alınmadı. Bölgemizin orta derecede iyot eksikliği bölgesi olduğu daha önceden gösterildiğinden (23) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ICCIDD'nin (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) önerdiği, iyot eksikliği bölgelerinde ölçülen tiroid hacimleri üst sınır olarak alındı (21).

Tiroid hormonlarının normal laboratuvar aralığı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı referans değerleri olarak kabul edildi. Tiroid hormonlarının ölçümünde Abbott Architech Free T3 kiti kullanılmıştır. Architech Assat cihazında kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik testi yöntemiyle çalışılmıştır (Tablo 3). Başvurudaki tiroid hormonları ve TSH sonucuna göre hastalar hipotiroid, ötiroid ve hipertiroid olarak sınıflandırıldı.

Tiroid otoantikorları olarak antitiroglobulin ve anti-mikrozomal antikor bakıldı. Antitiroglobulin antikor (Anti TG)>40 IU/ml, antimikrozomal antikor (Anti M)>20 IU/ml pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalar son başvuruda, fizik muayene, laboratuvar, radyolojik bulgular ve uygulanan tedavi açısından tekrar değerlendirilmiştir. Değerlendirmede tedavi yanıtı olarak, hem fizik muayene olarak guatr evresinde gerileme ve hem de hesaplanan tiroid hacminde düşme kriter alınmıştır. Laboratuvar olarak son başvurudaki tiroid hormonları sonucu ile başvuru anında elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows'la yapılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ve Fisher'in kesin Ki-kare testleri, bağımlı kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mc-Nemar testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 2'den fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bağımlı 2 grubun karşılaştırılması için Wilcoxon testi yapılmıştır. Ortalamalarla birlikte standart sapma verilmiş ve p <0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Guatr şikâyeti ile polikliniğimize başvuran 116 hastamızın 80'i (%69) kız, 36'sı (%31) erkek idi. Kız hastaların ortalama kronolojik yaşı 13,8±3,5 (5,1-20,7) yıl, ortalama tanı yaşı 10,1±2,9 (4,1-16,4) yıl iken erkek hastaların ortalama kronolojik yaşı 12,9±3,8 (4,1-18,9) yıl ve ortalama tanı yaşı 9,0±3,6 (0,55-14,9) yıl idi. Kız hastaların %46,3'ünün

Tiroid Hormonları	Birim	Referans aralığı
Total T4	µg/dl	(4.87 – 11.72)
Serbest T4	ng/dl	(0.70 – 1.48)
Total T3	ng/ml	(0.60 – 1.80)
Serbest T3	pg/ml	(1.71 – 3.71)
TSH	µIU/ml	(0.35 – 4.94)

	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Tanılar			
Basit difüz guatr	54 (67,5)	29 (80,6)	83 (71,6)
Hashimoto tiroiditi	15 (18,8)	3 (8,3)	18 (15,5)
Graves hastalığı	2 (2,5)	1 (2,8)	3 (2,6)
Nodüler guatr (tek)	4 (5,0)	0 (0)	4 (3,4)
Multinodüler guatr	4 (5,0)	3 (8,3)	7 (6,0)
Papiller tiroid kanseri	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,9)
Toplam n (%)	80 (69)	36 (31)	116 (100)
Yaş Grupları			
0-6 yaş	9 (11,2)	7 (19,5)	16 (13,8)
6-10 yaş	28 (35)	14 (38,9)	42 (36,2)
10-14 yaş	37 (46,3)	12 (33,3)	49 (42,2)
14 -18 yaş	6 (7,5)	3 (8,3)	9 (7,8)
Toplam n (%)	80 (69)	36 (31)	116 (100)
Fonksiyonel Durum			
Hipotiroid	29 (36,3)	18 (50)	47 (40,5)
Ötiroid	46 (57,5)	16 (44,4)	62 (53,5)
Hipertiroid	5 (6,2)	2 (5,6)	7 (6,0)
Toplam n (%)	80 (69)	36 (31)	116 (100)
Tiroid Evresi			
Evre Ia	9 (11,2)	6 (16,7)	15 (12,9)
Evre Ib	33 (41,3)	12 (33,3)	45 (38,8)
Evre II	29 (36,3)	15 (41,7)	44 (37,9)
Evre III	9 (11,2)	3 (8,3)	12 (10,4)
Toplam n (%)	80 (69)	36 (31)	116 (100)

10-14 yaş arasında, erkek hastaların ise %38,9'unun 6-10 yaş arasında çoğunluk gösterdiği ve hastaların ortalama takip süresinin 3,18±1,83 yıl olduğu saptandı.

