

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Özlem Korkmaz¹
Samim Özen¹
Damla Gökşen¹
Şükran Darcan¹

¹Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi Pediatrik
Endokrinoloji ve Diyabet
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi:
Özlem Korkmaz
Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi Pediatrik
Endokrinoloji ve Diyabet
Bilim Dalı, İzmir /Türkiye
Tel: +90 2323901230
Email:ozlem-korkmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.06.2018
Kabul Tarihi: 10.01.2019
DOI: 10.18521/ktd.432200

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Çocukluk Çağı Hashimoto Tiroiditi Tanılı Olguların Klinik Özellikleri ve İzlem Bulguları-Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

ÖZET

Amaç: Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi tanılı olguların başvuru ve izlemdeki klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Hashimoto tiroiditi tanısıyla izlenen 83 olgunun başvuru ve izlemlerindeki klinik özellikleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, ilaç tedavileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tanı anında ortalama yaş 11.3 ± 3.0 yaş olarak saptandı. Olguların %51.8'nin ailesinde tiroid hastalığı öyküsü alındı. Kız erkek oranı: 3.3/1 idi. Çalışma grubunun ağırlık standart deviasyon skoru (SDS) : 0.3 ± 1.3 , boy SDS: 0.4 ± 2.8 , vücut kitle indeksi SDS: 0.4 ± 1.2 olarak bulundu. Olguların %34.9'u rastlantısal, %27.7'si de guatr yakınması ile başvurdu. Fizik bakıda %68.7 oranında guatr saptandı. Tiroid fonksiyon testlerine göre başvuru sırasında ötiroidi %46.8, subklinik hipotiroidi %33.7, hipotiroidi %17.7, hipertiroidi %2.5, subklinik hipertiroidi %2.5 oranında bulundu. L-tiroksin tedavisi başlanılan grubun anti-TPO ve anti-Tg antikor düzeyleri tedavi başlanmayan olgulara kıyasla daha yüksek saptandı ($p=0.01$, $p=0.051$). Başlangıçta ötiroid olup ilaç başlanmayan 37 hastanın 13'üne (%35.1) izlemde subklinik ya da aşikar hipotiroidi geliştiği için L-tiroksin başlandı.

Sonuç: Hashimoto tiroiditi tanısıyla izlenen çocukluk çağı olguları başlangıçta ötiroid olsalar bile izlemde önemli bir kısmında hipotiroidi gelişebileceğinden düzenli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri ile izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Tiroiditi, Guatr, Çocuk

Clinical Characteristics and Follow-up Findings of the Cases Pediatric Hashimoto's Thyroiditis- a Single Centre Experience

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory characteristics at application and during progression of Hashimoto's thyroiditis at children and adolescents.

Methods: The clinical characteristics, thyroid function tests, thyroid autoantibodies, thyroid ultrasound datas and drug treatments of 83 patients with Hashimoto's thyroiditis were retrospectively evaluated.

Results: Patients' mean age at time of diagnosis were determined 11.3 ± 3.0 years. The male to female ratio was 3.3:1, and 51.8% of patients had a family history of thyroid disease. Mean weight SDS was 0.3 ± 1.3 , mean height SDS was 0.4 ± 2.8 and mean body mass index SDS was 0.4 ± 1.2 . The principal symptom at time of gripe was goiter, in 27.7% of patients, and 34.9% of cases were identified incidentally. At physical examination, goiter was determined in 68.7% of patients. According to the thyroid function test results, 46.8% of patients had euthyroidism, 33.7% subclinical hypothyroidism, 17.7% hypothyroidism, 2.5% hyperthyroidism and 2.5% subclinical hyperthyroidism. Anti-TPO and anti-Tg antibody levels of the group started on L-thyroxine therapy were higher than those in the untreated patients ($p = 0.01$ and $p = 0.051$, respectively). L-thyroxine was initiated in 13 (35.1%) of the 37 patients who were initially euthyroid and not receiving treatment at presentation, due to subclinical or over hypothyroidism being observed at follow-up.

