

Erken Çocuklukta Hipertiroidizm, Tanı ve İzlemi: İki Olgu Sunumu

Hyperthyroidism in Early Childhood, Diagnosis and Follow-Up: Two Case Reports

Dr. Aysin UÇKUN KİTAPÇI,^a
Dr. Semra ÇETİNKAYA^b

^aÇocuk Endokrin Kliniği,
Bayındır Hastanesi, Ankara

^bÇocuk Endokrinolojisi BD,
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 06.06.2010

Yazımızda sunduğumuz olgularımız
XII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve
Diyabet Kongresi (25-28 Ekim 2007,
Eskişehir)'nde 'Olgu sunumu: Erken çocuklukta
hipertiroidizm' başlığı ile sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Semra ÇETİNKAYA
Çocuk Endokrinolojisi BD,
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kırıkkale,
TÜRKİYE/TURKEY
semcetinkaya@gmail.com

ÖZET Hipertiroidizm, çocuklukta 1:5000 sıklıkta ve en sık 11-15 yaşlarında görülmektedir; okul öncesi yaş grubunda ise son derece seyrekdir. En sık Graves' hastalığına bağlı olarak görülür. Bu yaşlardaki hipertiroidizm büyüme-gelişme üzerinde ağır ciddi etkiler yapabileceğinden erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Ergenlik öncesinde hastalığın prevalansı çok düşük olduğundan bu konudaki çalışmalar da göreceli olarak azdır, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'deki epidemiyolojik özelliklerine ilişkin veriler de sınırlıdır. Burada okul öncesi yaşlarda görülen hipertiroidizme dikkat çekmek amacıyla tanı sırasında 7 yaş altındaki iki Graves' hastalığı olgusu sunuldu, ayırıcı tanı ve izlemedeki yeni görüşler tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm; Graves hastalığı; tanı, ayırıcı; izleme araştırmaları

ABSTRACT Hyperthyroidism occurring in approximately 1:5000 in childhood is most commonly seen in the 11-15 year age group. It is extremely rare in pre-school ages and Graves' disease is its most common cause. Because hyperthyroidism may seriously affect growth and development in this age group, it is very important to diagnose and start treatment as soon as possible. The clinical studies and data are relatively limited due to the low prevalence of the disease in all over the world as well as in Turkey. Here we report two preschool-age cases with Graves' hyperthyroidism to bring the subject to general pediatricians' attention and discuss the management of those children.

Key Words: Hyperthyroidism; Graves disease; diagnosis, differential; follow-up studies

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(1):90-4

Hipertiroidizm çocukluk yaş grubunda hemen daima Graves' hastalığı sonucu ortaya çıkar.¹ Genetik çalışmalar Graves' hastalığının poligenik bir hastalık olduğunu göstermekte ve çoğu gen immün-regülasyon üzerinden etkili olmaktadır. Graves' hastalığında HLA A1, B8 ve DR3 haplotiplerinin görülme sıklığı yüksek bulunmuştur. TSH reseptörünün hücre dışındaki bir bölgesine IgG1 sınıfı antikorlar bağlanır ve folliküller hücrelerin çalışmasını ve büyümesini uyarır.²

Çocukluk yaş grubunda Graves' hastalığı en sık ergenlik yaşlarında görülür, ergenlik öncesi ve okul öncesi dönemlerde çok nadirdir. Bu yaşlarda hastalık seyrek görülür, ancak daha ciddi seyreder ve nüks daha sıktır.² Tanı konulmaz ve tedavi edilmezse büyüme-gelişme üzerine ciddi istenmeyen etkileri olabilir.³

Ergenlik öncesi dönemdeki çocuklarda Graves' hastalığı bildirilen çok az yayın olup Türkiye'den bildirilen 16 yıllık çok-merkezli serideki toplam 143 olgunun da tanı anında ancak %28'si 10 yaşın altında, %5'i 5 yaşın altında olarak raporlanmıştır.⁴