Seksen üç (%71,6) hastada basit difüz guatr, 4'ü nodüllü olmak üzere toplam 18 (%15,5) hastada Hashimoto tiroiditi, 12 (%10,3) hastada nodüler guatr [5'i (%4,3) tek nodüllü, 7'si (%6) multinodüler] ve Graves hastalığı 3 (%2,6) hastada mevcuttu. Tek nodülü olan hastalardan 1 (%0,9) tanesi ise papiller tiroid kanseri tanısı aldı.

Hastalarımızın başvurudaki fizik muayene ile saptanan guatr evreleri Evre Ia'da 15 (%12,9), Evre Ib'de 45 (%38,8), Evre II'de 44 (%37,9), Evre III'te 12 (%10,3) hasta şeklindeydi. Çalışmaya alınan hastaların tiroid bezinin fonksiyonel durumuna göre 47'si (%40,5) hipotiroid, 62'si (%53,5) ötiroid ve 7'si (%6,0) de hipertiroid bulunmuştur. Guatr ile takip edilen hastalarımızın cinsiyete göre tanılarının, yaş gruplarının, tiroid bezi fonksiyonel durumlarının ve başvurudaki guatr evrelerinin dağılımı Tablo 4'de, tanılara ve başvurudaki tiroid bezi fonksiyonlarının başvurudaki guatr evrelerine göre oranları ise Tablo 5'de gösterilmiştir.

Ailede guatr öyküsü 79 (%68,1) hastada pozitif saptandı. Hastalarımızın 11'inde (%9,5) eşlik eden başka bir endokrinolojik hastalık mevcut iken 11 (%9,5) hastada epilepsi öyküsü vardı. Hastalarımızdan 7'sinde (%6) başka bir sistemik hastalık eşlik ediyordu.

Başvuru sırasında yapılan tiroid ultrasonografi (USG)'de tiroid dokusu 23 (%19,8) hastada heterojen, 93 (%80,2) hastada homojen görünümde idi. Olguların 16'sında (%13,8) nodül saptandı. Hesaplanan ortalama tiroid hacmi 12,68±6,48 (3,4-35,7) ml bulundu (Tablo 6).

	Hipotiroid n (%)	Ötiroid n (%)	Hipertiroid n (%)	Toplam n (%)
Tanı				
Basit difüz guatr	36 (43,4)	47 (56,6)	0 (0)	83 (71,6)
Hashimoto tiroiditi	6 (33,3)	8 (44,5)	4 (22,2)	18 (15,5)
Graves hastalığı	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (2,6)
Nodüler guatr (tek)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	4 (3,4)
Multinodüler guatr	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)	7 (6,0)
Papiller tiroid kanseri	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (0,9)
Toplam n (%)	47 (40,5)	62 (53,5)	7 (6,0)	116 (100)
Tiroid Bezi Evresi				
Evre Ia	7 (46,7)	8 (53,3)	0 (0)	15 (12,9)
Evre Ib	17 (37,8)	28 (62,2)	0 (0)	45 (38,8)
Evre II	21 (47,7)	20 (45,5)	3 (6,8)	44 (37,9)
Evre III	2 (16,7)	6 (50)	4 (33,3)	12 (10,3)
Toplam n (%)	47 (40,5)	62 (53,5)	7 (6,0)	116 (100)

Başvuru sonrası toplam 33 hastaya tiroid sintigrafisi çekildi. Bunların 6'sında tiroid dokusu heterojen, 27'sinde homojendi ve 8'inin tiroid dokusunda nodül saptanmıştı. Tek nodülü olan toplam 5 hastanın 3'üne (bu hastaların nodül çapı 1 cm den büyüktü) ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmıştı. Patoloji sonucu iki hastada iyi huylu iken 1 hastada papiller tiroid kanseri olarak gelmişti. Diğer 2 hastanın nodülleri tedavi ile gerilemişti. Antimikrozomal antikor 77 hastada bakılmış olup bunların 17'sinde (%22) pozitif idi. Antitiroglobulin antikor ise 76 hastada bakılmış ve bunların 13'ünde (%17,1) pozitif bulunmuştu.

Hipotiroid ve ötiroid guatrlı 109 olgunun tümüne L-tiroksin (levotiroksin, L-T4), hipertiroidili 6 hastaya propiltiourasil ve propranolol, 1 hastaya da sadece propiltiourasil tedavisi uygulanmıştı. L-tiroksin tedavisi başlanan hastaların ilaç dozu $83,96 \pm 16,06$ (36,8–125,6) $\mu\text{g}/\text{m}^2$ idi. Tedavi süresi ortalama $3,18 \pm 1,83$ yıl idi. Tedavi sürelerinin başvurudaki guatr evrelerine göre dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastalarımızın 73'ünde (%62,9) halen tedavi devam etmekteydi. Kırk üç (% 37,1) hastada ise tedavi tamamlanmıştı.