Conclusion: Thyroid functions of pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis should be followed up at regular intervals, even if they are initially euthyroid, since hypothyroidism may develop in a significant number of cases in the follow-up period.

Keywords: Hashimoto's Thyroiditis, Goiter, Children.

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT), endemik iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde hipotiroidi ve guatrın en sık nedenidir (1,2). HT; çeşitli hücre ve antikor aracılı otoimmün sürece ve lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen tiroid foliküllerinin hasarı ile karakterizedir. Hastaların çoğu asemptomatik guatr ile doktora başvurmaktadır (3,4). Pediatrik yaş grubunda çok çeşitli problemlerde tiroid fonksiyon testleri rutin olarak değerlendirildiği için subklinik hipotiroidi günümüzde daha sık olarak tanımlanmaktadır. HT tanılı olgularda tiroid fonksiyon testlerinde ötiroidizm, subklinik hipotiroidizm, aşikar hipotiroidizm veya nadir olarak hipertiroidizm görülebilir (4-6). Yapılan çalışmalarda ötiroid ya da subklinik hipotiroidizmlili olguların süreç içerisinde hipotiroidizm geliştirebileceği gösterilmiştir. Tanı anındaki yüksek tirotropin seviyeleri ve tiroid antikor titreri erişkinlerde hipotiroidizme ilerleyişte yol gösterici belirteç olarak kullanılmaktadır (7-9). Çocukluk çağında tiroid disfonksiyonu oranı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada kliniğimizde Hashimoto tiroiditi tanısıyla izlenen olguların başvuru ve izlemdeki klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma kesitsel tipte tanımlayıcı, tek merkezli bir çalışmadır. Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde 2009-2013 tarihleri arasında Hashimoto tiroiditi tanısı alan 18 yaş altı 83 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Eşlik eden kronik hastalığı olan veya sendromik bulguları olan ya da kromozom anomalisi tanımlanan olgular ile prematür doğum öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı. Hashimoto tiroiditi tanısı anti-tiroglobulin (Anti-Tg) ve anti-tiroperoksidaz (Anti-TPO) titrlerinde yükseklik ve/veya tiroid ultrasonografisi bulgularına dayanılarak koyuldu. Olguların başvurudaki ve 4 yıllık izlem süresince 12 ay arayla değerlendirilen ağırlık, ağırlık standart deviasyon skoru (SDS), boy, boy SDS, vücut kitle indeksi (VKİ) SDS, puberte bulguları, tiroid muayenesi, ölçülen serbest triiodothyronine (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimüle edici antikor (TSH), Anti-Tg, Anti-TPO, tiroid ultrasonografi (USG) bulguları, L-Tiroksin tedavileri kaydedildi. Ailede tiroid hastalığı olan birey varlığı sorgulandı. Çalışmaya alınan olguların puberte evrelemeleri Tanner evrelemesine göre değerlendirildi (10). Boy ve ağırlık ölçümleri için sırasıyla SECA 264 ve SECA 767 cihazları kullanıldı (Carson City, NV,USA). VKİ; kg/m² fomülüne göre hesaplandı. Boy, kilo, VKİ SDS değerlendirmeleri Türk çocukları için oluşturulan standart eğrilere göre değerlendirildi (11,12).

Olguların serum sT3 (n:2.0-4.4pg/ml), sT4 (n:0.93-1.7ng/dL), TSH (n:0.27-4.2µIU/mL) düzeyleri kemilüminesans immunoassay (Architect

i2000, Abbot,USA) yöntemi ile ölçüldü. Anti-TPO (N:0-20IU/ml) ve Anti-Tg (N:0-30IU/ml) kemilüminesans immunoassay ile (Immulite 2000®) değerlendirildi. Biyokimyasal olarak tiroid fonksiyon testlerine göre: ötiroidizm (sT4 ve TSH normal), subklinik hipotiroidizm (sT4 normal, artmış TSH), hipotiroidizm (düşük sT4, artmış TSH), hipertiroidizm (sT3 ve sT4 artmış, TSH düşük), subklinik hipertiroidizm (sT3ve sT4 normal, TSH düşük) olarak sınıflandırıldı.

Tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilen tiroid boyutları, parenkim değişiklikleri ve nodül varlığı-boyutu dosya verilerinden elde edildi. Tiroid bezi volümü Delange ve ark'nın (13) tanımladığı fomüle göre hesaplandı. Referans aralıkları World Health Organization 1997 verilerine göre kıyaslandı (14).

L-tiroksin tedavisi aşikar hipotiroidisi olan veya izlemde subklinik hipotiroidisi devam eden olgulara başlandı.

İstatistiksel değerlendirme: Tüm verilerin analizi için SPSS windows 22.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arası kıyaslama Mann-Whitney testi ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. p>0.05 normal dağılıma uygun kabul edildi. Kategorik veriler için Chi-Square analizi yapıldı. Gruplardaki zaman içindeki değişkenliğin belirlenmesinde eşleştirilmiş Wilcoxon iki örnek testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 64 kız, 19 erkek olmak üzere toplam 83 olgu dahil edildi. Kız erkek oranı: 3.3/1 idi. Tanı anında ortalama yaş 11.3±3.0 (kızlarda 11.6 ± 2.8 yaş, erkeklerde 10.4 ± 3.5, p>0.05) olarak saptandı. Olguların %51.8'nin ailesinde tiroid hastalığı öyküsü (en sık %21.7 ile annede tiroid hastalığı) alındı. Başvuruda olguların %34.9'u (n=29) asemptomatikti. En sık başvuru yakınması %27.7 (n=23) ile boyunda şişlik olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Ağırlık SDS 0.3±1.3, boy SDS: 0.4±2.8, VKİ SDS: 0.4±1.2 idi. Cinsiyetler arasında ağırlık, boy, VKİ SDS'leri açısından istatistiksel farklılık yoktu(p>0.05). Tanıda puberte evrelerine göre yapılan değerlendirmede, erkeklerin %52.6'sı (n=10) prepubertal, %21.1 (n=4) evre 2 puberte iken, kızların %33.3'ü (n=21) prepubertal, %39.7'si (n=25) evre 5 puberte idi.

Fizik bakıda %68.7 (n=57) oranında guatr saptandı. %22.9 (n=19) olgu evre 1 a guatr, %16.9 (n=14) olgu evre 1b, %28.9 (n=24) olgu evre 2 guatr olarak değerlendirildi.

Tiroid ultrasonografisinde %60 (n=48) olguda parenkimde heterojenite,%6.3 (n=5) olguda psödonodüler görünüm, %22.5 (n=18) olguda parenkimde heterojenite ve psödonodüler görünüm birlikte saptandı.

Tablo 1. Olguların hastaneye başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi

	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Asemptomatik	21	32.8	8	42.1	29	39.4
Boyunda şişlik	18	28.1	5	26.3	23	27.7
Boy kısalığı-büyüme yavaşlaması	3	4.7	1	5.3	4	4.8
Sinirlilik	1	1.6	0	0	1	1.2
Dermatolojik sorun	4	6.3	1	5.3	5	6
Saç dökülmesi	2	3.1	1	5.3	3	3.6
Kabızlık	1	1.6	0	0	1	1.2
Diğer	14	21.9	3	15.8	17	20.5

Çalışmaya alınan 62 olgunun tiroid volümü değerlendirildi. Bu olguların %59.7'sinin (n=37) tiroid bezi büyümüş saptandı. Ortalama tiroid volümü 8.9±7.9 ml idi. Başlangıçta L-tiroksin tedavisi alan ve almayan olgular arasında tiroid volümü açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p=0.41). L-tiroksin tedavisi ile izlemde tiroid volümünde anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05). Çalışmaya katılanlar arasında %67.5 (n=54) olguda ultrasonografide nodül saptanmadı. Olguların %15'inin (n=12) tiroid bezi multinodüler olarak değerlendirildi.