Burada birbiriyle ilişkili olmayan, her ikisi de kız iki Graves' hastalığı olgusu sunulmaktadır. Bu iki olgu, ergenlik öncesi yaş grubunda nadir görülmeleri nedeniyle, hipertiroidizimli olguların küçük yaşlarda da başvurabileceğini ve klinik bulgularını hatırlatmak, izlemedeki görüşleri tartışabilmek bakımından sunulmaya değer bulunmuş, bu olguların sunulmasıyla başka olguların erken tanı ve izlemine katkı sağlanabileceği düşünülmüştür.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Altı yaş 8 aylık kız olgu, iki haftadır var olan sinirlilik, terleme, huzursuzluk ve uykusuzluk şikâyetleri nedeniyle getirildi. Öyküsünde ailede tiroid hastalığı yoktu. Fizik incelemesinde genel durumu iyi, nabız 135/dakika, kan basıncı (KB) 135/90 mmHg, vücut ağırlığı 22.4 kg (+0.16 SS), boy 117.5 cm (-0.21 SS), beden kitle indeksi (BKİ) 16.2 kg/m² (+0.36 SS), gözlerde proptosis ve guatr saptandı. Tiroid muayenesinde sağ lob 3.5 x 2 cm, sol lob 4 x 1 cm olarak palpe edildi. Laboratuvar incelemesinde; TSH <0.03 µIU/mL (0.5-20), TT₄ 19.4 µg/dL (6.6-15.0), TT₃ 4.1 ng/mL (0.36-3.16), ST₃ 4.1 pg/mL (2-5), ST₄ 4.18 ng/dL (2.2-5.3), tiroid peroksidaz (TPO) antikorlar >3000 IU/mL (0-40), anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorlar 8025 IU/mL (0-20), anti-TSH antikorlar 65 IU/mL (0-10) bulundu. Tiroid ultrasonografisinde sağ lob 46 x 12 x 17 mm, sol lob 46 x 13 x 17 mm, istmus 6 mm, parankim ileri derecede heterojen bulundu. Kemik yaşı 8 yaş 10 ay ile uyumlu olup takvim yaşıyla kıyaslandığında 2 yaş 2 ay ileriydi.

Hastaya tanıda propiltiourasil (PTU) ~6 mg/kg/gün (150 mg/gün), propranolol ~0.5 mg/kg/gün (2 x 5 mg) başlandı, propranolol tedavisi bir hafta sonra nabız ve KB değerleri takip edilerek kesildi. Tedavinin ikinci ayında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olması nedeniyle PTU kesilerek metimazol ~0.2 mg/kg/gün (2 x 2.5

mg) tedavisine geçildi. Olgunun 14 aylık takibinde metimazol dozu 0.1 mg/kg/gün (2 x 1.25 mg)'e kadar inildi. Tedavinin 18. ayında metimazol tedavisi kesildi. Ancak 3 hafta sonra tekrar hipertiroidi saptanması üzerine metimazol 1 x 1.25 mg dozunda tekrar başlandı. Metimazol bu düşük dozda 12 ay verildikten sonra kesildi. Altı aydır tedavisiz tiroid olarak izlenmekte olan olgumuzun sorunsuz ve komplikasyonsuz olarak takibine devam edilmektedir. Olgumuzun büyüme hızı tedavinin birinci yılında 6.7 cm (prepubertal), ikinci yılında 5.5 cm (prepubertal), üçüncü yılında 7.8 cm (pubertal) olarak değerlendirildi. Hastamızın 8.9 yaşında ergenlik belirtilerinin başladığı görüldü. Son olarak takvim yaşı 9.9 iken kemik yaşı 11 yaş ile uyumlu olarak yorumlandı. Tedavi altında kemik yaşı ilerliği yaklaşık 1.5 yıl olarak sebat etti.

OLGU 2

Dört yaş 7 aylık kız olgu, 6 aydır var olan kilo kaybı, çarpıntı, gözlerde belirginleşme nedeniyle getirildi. Öyküsünden sıcağı sevmeyeceği, annesinde de tiroid hastalığı bulunduğu öğrenildi. Fizik incelemesinde genel durumu iyi, nabız 180/dakika, KB 140/60 mmHg, vücut ağırlığı 19.7 kg (+0.99 SS), boyu 112.2 cm (+1.48 SS), BKİ 15.69 kg/m² (+0.19 SS), gözlerde proptosis ve guatr saptandı. Tiroid muayenesinde sağ lob 3 x 2.5 cm, sol lob 4 x 2.5 cm olarak palpe edildi. Laboratuvar incelemesinde; TSH <0.01 (0.27-4.2) µIU/mL, TT₄ 21.1 (6.4-15.0) µg/dL, TT₃ 6.89 (0.94-2.41) ng/mL, ST₃ >25 (2.02-4.43) pg/mL, ST₄ 6.06 (0.93-1.71) ng/dL, TPO antikorlar 10 (0-34) IU/mL, anti-Tg antikorlar 42 (0-115) IU/mL, anti-TSH antikorlar 100 (0-10) IU/mL bulundu. Tiroid ultrasonografisinde sağ lob 46 x 15 x 18 mm sol lob 46 x 16 x 16 mm, istmus 5 mm, parankim ileri derecede heterojen, yer yer psödonodüler alanlar, yer yer hipoeoik alanlar saptandı. Ekokardiyografi normal bulundu. Kemik yaşı 5 yaş 9 ayla uyumlu olup takvim yaşıyla kıyaslandığında 1 yıl 2 ay ileriydi.