Tedavi sonucu yapılan fizik muayenede saptanan guatr evreleri; Evre 0'da 40 (%34,5), evre Ia'da 34 (%29,3), evre Ib'de 31 (%26,7), evre II'de 11 (%9,5) hasta mevcuttu. Evre III ise hiçbir hastada saptanmadı (Tablo 7). Tedaviyle guatrlı olgularımızda fizik muayene ile 90 (%77,5)

hastada en az bir evre olmak üzere guatr evresinde gerileme olmuş, 26 hasta aynı evrede kalırken hiçbir hastada tiroid evresinde ilerleme olmamıştı. Tedavi sonrası USG'de tiroid dokusu 9 (%7,8) hastada heterojen, 107 (%92,2) hastada homojen görünümdeydi ve 7 (%6) hastada nodül saptanmıştı. Başvuru anında nodül saptanmayan 100 hastanın 2'sinde izlemde nodül saptanırken, başvuru anında nodül saptanan 16 hastanın 11'inde (%68,8) tedavi ile nodül geriledi, gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Tedavi sonrası hesaplanan ortalama tiroid hacmi $9,2 \pm 3,57$ (3,19-22,1) ml olarak saptandı. Tiroid hacminde tedavi ile anlamlı derecede azalma saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6). Tedavisi devam eden hastalardaki L-tiroksin dozu $79,13 \pm 19,9$ (27,5-142,7) $\mu\text{g}/\text{m}^2$ idi. Hastalarda başlangıç ilaç dozuna göre L-tiroksin ihtiyacında azalma mevcuttu. Başvurudaki ve tedavi sonucu tiroid hormonlarının tiroid bezi fonksiyonlarına göre değerlendirilmesinde hipotiroid olgularda TSH'da anlamlı derecede ($p < 0,05$) azalma saptanırken, total T4 ve serbest T4'de ise anlamlı artış görüldü. Ötiroid olgularımızda ise TSH'da anlamlı azalma olurken diğer tiroid hormonlarında anlamlı değişiklik olmamıştı. Hipertiroid olgularda tiroid hormonlarının tümünde anlamlı derecede azalma, TSH'da ise anlamlı derecede yükselme saptandı. Başvurudaki ve tedavi sonucu tiroid hormonlarının tiroid bezi fonksiyonuna göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

	Başvuru sırası	Tedavi sonrası		P
Ekojenite				
Homojen n (%)	93 (80,2)	107 (92,2)		<0,05
Heterojen n (%)	23 (19,8)	9 (7,8)		
Toplam n (%)	116 (100)	116 (100)		
Nodül		Var	Yok	
Var n (%)	16 (13,8)	5 (31,2)	11 (68,8)	<0,05
Yok n (%)	100 (86,2)	2 (2)	98 (98)	
Toplam n (%)	116 (100)	7 (6)	109 (94)	
Tiroid hacmi (ml) ort.±s.s (min-maks.)	$12,68 \pm 6,48$ (3,4-35,7)	$9,2 \pm 3,57$ (3,19-22,1)		<0,05

Başlangıç		Tedavi Sonrası				
Evre	Hasta Sayısı n (%)	Evre 0 n (%)	Evre Ia n (%)	Evre Ib n (%)	Evre II n (%)	Evre III n (%)
Evre Ia	15 (12,9)	12 (80)	3 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evre Ib	45 (38,8)	19 (42,2)	14 (31,1)	12 (26,7)	0 (0)	0 (0)
Evre II	44 (37,9)	7 (15,9)	14 (31,8)	15 (34,1)	8 (18,2)	0 (0)
Evre III	12 (10,4)	2 (16,7)	3 (25)	4 (33,3)	3 (25)	0 (0)
Toplam	116 (100)	40 (34,5)	34 (29,3)	31 (26,7)	11 (9,5)	0