Tiroid fonksiyon testlerine göre başvuran

sırasında ötiroidi %46.8 (n=37), subklinik hipotiroidi %33.7(n=28), hipotiroidi %17.7 (n=14), hipertiroidi %2.5 (n=2), subklinik hipertiroidi %2.5 (n=2) olguda saptandı (Tablo2). İzlem süresince %57.8 (n=48) olguya L-tiroksin tedavisi başlandı. Tedavi başlanan olguların ortalama TSH düzeyleri 25.8±37.6, sT4:0.98±0.34 idi. Başlangıçta ötiroid olup ilaç başlanmayan 13 olguya izlemde subklinik ya da aşikar hipotiroidi geliştiği için L-tiroksin başlandı. Çalışmaya alınan olguların tedavi başlangıç yaşı 11±3.1, tedavi başlamadan önce ortalama izlem süresi 0.4±0.7 yıl olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Olguların başvurudaki tiroid fonksiyonlarının dağılımı

	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ötiroid	25	41.7	12	63.2	37	46.8
Subklinik hipotiroidi	24	37.5	4	21.1	28	33.7
Hipotiroidi	12	20	2	10.5	14	17.7
Subklinik hipertiroidi	2	3.3	0	0	2	2.5
Hipertiroidi	1	1.7	1	5.3	2	2.5
Total	64	100	19	100	83	100

L-Tiroksin tedavisi dozu başlangıçta ortalama 1.5±1.0 mcg/kg, 4.yıl izlemde 1.3±0.8 idi. İzlem boyunca kullanılan ilaç dozları arasında istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı (p>0.05).

Başvuruda ortalama anti-tiroglobulin antikor: 363 ± 736 IU/ml, anti-tiroid peroksidaz antikor: 532 ±529 IU/ml idi. Başvuruda 69 (%83.1) olguda anti-

TPO, 58 (%69.8) olguda anti-Tg pozitifliği vardı. L-tiroksin tedavisi başlanılan grubun anti-TPO ve anti-Tg antikor düzeyleri tedavi başlanmayan olgulara kıyasla daha yüksek bulundu (p=0.01, p=0.051). Tedavi alan ve almayan grubun başlangıç ve izlemin 1. yılında bakılan tiroid otoantikor düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tiroid hormon replasman tedavisi alan ve almayan grubun 1 yıllık izlem sonundaki otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması

		Başlangıç	1.yıl	P
Tedavi alan (n=48)	Anti TG(IU/ml)	654±399	426±931	0.15
	Anti-TPO(IU/ml)	466±833	599±384	0.59
Tedavi almayan(n=35)	Anti TG(IU/ml)	369±635	122±197	0.84
	Anti-TPO(IU/ml)	238±572	414±734	1

Anti TG, anti-tiroglobulin; Anti-TPO, anti-tiroid peroksidaz

Tedavi alan ve almayan gruplar arasında başlangıçta ve izlem periyodunda ağırlık, boy, VKİ

SDS'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditinin temelinde genetik yatkınlık yanında çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle tiroid bezinin otoimmün hasarı patogeneizde anahtar rolü oynar. Bu hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında antikor pozitifliği saptandığını belirten çalışmalar olmakla birlikte, aile öyküsü; Desai ve Karandikar'ın (15) çalışmasında %33 oranında belirtilmiştir. Ülkemizde ise Demirbilek ve ark.'nın (16) çalışmasında ailede otoimmün tiroid hastalığı veya guatr oranı %41.1, Dilek ve ark.'nın (17) çalışmasında ise %50 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda Türkiye'de yapılan çalışmalara benzer şekilde olguların %51.8'inde ailesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olan birey öyküsü alındı. Aile öyküsünün sık alınması, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde ailesel yatkınlığın daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

HT görülme sıklığı 6 yaş sonrasında artmakla birlikte puberte döneminde 12-14 yaş aralığında pik yapmaktadır (18-20). Çalışmamızda olguların ortalama tanı yaşı 11.3 ± 3.0 olup 52 olgu (%62.6) pubertal idi. Bu veriler literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. HT sıklığı literatürde farklı oranlarda belirtmekle birlikte (2-9/1) kızlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (19,20). Çalışmamızda kız erkek oranı: 3.3/1 idi.