Hastaya tanıda metimazol 0.5 mg/kg/gün (2 x 5 mg), propranolol 2 mg/kg/gün (2 x 20 mg) başlandı. Propranolol tedavisi nabız ve KB izlemiyle bir ay içinde kesildi, metimazol dozu ilk 3 haftadan sonra 1 x 7.5 mg (0.3 mg/kg/gün) olarak ayarlandı.

İlk 10 ay süresince klinik ve biyokimyasal yönden ötiroid olarak izlenmekte olan hastanın tedavisinin 10. ayında geçirmiş olduğu bir streptokok enfeksiyonu sırasında tiroid hormonlarında artış gözleildi, TSH ölçülemez değerlere düştü ($<0.005 \mu\text{IU/mL}$). Bu nedenle metimazol dozu 0.6 mg/kg/gün 'e ($2 \times 7.5 \text{ mg}$) arttırıldı ve propranolol 2 mg/kg/gün yeniden başlandı. Yakın izlenmekte olan hastanın bu dozla da bir ay içinde klinik ve biyokimyasal (TT_4 $2.38 \mu\text{g/dL}$; TSH $22.6 \mu\text{IU/mL}$) hipotiroidi bulgularının ortaya çıkması üzerine ilaçları kesilmek zorunda kalındı. İzleminde 12 gün sonra yeniden hipertiroidi bulgularının çıkması ve TT_4 $22.7 \mu\text{g/dL}$; TSH $0.01 \mu\text{IU/mL}$; ST_4 7.08 ng/dL olarak saptanması üzerine metimazol yeniden 0.46 mg/kg/gün (11.25 mg/gün) dozda başlandı. Bir ay içinde yeniden hipotiroidi gelişen (TT_4 $3.43 \mu\text{g/dL}$; TSH $25.7 \mu\text{IU/mL}$) hastanın metimazol dozu yine düşürüldü (10 mg/gün) ve levotiroksin yerine koyma tedavisi eklendi ($50 \mu\text{g/gün}$). Yakın izlenen hastanın ilaç dozları 2 ay içinde titre edilerek metimazol $2 \times 10 \text{ mg}$ (0.8 mg/kg/gün) ve levotiroksin $50 \mu\text{g/gün}$ doz ile klinik ve biyokimyasal ötiroidi durumu sağlanabildi.

Olgu 2 halen izleminin 30. ayında 0.46 mg/kg/gün ($2 \times 10 \text{ mg/gün}$) metimazol, $75 \mu\text{g/gün}$ levotiroksin tedavisi altında sorunsuz ve komplikasyonsuz olarak izlenmektedir. Tedavinin 1. yılında boyu 4.4 cm uzama ile $\%79.5$ 'te, BKİ 17.8 kg/m^2 ($+0.4 \text{ SS}$), kemik yaşı aynı gözlemci tarafından yapılan değerlendirmede (Dr AU) 5 yaş 9 ay-6 yaş 10 ay arasında; 2. yılında boy 5.3 cm uzama ile $\%66.75$ 'te, BKİ 16.76 kg/m^2 ($+0,6 \text{ SS}$) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Graves' hastalığı, tiromegali, hipertiroidizm ve infiltratif oftalmopati ile karakterize poligenik bir hastalıktır. Kızlarda erkeklerden 6-8 kat daha sık görülür ve $\%60$ aile öyküsü bulunur.^{2,3,5} Olgularımızın ikisinin de kız olması, birinde aile öyküsü bulunması literatürle uyumludur.