Tartışma

Sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte özellikle endemik iyot eksikliği olan bölgelerde guatr çok yüksek oranlarda görülmektedir (8,9). Amerika ve Japonya'da yapılan çalışmalarda okul çağı çocuklarında guatr sıklığının %6 olduğu bildirilmiştir (4). Türkiye'de iyot eksikliği üzerine ilk çalışmalar 1930'lu yıllarda başlamış ve bunu birçok saha çalışması izlemiştir. Türkiye'de 7 bölgede yapılan 73757 kişilik endemik guatr taramasında Türkiye nüfusu için düzeltilmiş guatr prevalansı %30,5 olarak bulunmuş, bu çalışmada prevalansın %2'nin altında olduğu hiçbir bölge bulunamamıştır. Karadeniz Bölgesi en yüksek, Marmara Bölgesi ise en düşük orana sahip bölgelerimizdir. Guatr sıklığı, özellikle dağlık ve kırsal bölgede belirgin olarak artmaktadır (9,13). Gülten ve arkadaşları Bursa ilinde 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada guatr sıklığını %16,2 olarak bildirmişlerdir (23).

Guatr, kızlarda erkeklere göre daha sık görülen bir hastalıktır. Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 1/3 bulunmuştur (24). Ankara'da yapılan iki çalışmadan birisinde erkek hastalarda, diğer çalışmada ise kız hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur (10,11). Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 1/9 bulunmuştur (25). Bu çalışmada ise erkek/kız oranı ~1/2 bulundu.

Bu çalışmada hastaların başvuru sırasındaki yaş dağılımları değerlendirildiğinde her iki cinsiyette de 6-14 yaş arasında yoğunlaşma görülürken, kızlarda 10-14 (%46,3), erkeklerde ise 6-10 (%38,9) yaş aralığında daha fazla hasta olduğu saptandı. Sonuçlarımız daha önce yapılan benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (10,24).

Çocuklarda ötiroid difüz guatra sık oranda rastlanır. Bu çalışmada da tiroid bezi fonksiyonel olarak ötiroid olan hastalarımız (%53,5) çoğunlukta idi ve literatürle uyumlu bulundu (26,27).

Çalışmaya alınan hastalarımızın çoğunluğunda (%76,7) tanı anında evre Ib ve evre II guatr saptanmıştır. Diğer epidemiyolojik çalışmalarda da hastaların çoğunluğunu evre I hastaların oluşturduğu gösterilmiştir (10,11).

Guatrın en sık nedeni endemik bölgelerde iyot eksikliği, tiroid hormonu sentez kusurları ve diğer guatrojenik ajanlardır (28-30). İyot eksikliğinin bulunmadığı bölgelerde en sık Hashimoto tiroiditi ve ikinci sıklıkla basit difüz guatr etiyolojik nedendir (31-33). İlimizin daha önce yapılan çalışmalarda orta derecede iyot eksikliği bölgesi olduğu gösterilmiştir (23). Bu çalışmada basit difüz guatr (%71,6) ile ilk sırayı almakta ikinci sıklıkta ise Hashimoto tiroiditi (%15,5) oranında görülmüştür.

Basit difüz guatr kızlarda daha sık görülür ve ergenlik döneminde sıklığı artar. Aile öyküsü vardır (7,34,35). Bizim çalışmamızda ise basit difüz guatrlı 83 hastanın 54'ü (%65,1) kız hastaydı ve çoğunluğu 10-14 yaş gurubunda idi. Basit difüz guatrlı hastalarımızın 36'sı (%43,4) hipotiroid, 47'si (%56,6) ötiroid idi ve hipertiroid hasta yoktu.

Türkiye'de guatrlı çocuklar arasında Hashimoto tiroiditi %1-19,3 oranında bulunmuştur (10,24,36). Endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan popülasyonda guatr etiyolojisinden % 40-55 oranında Hashimoto tiroiditi sorumlu tutulmuştur (15). Çocuklarda 4 yaş altında sıklığı daha az olup özellikle puberte döneminde görülme sıklığı artmaktadır (1,37,38). Olguların %30-40'ında ailede tiroid hastalığı öyküsü vardır. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür (37,39). Erkek/kız oranı 1/2-1/9 arasında olduğu belirtilmiştir (37). Bizim çalış-

Tablo 8. Başvurudaki ve tedavi sonucu tiroid hormonlarının tiroid bezi fonksiyonuna göre dağılımı