HT'li olgular tanı anında asemptomatik olabilirler. En sık başvuru yakınması boyunda şişlik olmakla birlikte, halsizlik, yorgunluk, saç dökülmesi, boy kısalığı gibi nonspesifik semptomlarda tanımlanabilir (21,22). Bizim olgularımızın %34.9'u başvuruda asemptomatiktir. En sık yakınma %27.7 ile boyunda şişlik olarak değerlendirildi. Fizik bakıda %68.7 olguda guatr saptandı. Bu nedenle çocuklarda tiroid muayenesinin rutin fizik muayenenin bir parçası olduğunun vurgulanması gerektiği unutulmamalıdır.

Tiroid ultrasonografisi HT olgularında oldukça güvenilir bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Tipik USG bulgusu hipo-ekojenik heterojen tiroid dokusu olarak tanımlanır. Nadir olarak antitiroid antikor pozitif olan olgularda normal ultrasonografi bulgusu görülebilir (23). Çalışmamızda tiroid ultrasonografisinde %60 (n=48) olguda parenkimde heterojenite, %6.3(n=5) olguda psödonodüler görünüm izlendi. Olguların %22.5'unda (n=18) parenkimde heterojenite ve psödonodüler görünüm birlikte saptandı. Çalışmaya katılan olguların 37'sinin tiroid volümü artmış olarak değerlendirildi. Bu durum da HT tanısında tiroid ultrasonografinin önemini destekler niteliktedir. Romaldini ve ark.'nın (24) çalışmasında 6 aylık L-Tiroksin tedavisi sonrasında 10 hastanın tiroid volümünde %81 azalma olduğu görülmüştür. Bizim olgularımızın izleminde USG ile ölçülen tiroid volümünde anlamlı değişiklik saptanmadı. İzlem çalışmalarında HT tanılı erişkinlerin tiroid fonksiyonlarının ötiroidizmden subklinik ya da aşikar hipotiroidiye dönüşebildiği belirlenmiştir (25-