Erken çocukluk yaş grubunda son derece nadir görülen bu hastalıkta klinik belirtiler başlangıç aşamasında son derece hafif ve sinsili olabilir; bunun sebebi de hastalığın aylar içinde gelişmesidir. Diğer yandan, bu yaşlar büyüme ve gelişmenin önemli ol-

duğu yaşlar olduğundan hastalık erken tanınmayıp tedavi edilmediğinde ciddi büyüme ve gelişme problemlerine neden olabilmektedir.^{2,3} Klasik belirtiler tiroid bezinde büyüme, çarpıntı, sinirlilik, ellerde titreme, kan basıncı yüksekliği, iştah artışı, kilo kaybı ve ishal olmakla birlikte atipik bulgular da olabileceğinden tanıda güçlükler olabilir. Davranış değişiklikleri, bazı olgularda kalıcı nörofizyolojik bozukluklar bildirilmiştir.⁵ Davranış değişiklikleri arasında okul performansında bozulma, uykusuzluk, huzursuzluk, gece idrar kaçırma yaygındır. Olgularımızın birinde klinik belirtiler iki hafta önce, diğerinde ise altı ay önce başlamıştı. Hekime başvurma nedeni, yaşça daha büyük olan birinci olguda iki hafta süreli sinirlilik, terleme, huzursuzluk ve uykusuzluk gibi daha öznel ve davranışsal belirtiler iken 4 yaşındaki diğer olguda kilo kaybı, çarpıntı, gözlerde belirginleşme gibi daha nesnel fark edilebilen sorunlardı. Bu da hastalığın, klinik belirtilerin değişkenliğini, bu nedenle bazen ailenin dikkatinden kaçabileceğini göstermektedir. Bu nedenle çocuk hekimleri olarak şüphelenme yelpazemizi geniş tutmamız uygun olacaktır.

Hipertiroidizm erken çocukluk döneminde görüldüğünde büyüme ve iskelet maturasyonunda hızlanma görülmekte, bu durum büyüme hormonu salınımının artmasına bağlanmaktadır.^{5,6} Bizim hastalarımızdan her ikisinin de ana-babalarına göre hesaplanan hedef boyları 10-25 persentilde olduğu halde Olgu 1'in tanı anındaki boyu 50 persentilde; Olgu 2'nin tanı anındaki boyu 92.8. persentilde olup beklenenden daha uzun boyluydu. Tanı anında her ikisinin de kemik yaşları takvim yaşlarına göre 14-26 ay ileri bulundu. Olgularımızın daha önceki büyüme izlemlerine ulaşılamadığından büyümelerinde son zamanlarda hızlanma olup olmadığı, ya da olduysa bunun tanıdan ne kadar süre önce başladığı bilinmemektedir.

Her iki olguda da başvuru sırasında sinirlilik, terleme, huzursuzluk, uykusuzluk, kilo kaybı, çarpıntı, gözlerde belirginleşme olarak tariflenen ve hipertiroidi kliniğini işaret eden şikâyetler mevcuttu. Bu şikâyetlere paralel olarak, her iki olgunun da fizik incelemesinde taşikardi, yaşa göre yüksek kan basıncı değerleri ve guatr saptandı. Graves' hastalığı

ğında tiroid bezi iki taraflı olarak büyür, yumuşaktır ve duyarlı değildir.⁷ Her iki olgumuzun da tiroid bezi yaşa göre büyük bulundu ve duyarlılık saptanmadı.

Graves' hastalığında şiddetli oftalmopati genelde çocukluk yaş grubunda nadirdir ve olguların %50'sinden azında oftalmopati bildirilmiştir.⁷ Holt ve ark. tarafından son zamanlarda yayınlanan ve 10 yıllık izlemi içeren geniş bir seride puberte öncesi ve sonrası olgulardaki göz bulguları karşılaştırılmaktadır.⁸ Bu çalışmada 163 çocuk hastayı (41 prepübertal, 122 pübertal) tedavi eden endokrinologlarca saptanan göz bulguları her iki grupta da hemen hemen eşit oranda olduğu halde, pediatrik oftalmoloji konsültasyonu ile değerlendirilen 27 olgudan ancak altısı prepübertaldir. Yapılan karşılaştırmada prepübertal olgularda yalnızca lid lag, gözkapığı retraksiyonu ve proptosis saptanırken, postpübertal olgularda restriktif strabismus da-erişkinlere oranla daha az şiddetli olmakla birlikte- altı olguda bildirilmekteydi.⁸ Bizim olgularımızın her ikisinde de pediatrik fizik incelemede gözlerde proptosis saptanarak olgular genel oftalmoloji konsültasyonu ile değerlendirildi. Bu değerlendirmelerinde Hertel ölçümlerinde oftalmopati şiddetli bulunmadı ve başka özellik saptanmadı.