Tiroid bezi fonksiyonel durumu		Total T4 (µg/dl) ort. ± s.s (min-maks.)	Serbest T4 (ng/dl) ort. ± s.s (min-maks.)	Total T3 (ng/ml) ort. ± s.s (min-maks.)	Serbest T3 (pg/ml) ort. ± s.s (min-maks.)	TSH (µU/ml) ort. ± s.s (min-maks.)
Hipotiroid (n=47)	Başvuru	7,74±2,44 (2,3-12,5)	1,09±0,26 (0,53-1,88)	1,87±0,44 (1,0-3,0)	4,01±1,00 (1,4-7,4)	18,59±36,49 (3,67-224)
	Tedavi sonrası	8,89±2,27 (5,8-14,7)	1,29±0,39 (0,73-2,90)	1,40±0,30 (0,88-2,04)	3,55±0,77 (1,85-5,70)	2,50±2,71 (0,1-13,04)
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Ötiroid (n=62)	Başvuru	8,75±1,89 (5,0-14,2)	1,27±0,32 (0,8-2,11)	1,66±0,40 (0,8-2,37)	3,69±0,79 (1,5-5,18)	2,21±1,08 (0,01-4,98)
	Tedavi sonrası	8,87±2,19 (4,80-15)	1,19±0,35 (0,69-2,69)	1,40±0,33 (0,83-2,22)	3,60±0,87 (2,36-7,98)	1,49±1,35 (0,01-4,81)
	p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Hipertiroid (n=7)	Başvuru	18,61±7,17 (10,9-32,5)	3,65±1,33 (2,2-5,55)	5,08±1,65 (3,15-7,35)	11,32±2,67 (8,8-15,3)	0,06±0,06 (0,01-0,18)
	Tedavi sonrası	9,67±3,57 (6,5-14,8)	1,11 ± 0,30 (0,81 -1,63)	1,27±0,42 (0,86-2,16)	3,28±4,63 (0,32-13,2)	2,14±1,34 (1,0-4,0)
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Toplam (n=116)	Başvuru	8,94±3,64 (2,3-32,5)	1,34±0,73 (0,53-5,55)	1,95±0,97 (0,8-7,35)	4,28±2,08 (1,4-15,3)	8,71±24,5 (0,01-224)
	Tedavi sonrası	8,92±2,30 (4,8-15,0)	1,22±0,37 (0,69-2,90)	1,40±0,32 (0,83-2,22)	3,55±0,81 (1,85-7,98)	2,01±2,31 (0,01-13,2)
	p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

mamızda olguların %15,5'inde Hashimoto tiroiditi görülmüştür. Bunların erkek/kız oranı 1/5, % 50'si kız ve 10-14 yaş grubunda idi. Bu bulgular literatürle uyumlu bulundu. Hashimoto tiroiditli hastalar hipotiroid, ötiroid veya hipertiroid olabilirler. Bu çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarımızın 6'sı (%33,4) hipotiroid, 8'i (%44,4) ötiroid ve 4'ü (%22,2) hipertiroid idi. Hashimoto hastalığında nodüler guatrda gelişebilmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da Hashimoto tiroiditli olguların %22,2'sinde nodül saptanmıştır (1,37,40).

Graves hastalığı, tiroid hastalıklarının yaklaşık %10-15'inden sorumludur. Çocukluk döneminde %5 oranında görülür (41,42). Kızlarda daha sıktır ve kız/erkek oranı 3.5-6.1/1'dir (43,44). Çalışmamızda da benzer bulgular saptanmıştır. Ülkemizde guatrlı hastalar arasında Graves hastalığı nadir olmakla birlikte son yıllarda artıştan bahsedilmektedir (45).

Çocukluk çağıında nodüler guatr nadirdir. Özellikle ergenlik dönemi öncesinde nodül bulunduğu kanser riski daha yüksektir (7,20,46). Çocuklarda nodüllerin kötü huylu olma olasılığı 15 yaştan önce %20-73 olarak bildirilmektedir. Tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi önemlidir (7,32,34). Multinodüler guatr, ergenlik döneminde başlayan ve yaşam boyunca devam eden bir hastalıktır. Erişkin yaş grubunun en sık görülen tiroid hastalıklarındandır, kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır. İyot eksikliği bulunmayan bölgelerde prevalansı daha düşük bulunmuştur (7,34,47,48). Multinodüler guatr genetik ve edinsel faktörlere bağlı olarak gelişir. Bu çalışmada 4 (%3,4) hasta nodüler ve 7 (%6) hasta multinodüler guatr tanısı almış olup ayrıca Hashimoto tiroiditli 18 hastanın 4'ünde de 1 cm'den küçük soliter ve çoklu nodüller saptanmıştır. Nodüler guatrlı olan 4 hastanın 2'si ötiroid, 2'si hipotiroid idi. Multinodüler guatrlı olan 7 hastanın ise 3'ü hipotiroid, 4'ü ötiroid özellikte idi. Tek nodülü olan 5 hastanın, 1cm'den büyük nodülü olan 3'üne ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı; patoloji sonucu 2 hastada iyi huylu olarak gelirken 1 hastada papiller tiroid kanseri saptandı. İzlemede diğer 2 hastanın nodülü tedavi ile kayboldu.