27). HT tanılı olguların başvurudaki tiroid fonksiyon paternini değerlendiren bir çalışmada olgularda % 52.1 başlangıçta ötiroidi, %22.2 hipotiroidi, %19.2 subklinik hipotiroidi, %6.5 aşikar ya da subklinik hipertiroidi saptandığı belirtilmiştir (28). Bizim çalışmamızda başvuru sırasında ötiroid olgular %46.8 (n=37) idi. En sık görülen tiroid işlev bozukluğu sırasıyla subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi olarak belirlendi. Takip süresince toplam %57.8 (n=48) olguya L-tiroksin tedavisi başlandı. Başlangıçta ötiroid olup ilaç başlanmayan 13 olguya izlemde subklinik ya da aşikar hipotiroidi geliştiği için L-tiroksin başlandı. Otoimmün tiroiditli 98 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada başlangıçta ötiroid olan 24 olgunun izleminde 4 olguda subklinik hipotiroidizm, 3 olguda aşikar hipotiroidizm geliştiği rapor edilmiştir (29). HT olguların bazılarında görülen başlangıçtaki hipertiroidik fazın tamamen iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu durum sonuçta persistan ötiroidi veya hipotiroidi ile devam eder (30). Bizim çalışmamızda aşikar hipertiroidi 2 olguda saptanmış ve beta bloker tedavi ile izlemde ötiroidi sağlanmıştır. Yüksek tiroid otoantikor düzeylerinin saptanması HT tanısı açısından önemlidir ve antitiroid antikor pozitifliği tiroid bezi hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilir (31). Gopalakrishnan ve ark.'nın (29) 97 HT'li olguyu değerlendirdikleri çalışmada 90 olguda anti-mikrozomal antikor pozitifliği saptanmış, izlemde bu olguların 30'unda antikor titrelerinde artış, 60'ında azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada 70 olguda anti-tiroglobulin antikor pozitifliği saptanmış, bu olguların da 20'inde antikor titresinde artış, 67'inde azalma olduğu görülmüştür. Tiroid fonksiyonları ve antikor titreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Mariotto ve ark.'nın (32) çalışmasında L-tiroksin tedavisi alan 77 hipotiroid ve 21 ötiroid olgunun 12-18 aylık izlem sonunda 15'inin anti -TPO seviyelerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise L-tiroksin tedavisi verilen HT tanılı olguların izlemde anti-TPO düzeylerinde düşme saptanırken, tedavi almayan olguların antikor titrelerinde düşme olmadığı belirtilmiştir (33). Bizim çalışmamızda başvuruda 69 olguda (%83.1) anti-TPO, 58 olguda anti-tiroglobulin (%69.8) pozitifliği vardı, 9 olgunun başlangıçta her iki otoantikor düzeyi de negatifti. L-tiroksin tedavisi başlanılan grubun anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri tedavi başlanmayan olgulara kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0.01$ ve $p=0.051$). L-tiroksin tedavisi alan ve almayan olguların tiroid otoantikor titrelerinde izlem süresince istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Sonuç olarak; Hashimoto tiroiditi olguları başlangıçta ötiroid olsalar bile tiroid fonksiyonları açısından periyodik olarak takip edilmelidirler. Çocukluk çağına tiroid fonksiyon bozukluklarının erken tanımlanması büyüme ve gelişme üzerine olan negatif etkilerinin önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wasniewska M, Vigone MC, Cappa M, et al. Study Group for Thyroid diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology: Acute suppurative thyroiditis in childhood: relative frequency among thyroid inflammatory diseases. *J Endocrinol Invest* 2007;30(4):346–7.
2. Radetti G: Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev* 2014;26:158–70.
3. Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006;149: 827-32.
4. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, et al. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003;1: 205-11.
5. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:1678–82.
6. Zadik Z. Overuse or misuse of thyroid function tests in pediatrics. *Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism* 2009;22: 875–6.
7. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. In: DeGroot LJ, Jameson JL(eds). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;2001.p.1471– 80.
8. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43(1):55–68.
9. Gordin A, Lamberg BA. Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis: a long-term follow up study. *Clin Endocrinol* 1981;15:537–43.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291–303
11. Bundak R, Furman A, Gunoz H, et al. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2):194-8.
12. Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006;95(12):1635-41.
13. Delange F, Benker G, Caron P, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European school children: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(2):180–7.
14. WHO. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *World Health Organization& International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders*. *Bull World Health Organ*. 1997;75(2):95–7.
15. Desai MP, Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. *Indian Pediatr*.1999;36(7):659–68.
16. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al. 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(11):1199-205.
17. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, ve ark. Hashimoto tiroiditi tanısı alan vakaların geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2011;11(2):73-7.
18. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2007; 83(5):209-16.
19. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(5-6): 262-6.
20. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, ve ark. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 147-50.
21. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011;675-703.
22. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5): 391-7.
23. Giorgio Radetti. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Paediatric Thyroidology*. *Endocr Dev*. Basel 2014; 26:158–70.
24. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, et al. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996;6(3):183–8.
25. Vanderpump MP, French JM, Appleton D, et al. The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Whickham Survey cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:39–44.
26. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(1):189–218.
27. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(10):839–47.
28. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Thyroid Function Patterns at Hashimoto's Thyroiditis Presentation in Childhood and Adolescence Are Mainly Conditioned by Patients' Age. *Horm Res Paediatr* 2012;78(4):232–236.
29. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, et al. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2008;122(3):670–74.

30. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Outcomes of children with hashitoxicosis. *HormResPaediatr.* 2012;77(1):36–40.
31. Yoshida H, Amino N, Yagawa K, et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46(6):859–62
32. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(3):661–9.
33. Padberg S, Heller K, Usadel KH, et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid.* 2001;11(3):249–55.