

آمیو دارون و اختلال عملکرد تیروئید

Amiodarone and Thyroid Dysfunction



دکتر حسین دلشاد

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم
عضو هیئت علمی و رئیس دفتر تحقیقات ریز مغذی ها
پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه:

آمیودارون یک داروی مشتق از بنزوفوران می باشد که برای درمان آریتمی های قلبی مورد استفاده قرار می گیرد و خاصیت ایجاد اختلال در عملکرد تیروئید را دارد. ید زیاد موجود در آن باعث مهار فعالیت آنزیم '۵- دایودیناز می گردد. پرکاری و کم کاری ناشی از آمیودارون ممکن است بر اساس وضعیت ید موجود در بدن و یا بیماری قلبی تیروئید بیمار حاصل شود. پرکاری ناشی از آمیودارون ممکن است نتیجه افزایش ید موجود در آن (نوع یک) و یا تیروئیدیت تخریبی ناشی از دارو (نوع دو) باشد. در صورت امکان قطع مصرف آمیودارون در پرکاری تیروئید نوع یک توصیه می شود در غیراین صورت تیونامیدها با دوز بالا مورد نیاز خواهند بود. نوع دو پرکاری تیروئید حاصل از آمیودارون با کورتیکواستروئیدها درمان می شود. انواع مختلط نیاز به تجویز هر دو نوع دارو دارند. پرکلرات پتاسیم برای درمان انواع مقاوم پرکاری تیروئید نوع یک مورد استفاده قرار گرفته اما مصرف آن بعلت مسمومیت محدود است. تیروئیدکتومی، پلاسمافرز، لیتیوم و ید رادیواکتیو در مواردبخصوصی از پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون مورد استفاده قرار می گیرند. کم کاری تیروئید ناشی از آمیودارون بطور موفقیت آمیزی با تجویز لوتیروکسین قابل کنترل است. ارزیابی عملکرد غده تیروئید قبل از تجویز آمیودارون و بطور دوره ای در طول درمان با این دارو توصیه می گردد.

مقدمه:

آمیودارون در سال ۱۹۶۲ میلادی بعنوان یک داروی ضد آرتین صدری معرفی گردید ولی با توجه به خاصیت ضد آرتیمی مؤثر خود از سال ۱۹۸۵ میلادی بعنوان دارویی با خواص متعدد در بین داروهای ضد آرتیمی کلاس III جای گرفت^(۱). این دارو توانایی مهار فعالیت آنزیم $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ میوکارد را داشته لذا فاز ۳ دیپولاریزاسیون را به تاخیر انداخته و زمان پتانسیل عمل و تحریک ناپذیری عضله میو کارد را طولانی می کند. آمیودارون همچنین با مهار کانالهای سدیم سرعت هدایت را کاهش داده (اثر داروهای ضد آرتیمی کلاس ۱) باعث کاهش تعداد گیرنده های بتا آدرنژیک و اعمال اثر آنتی آدرنژیک (اثر داروهای ضد آرتیمی کلاس ۳) و مهار پتانسیل عمل وابسته به کلسیم عضله میو کارد (اثر داروهای ضد آرتیمی کلاس ۴) می گردد. با توجه به اثرات الکترو فیزیولوژیکی متعدد، آمیودارون بطور وسیع برای کنترل انواع تاکی آرتیمیها^(۲-۳) و گاهاً برای اداره نارسائی شدید احتقانی قلب مورد استفاده قرار می گیرد.^(۴و۵)