Çalışmamızda başvuru sonrası yapılan tiroid ultrasonografisinde 16 (%13,8) hastada (Hashimoto tiroiditi ve nodülü olan 4 hasta dahil) nodül saptandı. Başvuru anında nodül saptanmayan 100 hastanın 2'sinde izlemede nodül saptanırken başvuru anında nodül saptanan 16 hastanın 11'inde (%68,8) tedavi ile nodül gerilemişti ve bu gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Guatrlı hastalara uygulanacak tedavide klinik bulgu-

ların yanı sıra tiroid hormon profili, tiroid otoantikörleri, radyolojik-sintigrafik incelemeler, tiroid biyopsisi ve hastanın öyküsü de dikkate alınmalıdır. Hipotiroidisi olan olgulara L-T4 (levotiroksin) replasman tedavisi yapılırken, hipertiroidisi olan hastalara antitiroid ilaç tedavisi verilmektedir. Ötiroid difüz ve nodüler guatr tedavisi için ise günümüzde çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Etiyolojide esas faktörün TSH olduğunun kabul edilmesi nedeniyle, ötiroid guatr tedavisinde bugün için geçerli görüş, TSH'nın L-tiroksin ile baskılanmasının sağlanmasıyla, guatrın küçültülmesi veya daha fazla büyümesinin engellenmesidir (49-54). Ötiroid difüz guatr tedavisinde tiroid hormonunun kullanılması, genel olarak araştırmacılar tarafından başarılı olarak bulunmaktadır ve L-T4 supresyon tedavisini savunan görüşler çoğunluktadır (15,24,55). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Hansen ve arkadaşları, L-T4 verdikleri ötiroid difüz guatrlı hastalarda 12 ay sonunda tiroid hacminde %20 azalma gözlemişler ve vakaların %30'unda tedavi ile tiroid büyüklüğünün normale geldiğini bildirmişlerdir (56). Hintze ve arkadaşları, iki ayrı çalışmada tiroid hacmini küçültmede L-T4 tedavisinin başarılı olduğunu vurgulamışlardır (57,58). Gökdemir'in çocuklarda yapmış olduğu çalışma ötiroid guatrlı hastalarda L-T4 supresyon tedavisini başarılı bulmuştur (59). Uzun süreli L-T4 kullanılmasının miyokard ve kemik yapısı üzerine olumsuz yönleri de belirtilmekle birlikte, L-T4 tedavisinin multinodüleriteyi önlediği, subklinik hipotiroidizmin fiziksel gelişme üzerine olumsuz etkilerinden koruduğu bildirilmektedir (32,60). Supresyon tedavisi verilen 62 hastamızın 15'i (%24,1) aynı evrede kalırken, 47 (%75,9) hastada ise tiroid evresinde gerileme saptandı; hiçbir hastada evrede ilerleme görülmedi. Supresyon tedavisi verilen hastaların son kontroldeki muayenelerinde fizik muayene ile tiroid evresinde ortalama değişim olarak anlamlı düşme sağlanırken ultrasonografi ile de tiroid hacminde istatistiksel olarak anlamlı düşüş kaydedilmiştir ($p<0,05$). Guatrda L-tiroksin supresyon tedavisi başarılı bulunmuş olup bulgularımız literatürle uyumludur (15,24,55,60).

Çalışmaya alınan hastaların 29 tanesinde guatra eşlik eden başka bir hastalığın olduğu saptanmış olup, epilepsi 11 (%9,5) hasta ile diğer hastalıklara göre daha sık görülmüştür. Guatr ile epilepsinin birliktelik sıklığı literatürle uyumlu bulunmuştur (10,37,61-64).

Sonuç olarak ülkemizde olduğu gibi bu çalışmada da ötiroid ve difüz yapıda guatra sık rastlanılmıştır. TSH yük-