Olgularımızın laboratuvar incelemeleri hipertiroidi ile uyumluydu. Graves' hastalığında plazma T₃ düzeyi T₄ düzeyinden daha yüksek bulunur, TSH ise baskılanmıştır.⁹ Olgularda tiroid uyaran, baskılayan ve TPO antikolar %80'den fazla oranda saptanır. TSH reseptör antikolarının tedavi altında yüksek düzeyde devam etmesinin relapsı gösterdiği ve ilacı kesmemek yönünde yararlı bir bulgu olduğu kabul edilmektedir. Ancak düşük ya da negatif titreler bu konuda çok daha az yararlıdır.¹ Ultrasonografide nodül saptanan olgularda tiroid sintigrafisi otonom nodülleri göstermekte faydalıdır. Olgularımızda TSH düşüklüğü, T₃ değerinin T₄ değerinden daha yüksek olması, ultrasonografi ile tiroid bezlerinin büyük olması, tiroid otoantikör pozitifliği bu bilgilerle uyumluydu. Anti-TSH antikolar her iki hastada da yüksekti.

Hipertiroidide mevcut hipertansiyon ve taşikardi tedavisinde beta-blokerler, özellikle de prop-

ranolol kullanımı önerilmektedir. Beta-bloker kullanımı, hipertiroidiye bağlı huzursuzluk, çarpıntı, uykusuzluk şikâyetlerinin kontrol altına alınmasına yardımcı olur; antitiroid ilaçlarla tiroid hormon düzeyleri kontrol altına alınmaya başlandıktan sonra da kısa sürede kesilebilirler. Hasta ötiroid hale gelmesine rağmen beta-bloker kullanımına devam edilecek olursa, hipotansiyon ve senkop gibi durumlarla karşılaşılabilir.³ Bu açıdan beta-bloker kullanımı özellik arz etmektedir. Biz de hastalarımızın izleminde klinik olarak hipertiroid oldukları dönemlerde kardiyak bulgularının kontrol altına alınmasında propranolol tedavisinden yararlandık.

Çocukluk yaş grubundaki Graves hastalığında optimum tedavi yaklaşımı uzun süredir tartışma konusu olmaktadır. Tedavi seçenekleri antitiroid ilaç, cerrahi ve radyoaktif iyot ablasyonudur ve pediatrik endokrinologlarca genellikle antitiroid ilaç tedavisi ilk seçenek olarak görülmekte, hipertiroidi durumu yaklaşık iki yıl içinde tıbbi tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.¹⁰ Puberte öncesinde antitiroid tedaviye uyumsuzluk, yüksek relaps riski, ilaç toksisitesi, tedavi altında tiroid bezinde büyüme gibi güçlükler bildirilmekte; remisyonun elde edilmesine kadar geçen sürenin daha uzun olduğu, bu nedenlerle cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavilerin daha erken gündeme getirilebileceği tartışılmaktadır.³

Antitiroid ve beta-bloker tedavisiyle olgularımızda da hızla klinik düzelme görülmüştür. Olgu 1 yaklaşık iki yıl tedavi aldıktan sonra hipertiroidisi remisyonla girmiş ve tedavisiz izlenmeye başlanmış, izleminde diğer tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi gerekmemiştir. İzleminde ilk aylarda yaşanmış olan ilaç toksisitesi ilacının metimazol olarak değiştirilmesi ile aşılmıştır. PTU'ya bağlı karaciğer yetmezliği riski 2000-4000'de bir olarak bildirilmektedir. Ayrıca son yıllarda PTU'ya bağlı karaciğer yetmezliği çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülmekte olduğundan bu yıl başında Rivkees ve Mattison tarafından artık çocukluk çağı Graves tedavisinde bu ilacın ilk seçenek olarak kullanılmaması önerilmiştir.¹¹ Olgu 1'de bu önerilerin yayınlanma-

sından önce yaşamış olduğumuz karaciğer toksisitesinin yetmezlikle sonuçlanmamış olması sevidiricidir. Bu olguda antitiroid tedavi başladıktan ve ötiroidi sağlandıktan sonra boy ve ağırlık bir persentil aralığı artış göstermiş, son kontrolde boy ve ağırlık 75 persentilde olarak bulunmuştur. Bu durum hipertiroidi nedeniyle başlangıçta kilo kaybı olduğu, ötiroidi sağlandıktan sonra ise tekrar eski kiloya dönüldüğü yönünde yorumlanmıştır. Yıllık büyüme hızının bu olguda antitiroid tedavi sonrası azalma gösterdiği ve yaşına göre olması gereken büyüme hızına geri döndüğü gözlenmiştir. Ancak tanı anında iki yıl önde olan kemik yaşı hâlâ yaklaşık iki yıl önde olarak devam etmektedir ki, bu da olgunun nihai boyunun anne-baba boy potansiyeline göre olumsuz yönde etkileneceğine işaret etmektedir.