آمیودارون یک فرآورده یددار مشتق از بنزوفوران (Banzofuran) بوده و هر مولکول آن دارای دو اتم ید می باشد که ۳۷ درصد وزن آن را تشکیل می دهند و بعلاوه شباهت مولکولی با هورمون های تیروئید در کبد و غده هیپوفیز بعنوان آنالوگ این هورمون ها اثر می کند^(۶). تجویز دوز استاندارد ۱۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرمی در روز از آمیودارون بیمار را با ۳ تا ۲۱ میلی گرم ید روبرو نموده که این مقدار ۳۵ تا ۱۴۰ برابر مقدار توصیه شده روزانه ید (۱۵۰ میکرو گرم) می باشد. با ورود ۱۰ درصد از آمیودارون مصرفی بصورت ید آزاد به داخل جریان خون دفع ادراری ید بطور قابل توجهی افزایش یافته بطوریکه در شرایط دریافت ایده آل ید، افزایشی معادل ۵۰ تا ۱۰۰ برابر مقادیر نرمال در دفع ادراری ید حاصل می شود^(۷). آمیودارون شدیداً محلول در چربی بوده و با ذخیره شدن در بافتهای چربی میانگین نیمه عمر آن حدود ۴۰ روز است^(۸). آمیودارون در بافتهای دیگری از جمله کبد، ریه ها و با مقادیر کمتر در کلیه ها، قلب، عضلات اسکلتی، غده تیروئید و مغز نیز تجمع پیدا نموده و از این نسوج به آهستگی بداخل جریان خون آزاد می شود^(۹). ذخایر کلی آمیودارون در بدن تا ۹ ماه پس از قطع دارو ممکن است پایدار باقی بماند. بعلاوه خاصیت آمفوفیلیک (Amphophilic) بودن دارو، آمیودارون در داخل لیزوزومهای سلولی به فسفولیپیدهای داخل لیزوزومی اتصال پیدا می کند، این مجموعه توسط فسفولیپازها مورد هضم قرار می گیرد. پدیده فسفولیپیدوز باعث اختلال عملکرد لیزوزومها گردیده که توجیه کننده عوارض جانبی آمیودارون است. در مجموع مکانیسم مسمومیت با آمیودارون پیچیده بوده، تجمع ید، تشکیل رادیکالهای آزاد و آسیبهای ایمونولوژیک از عوارض دخیل هستند^(۱۰). آمیودارون از طریق پدیده Dealkylation به دستیل آمیودارون (Desethylamiodaron=DEA) تبدیل شده که نیمه عمری حدود 27 ± 57 روز دارد. غلظت داخل تیروئیدی این متابولیت بالا بوده و درمقایسه با خود آمیودارون خاصیت سمی بیشتری بر سلولهای فولیکولی تیروئید دارد^(۱۱و۱۲). حدود ۶۶ تا ۷۵ درصد دارو از طریق صفرا وارد روده شده و از طریق مدفوع دفع شود. آمیودارون از جفت عبور نموده و در شیر مادر نیز می تواند به مقادیر قابل اندازه گیری برسد. خصوصیات فارماکولوژیکی این دارو در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱: خصوصیات فارماکولوژیک آمیودارون

مقدار یُد موجود دارو:	۳۷ درصد
نیمه عمر :	۱۰۰ روز
انتشار نسجی:	کبد، نسوج چربی، ریه‌ها، کلیه‌ها، قلب، عضلات، تیروئید، مغز
غلظت دارو در غده تیروئید:	۱۴ میکروگرم به ازای هر گرم از نسج تیروئید
مسیر متابولیکی:	دآلکالیزاسیون، یُد زدایی، گلوکوکورونیداسیون
مسیر دفع:	ترشح از طریق صفرا و دفع مدفوعی (۶۵ تا ۷۵ درصد)

تأثیرات آمیودارون بر غده تیروئید:

تأثیر آمیودارون بر غده تیروئید نتیجه خاصیت ذاتی دارو و تأثیرات حاصل از تجمع یُد در بدن است^(۱۳). آمیودارون و متابولیت آن یعنی DEA نیز اثرات سیتوتوکسیک مستقیم بر غده تیروئید دارند. هر چند اختلال عملکرد تیروئید ناشی از آمیودارون یک مشکل عمده کلینیکی است، اما بسیاری از بیمارانی که (۸۶درصد) این دارو را دریافت می‌کنند در وضعیت یوتیروئید (Euthyroid) باقی می‌مانند^(۱۴).

اثرات آمیودارون بر غده تیروئید از بروز اختلال در تستهای عملکرد تیروئید تا اختلال عملکرد بارز تیروئید متفاوت بوده و به دو گروه مجزا تقسیم می‌شود (جدول ۲).

۱- تأثیرات اجباری (Obligatory effects): این تأثیرات در هر فردی که تحت درمان با آمیودارون قرار می‌گیرد بصورت تغییرات تستهای عملکرد تیروئید بروز می‌کنند.

۲- تأثیرات انتخابی (Facultative effects): این تأثیرات تنها در یک گروه خاص از بیماران که تحت درمان با آمیودارون قرار می‌گیرند بصورت کم-کاری یا پرکاری تیروئید حاصل می‌شوند.