selmesi tiroid bezi büyümesindeki ana tetikleyici güç gibi görüldüğünden hipotiroid veya ötiroid guatrı olan hastalarda tiroksin tedavisi uygulanması akla yatkın bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımla elde ettiğimiz sonuçlar yüz güldürücüdür. Hipertiroidili hastalarımızın sayısı bir sonuca varmaya yetecek boyutta değildir ve hipertiroidili hastalarda guatrın patogenezi TSH yüksekliğini içermemektedir. Ancak antitiroid ilaçlarla hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla tiroid boyutu da küçülüyor gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- Alter CA, Moshang T. Diagnostic dilemma. The goiter. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38:567-78.
- Fisher DA: The thyroid In: Kaplan SA (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990. p. 87-126.
- Greenspan FS, Rapoport B: Thyroid gland. In: Greenspan FS (Ed). *Basic and Clinical Endocrinology*, 3rd ed. Connecticut, Lange Medical Publications, 1991. p. 188-246.
- Hung W: Thyroid gland. In: Hung W (Ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992. p. 129-78.
- Larsen PR, Ingbar SH: The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW (ed). *Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992. p. 357-487.
- Mahoney C. Patrick: Differential diagnosis of goiter. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:891-905.
- Dallas JS, Foley TP. Thyromegaly, In: Lifshitz F, *Pediatric Endocrinology*, 4th ed, New York, Marcel Dekker; 2003;393-406.
- Huang SA. Thyromegaly. In *Pediatric Endocrinology*. Ed: Lifshitz F. 5th Edition. Informa Healthcare USA, Inc. New York. 2007. p. 443-53.
- Yordam N, Özön A. İyot eksikliği. In: Özalp I, Yurdakök M, Coşkun T (eds.). *Pediatric Gelişmeler*. Ankara: Sinem ofset, 1999. p. 867-81.
- Seven Karakaş Y.D, Ankara'nın Gölbaşı ilçesinde okul çağı çocuklarında guatr prevalansı, etiyojide iyot ve selenyum eksikliğinin rolü, zeka fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara 2000.
- Erdogan G, Erdogan MF, Delange F, Sav H. Moderate to severe iodine deficiency in there endemic goiter areas from the Black Sea region and the capital of Turkey. *European J Epidemiol* 2000;16:1131-4
- Yordam N, Ozon A, Alikasıfoğlu A, Ozgen A, Ceren N, Zafer Y, Şimşek E. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999;258:501-5
- Angelo M, Digeorge and Stephan La Franchi. Disorder of the thyroid gland. In: Behrman, Kliegman, Arvin (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed.). Philadelphia: Saunders; 2004.p.1870-90.
- Delange F. Thyroid Hormones, *Biochemistry*. Jean Bertrand, Raphael Rappaport, Pierre CS (eds.). *Pediatric Endocrinology* (3.ed.). Maryland: Williams& Wilkins, 1993:20-282.
- Pavel FP, Rosalind SB. Thyroid Disorders in Infancy. In: Fima Lifshitz (ed.). *Pediatric Endocrinology* (3.ed.). New York: Marcel Dekker, Inc, 1996:369-432.
- Akçurin S: Diffüz ve nodüler guatrlar. In: VI. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi. Kayseri 2001, Kongre Bildiri Özet Kitabı, s.75-95.
- 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.
- Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Williams textbook of endocrinology* (10th edition). Philadelphia: Saunders 2003:331-73.
- Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-87.
- Gönc N, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. *Pediatric Endokrinoloji*, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. 1. basım, Ankara; Kalkan matbaacılık, 2003; s.261-414.
- DE Maeyer EM, Lowenstein FW, Thilly CH. The control of endemic goitre. WHO Publ, Geneva, 1995.
- Chanoine JP, Toppet V, Lagase R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991; 150:395-9.
- Gülten T, Tarım Ö, Ercan I Lack of chromosomal aberrations in patients with goiter and iodine deficiency. *Int Pediatr* 2002;17:90-3.
- Güven A. Kliniğimiz endokrin bölümüne başvuran guatrlı hastaların değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara 1988.
- Jaksic J, Dumic M, Filipovic B, Ille J, Cvijetic M, Gjuric G. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. *Arch Dis Child* 1994;70:103-6.
- Reite EO, Root AW, Retting K. Childhood thyromegaly. Recent developments. *Journal Pediatr* 1981;99:507-8.
- Öcal G, Bereki R, Abal G, Akar N, Ayan İ, Turhanoglu İ, Türmen T. Çocukluk döneminde guatr. *Ankara Tıp Bülteni* 1983;5:63-76.
- Gaitan E, Nelson NC, Poole GV. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World Journal Surgical* 1991;15:205-15.
- Nagaya T, Eberthardt NC, Jameson JL. Thyroid hormone resistance syndrome: Correlation of dominant negative activity and location of mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:982-90.
- Corvilain B, Contempre B, Longombe AO, Goyens P et al: Selenium and thyroid: How the relationship was established. *Am J Clin Nutr (Suppl)* 1993;57:244-8.
- Bacrach LK and Foley TP. Thyroiditis in children. *Endocrinology*. 1989;11:184-91.
- Hopwood NJ and Kelch RP. Thyroid Masses: Approach to diagnosis and management in childhood and adolescence. *Endocrinology* 1993;14:481-7.
- Hetzel BS. Iodine deficiency and fetal brain damage. *N Engl J Med* 1994;331:1770-81.
- Fisher DA. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In: Sperling MA, *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed, Philadelphia; WB Saunders, 2002;187-209.
- Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4:107-28.
- Akçurin S. Klinik ötiroid guatrlı çocuklarda subklinik tiroid disfonksiyonlarının saptanması. Yan dal uzmanlık tezi. Ankara-1994.
- Cesur Y. In: Tiroidit. VI. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi, Kayseri 2001, Kongre Bildiri Özet Kitabı s.83-96.
- Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, and Draznin MB: Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994;330:466.