İkinci olgumuz ise halen tedavisinin üçüncü yılında olup kombine antitiroid ilaç ve tiroksin tedavisiyle ilk 10 ay ve son 6 ay içinde klinik ve biyokimyasal bulguları kontrol altında olarak sorunsuz izlenmektedir. Bu hastanın büyüme hızında belirgin yavaşlama olmuş, kemik yaşı 12 ay içinde 6 ay ilerleme göstermiş, takvim yaşı 5 yaş 8 ay olduğunda kemik yaşı 5 yaş 9 ay-6 yaş 10 ay arasında bulunmuştur.

Olgu 2'nin izleminde, tedaviye uyumsuzluk ya da ilaç toksisitesi yaşanmamış olmasına karşın yaşının küçüklüğü ile orantılı olarak ilaç dozunun düşüklüğü nedeniyle zor ayarlanabilmesi remisyonda elde edilmesine kadar geçen sürenin uzamasına yol açmıştır. Bu nedenle metimazol dozu artırılmış ve tedaviye T₄ eklenmesi gerekmiştir. Antitiroid ilaçların yüksek dozlarının immünsupresif etkisi olduğuna dair yayınlar nedeniyle bazı merkezlerde tedaviye T₄ eklenmesi Graves hastalığının tıbbi tedavisinde alternatif protokol olarak kullanılmaktadır.¹² Bu yaklaşımın remiyon hızını düzelttiği ya da relapsı geciktirdiği hakkında ya da bu görüşün aleyhinde bazı çalışmalar vardır.¹³ Olgumuzda ise antitiroid ilaç dozunun ayarlanmasındaki güçlük, tedaviye T₄ eklenmesi için başlı başına bir endikasyon olmuştur. Prepubertal hastalarda kullanılan dozun düşüklüğü nedeniyle yaşanan güçlüklerin aşılmasında tedavi başlarında yüksek doz metimazol ile birlikte T₄ kullanılması remisyonda elde edilmesine kadar geçen süreyi kısaltmak amacıyla yararlı bir yaklaşım olabilir. Bu tedavinin remiyon ya da relaps üzerine etkisi hakkında erişkinlerde yapılmış olan çalışmalarda alınan sonuçların çocuklardaki geçerliliği, kontrollü çalışmalarla araştırılmaya değer bir konu olarak kalmaktadır.

KAYNAKLAR

- Davies TF, Larsen PR. Chapter 11: Thyrotoxicosis. In: Kronenberg H, ed. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.335-60.
- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintraub N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(10):3678-82.
- Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. Thyroid 1999;9(9): 871-7.
- Poyrazoğlu S, Saka N, Bas F, Isguven P, Dogu A, Turan S, et al. Evaluation of diagnosis and treatment results in children with Graves' disease with emphasis on the pubertal status of patients. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(8):745-51.
- Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, Johnston LB, Banerjee K, Blair JC, et al. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. J Endocrinol Invest 2007;30(5):388-92.
- Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML, Veldhuis JD. Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism J Clin Endocrinol Metab 1991;72(1):108-15.
- Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29(Suppl 2):S439-46.
- Holt H, Hunter DG, Smith J, Dagi LR. Pediatric Graves' ophthalmopathy: the pre- and postpubertal experience. J AAPOS 2008;12(4): 357-60.
- Cesur Y. Hyperthyroidism in childhood and adolescence. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2(10):115-32.
- Krassas GE, Laron Z. A questionnaire survey concerning the most favourable treatment for Graves' disease in children and adolescents. Eur J Endocrinol 2004;151(1):155-6.
- Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. Int J Pediatr Endocrinol 2009;2009:132041.
- Kou SW, Huang WS, Hu CA, Liao WK, Fung TC, Wu SY. Effect of thyroxine administration on serum thyrotropin receptor antibody and thyroglobulin levels in patients with Graves' hyperthyroidism during antithyroid drug therapy. Eur J Endocrinol 1994;131(2):125-30.
- Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? J Clin Endocrinol Metab 1997;82(8):2410-3.