جدول ۲: تأثیرات آمیودارون بر غده تیروئید

اثرات ذاتی دارو	اثرات ناشی از ید
مهاری ورود هورمونهای تیروئیدی بداخل سلولها	ناتوانی در فرار از پدیده ولف-چایکوف
مهاری آنزیم '۵-دایودیناز نوع ۱ و ۲	تشدید فرآیندهای خود ایمنی تیروئید
کاهش اتصال T3 به گیرندههای آن	سنتز بدون کنترل هورمون تیروئید
سمیت بر بافت تیروئید	(پدیده Jod-Basedow)

تأثیر آمیودارون بر تستهای عملکرد تیروئید:

با مصرف آمیودارون مقادیر زیادی از ید وارد جریان خون می شود و غلظت پلاسمائی ید غیرآلی را ۴۰ تا ۱۴۰ برابر طبیعی افزایش می دهد، در حالیکه کلیرانس کلیوی ید تغییری پیدا نمی کند و لذا دفع ادراری ید به ۱۴۰۰۰ تا ۱۶۰۰۰ میکروگرم در ۲۴ ساعت افزایش می یابد (۱۰۰ برابر مقادیری که با مصرف توصیه شده ۱۵۰ میکروگرم در روز دفع می گردد). غده تیروئید طبیعی با پدیده ای موسوم به اثر Wolff-Chikoff خود را با افزایش ید دریافتی انطباق داده و با مهار پدیده آلی شدن ید (Iodine Organification) تولید هورمونهای تیروئید (T4, T3) کاهش و در نتیجه ترشح T.S.H افزایش می یابد (۱۶ و ۱۵). تغییرات تستهای عملکرد تیروئید ناشی از مصرف آمیودارون به دو مرحله حاد (کمتر از ۳ ماه) و مزمن (بیش از ۳ ماه) تقسیم می گردد (جدول ۳).

جدول ۳: اثرات آمیودارون بر تستهای عملکرد تیروئید در افراد بیوتیروئید

هورمونهای تیروئید	اثرات حاد (کمتر از ۳ ماه)	اثرات مزمن (بیش از ۳ ماه)
T4 توتال و آزاد	۵۰٪ افزایش	پایداری ۴۰ تا ۱۲۰٪ افزایش نسبت به میزان پایه
T3 توتال و آزاد	۲۰ تا ۲۵٪ کاهش	۲۰٪ کاهش و پایداری در محدوده حداقل نرمال
T3 معکوس	بیش از ۲۰۰٪ افزایش	پایداری کمی بیش از ۱۵۰٪
T.S.H	۲۰ تا ۵۰٪ افزایش گذرا، معمولاً کمتر از ۲۰ mU/L باقی می ماند - به حد نرمال برمی گردد	

مرحله حاد: TSH اولین هورمونی است که تغییر پیدا می کند و بعد از ۲۴ و ۴۸ ساعت بترتیب ۳۹ درصد و ۶۵ درصد افزایش می یابد. غلظت TSH در طی چند روز اول شروع آمیودارون بطور گذرا افزایش یافته، اما بندرت به بیش از ۲۰ mU/L می رسد (۱۷ و ۱۸). علت افزایش اولیه TSH عمدتاً در پاسخ به کاهش غلظت داخل هیپوفیزی T3 در اثر مهار فعالیت آنزیم '۵-دایودیناز نوع یک و کاهش ورود داخل سلولی T4، اتفاق می افتد. بعلاوه Desethylamidaron که متابولیت

اصلی آمیودارون می‌باشد، به گیرنده‌های داخل سلول اتصال یافته و بعنوان مهار کننده T3 عمل می‌نماید (۲۰ و ۱۹). بعد از دهمین روز شروع آمیودارون، مقدار TSH حدود ۲/۷ برابر مقادیر پایه خود بالا باقی می‌ماند، تجویز آمیودارون به بیماران یو تیروئید منجر به کاهش سریع مقدار T3 و افزایش غلظت T4 توتال و آزاد و TSH می‌شود. غلظت T4 توتال و آزاد سرم در روز پنجم شروع آمیودارون افزایش یافته و به حداکثر می‌رسند، همزمان با این افزایش غلظت T3 معکوس (Reverse T3) نیز از اولین روز مصرف آمیودارون بعلا متابولیسیم محیطی T3 افزایش می‌یابد. کاهش T3 سرم در طول درمان ابتدائاً ناشی از کاهش سنتز و ترشح آن از غده تیروئید بوده اما علت عمده آن کاهش تبدیل محیطی T4 به T3 در اثر مهار آنزیم ۵' - دایویدیناز بخصوص در کبد و کاهش کلیرانس T3 و T4 معکوس است. این مهار در طول درمان و چندین ماه پس از قطع آن نیز ادامه پیدا می‌کند (۲۱). در دهمین روز درمان با آمیودارون غلظت T3 حدود ۱۹ درصد مقادیر اولیه خود می‌باشد. از آنجائیکه آمیودارون تأثیری بر غلظت سرمی هورمونهای تیروئید اتصال یافته به گلوبولین ندارد، تغییرات غلظت T3 و T4 آزاد منعکس کننده تغییرات هورمونهای توتال خواهند بود (۱۳).