39. Markou KB, Parakeupoulou P, Karaiskos KS, Makri M, Georgopoulos NA, Iconomou G. Hyperthyrotropinemia during iodide administration in normal children and in children born with neonatal transient hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:617-62.
40. Brown RS. Immunoglobulins affecting thyroid growth: A continuing controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1506.
41. Rangel Guerra R, Martinez HR, Garcia Hernandez P, Alberto Sagastegui-Rodriguez J, Zacaras Villarreal J, Antonio Infante Cantu J. Epilepsy and thyrotoxicosis in a 4 year old boy. *Rev Invest Clin.* 1992;44:109-13.
42. Kraiem Z, Newfield RS. Grave's disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:229-43.
43. Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:891-905.
44. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med* 2002;29:439-46.
45. Çoker M: Hipertiroidizm. In: VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Kayseri-2001, Kongre Bildiri Özet Kitabı, s.97-105.
46. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th ed, Blackwell Science, 2001;288-320.
47. Brown RS, Keating P, Mitchell E. Maternal thyroid-blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1341-46.
48. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. *Ann Ital Chir* 1996 67:317-325.
49. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage H, Smits NJ, Touber JC ; Comparison of placebo with L-Thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990;336:193-7.
50. Celani MF, Mariani M, Mariani G; On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary solid or predominantly solid thyroid nodules. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;123:603-8.
51. Celani MF; Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:326-32.
52. Diacinti D, Salabe GB, Olivieri A, D'Erasmus E, Tomei E, Lotz-Salabe H, De Martins C; Efficacy of L-thyroxine (LT4) therapy on the volume of the thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter (Italian). *Minerva Medica* 1992;83:745-51.
53. Koloğlu S, Başkal N, Toktaş R, Uysal AR, Laleli Y, Koloğlu LB; Selim nodüler guatrın L-tiroksin (LT4) ile supresyon tedavisinin ultrasonografik takip ile değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri* 1989;9:464-77.
54. Morita T, Tamai H, Ohshima A, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma K, Nakagawa T; Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:227.
55. Özdemir O. Çocuklarda nodüler tiroid hastalıklarının klinik, laboratuvar ve tedavi bulguları yönünden değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Ankara-1994.*
56. Hansen JM, Kaupmann J, Madsen SN, Shovsted L, Solgaard S, Grytter C, Grontvedt T, Rasmussen SN; L-thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic determination of thyroid volume. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10:1-6.
57. Hintze G, Emrich D, Köbberling J; Therapy of endemic goitre: Controlled study on the effect of iodine and thyroxine. *Horm Metab Res* 1985;17:362-5.
58. Hintze G, Emrich D, Köbberling J; Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both; results of a multicenter trial. *Eur J Clin Invest* 1989;19:527-34.
59. Gökdemir M. Çocukluk yaş gurubunda guatr 11,5 yıllık deneyim. *Uzmanlık Tezi, Ankara-2002.*
60. Tibaldi J, Barzel US. Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. *Am J Med* 1989;79:241-4.
61. Levav M, Cruz Me, Mirsky AF. EEG abnormalities, malnutrition, parasitism and goitre: a study of schoolchildren in Ecuador. *Acta Pediatr* 1995;84:197-202.
62. Tiwari BD, Godbole MM. Chattopadhyay N, Mandaal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *AM J Clin Nutr* 1996;63:7882-86.
63. Delange F, Wolf P, Gnat D, Dramix M, and Pilchen M, Vertongen F. Iodine deficiency during infancy and early childhood in Belgium: does it pose a risk to brain development. *Eur J Pediatr* 2001;160:251-4.
64. Huda SN, Granrham-McGregor SM, Tomkins A. Cognitive and motor functions of iodine-deficient but euthyroid children in Bangladesh do not benefit from iodized poppy seed oil (Lpidol). *J Nutr* 2001;131:72-7.