مرحله مزمن: سه ماه بعد از شروع درمان با آمیودارون یک حالت پایدار (Steady state) حاصل می‌شود. سطح سرمی T4 آزاد و توتال و T3 معکوس (rT3) در محدوده بالای طبیعی و یا کمی بالاتر از آن حفظ شده و غلظت سرمی T3 در محدوده پایین (معمولاً در حد پائین نرمال) می‌رسد. غلظت TSH سرم بعد از ۱۲ هفته از درمان با آمیودارون به محدوده نرمال بر می‌گردد (۲۲). علت طبیعی شدن TSH، افزایش سرعت تولید T4 احتمالاً در نتیجه افزایش ذخیره یُد داخل تیروئید و فرار از پدیده ولف-چایکوف است که بطور نسبی بر مهار تولید T3 غلبه نموده و غلظت T3 سرم را به محدوده پائین نرمال برمی‌گرداند. با این وجود هیپوتیروئیدی در سطح نسبی را نمی‌توان مطلقاً انکار نمود.

اپیدمیولوژی اختلال عملکرد تیروئید ناشی از آمیودارون

میزان بروز و شیوع پرکاری و کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون در گزارشات متعدد بسیار متفاوت می‌باشد زیرا:

- افتراق بین اختلالات زیربالینی با انواع بالینی آن همیشه میسر نیست.
- دامنه طبیعی هورمونهای تیروئید همیشه با مصرف آمیودارون انطباق داده نشده است.
- تغییرات جغرافیایی بعلا اختلاف در میزان دریافت یُد وجود دارد.
- طول درمان با آمیودارون همیشه مورد نظر قرار نگرفته است.

تجزیه و تحلیل برخی از مطالعات آینده‌نگر از کشورهای مختلف که بیماران تحت درمان با آمیودارون را تا حداکثر ۴/۵ سال پس از شروع دارو پیگیری نموده‌اند، نشان می‌دهد که در مناطق با دریافت یُد بالا، متوسط و پایین، پرکاری تیروئید به ترتیب در ۱/۷ درصد، ۷/۹ درصد و ۱۱/۹ درصد و کم‌کاری تیروئید نیز بترتیب در ۱۳/۲ درصد، ۵/۷ درصد و ۴/۴ درصد بیماران اتفاق افتاده است (۲۳). این اطلاعات نشان می‌دهد که اولاً پرکاری و کم‌کاری بالینی تیروئید در ۱۴ تا ۱۸ درصد از تمام بیمارانیکه آمیودارون استفاده می‌کنند اتفاق می‌افتد و ثانياً پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون در مناطق با کمبود یُد و کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون در مناطق با دریافت یُد کافی شیوع بیشتری دارند. مطالعات اخیر از کشورهای آمریکای شمالی و جنوبی (که در حال حاضر از مناطق با یُد کافی محسوب می‌شوند)، پرکاری و کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون را بترتیب ۶۶ و ۳۴ درصد گزارش نموده در حالیکه در اروپا (که هنوز بسیاری از مناطق آن با کمبود یُد روبرو هستند) این نسبت به ترتیب ۲۵ و ۷۵ درصد می‌باشد (۲۴-۲۶).

پایش عملکرد تیروئید در طول درمان با آمیودارون

نظر به میزان بروز قابل توجه پرکاری و کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون و خطرات بالقوه آنها بر بیماری قلبی زمینه‌ای، پایش عملکرد تیروئید بیمارانی که تحت درمان با این دارو قرار می‌گیرند، ضروری بنظر می‌رسد. درحقیقت تمام صاحب‌نظران معتقد به انجام آزمونهای عملکرد تیروئید قبل و در طول درمان با آمیودارون هستند. انجمن الکتروفیزیولوژی آمریکای شمالی اندازه‌گیری T4 و TSH را در ابتداء درمان و پس از آن هر ۶ ماه یکبار توصیه می‌نماید^(۲۷). اما انجمن‌های علمی دیگر اندازه‌گیری اتوانتی‌بادیهای تیروئید را نیز در ابتداء درمان توصیه نموده و تکرار آنها را ۱ و ۳ و ۶ ماه پس از درمان و سپس هر ۳ تا ۶ ماه مناسب می‌دانند^(۲۸و۲۹). در بیماران با آنتی‌بادی ضد پراکسیداز (TPO-Ab) مثبت، خطر بروز کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون بیشتر بوده و نیاز به پیگیری دقیق تری دارند. چنانچه مقدار TSH قبل از شروع درمان با آمیودارون نیز بالاتر از طبیعی باشد، حتی بیمارانی که TSH آنها در محدوده نرمال ولی بالاتر از ۲mU/L باشد، خطر بروز کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون افزایش می‌یابد. در مجموع توصیه می‌شود که قبل از درمان با آمیودارون غلظت TSH و TPO-Ab بیمار اندازه‌گیری شوند، چنانچه TSH در محدوده غیرطبیعی باشد نیاز به اندازه‌گیری T4 هم خواهد بود. در طول درمان بفواصل هر ۶ ماه یکبار اندازه‌گیری TSH کفایت می‌کند.

جدول ۴: دامنه طبیعی پارامترهای تیروئید در بیماران تحت درمان با آمیودارون

بیماران تحت درمان با آمیودارون	افراد سالم	پارامتر
۰/۳۵-۴/۳*	۰/۵-۴/۳	TSH (mU/L)
۱۲-۲۵	۱۱-۲۰	FT4 (Pmol/L)
۲/۵-۵/۱	۳-۵/۶	FT3(Pmol/L)
۱-۲/۳	۳/۱-۳	rT3(Pmol/L)

*در طی سه ماه اول درمان مقدار TSH افزایش پیدا می‌کند و پس از سه ماه به دامنه طبیعی می‌رسد.

کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون (Amiodaron-induced Hypothyroidism= AIH)

اکثر بیمارانی که تحت درمان با آمیودارون قرار می‌گیرند در تمام طول درمان با این دارو یو تیروئید باقی می‌مانند اما حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران ممکن است بین ۶ تا ۱۸ ماه از شروع درمان با آمیودارون دچار کم‌کاری تیروئید گردند^(۲۵). برخی از مطالعات حاکی از آنند که میزان بروز کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون بعد از گذشت بیش از یک سال از مصرف این دارو به ۵ تا ۱۰ درصد کاهش می‌یابد^(۳۰). این کاهش شیوع ممکن است نتیجه تطابق پدیده خود تنظیمی تیروئید با افزایش ید دریافتی باشد. اطلاعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که کم‌کاری تیروئید ناشی از آمیودارون عمدتاً در مناطق با دریافت ید کافی، در خانمها و در افراد با آنتی‌بادی ضد پراکسیداز (TPO-Ab) مثبت شیوع بیشتری دارد. جنسیت مؤنث خطر نسبی (RR) بروز AIH را ۷/۹ و TPO-Ab مثبت این خطر را به ۷/۳ می‌رساند. جنسیت مؤنث توأم با مثبت بودن TPO-Ab خطر نسبی را به ۱۳/۵ افزایش می‌دهد^(۲۵). بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو نسبت به افزایش ید

دریافتی بسیار حساس بوده و بعلت پدیده Down-regulation گیرنده‌های مشترک سدیم و ید (Na⁺-Iodine symporter=NIS) قادر به فرار از پدیده wolff-chaikoff نبوده، در نتیجه مهار پایدار ارگانوفیکاسیون ید منجر به بروز کم‌کاری تیروئید می‌گردد^(۳۱). در حالیکه جذب ید رادیواکتیو (RAIU) در افراد یوتیروئید یا هیپرتیروئید تحت درمان با آمیودارون پایین است، در AIH این اندکس تغییری پیدا نمی‌کند، علت این پدیده جالب آن است که مهار ترانسپورت ید به درون غده تیروئید توسط افزایش ید دریافتی، نیاز به ارگانوفیکاسیون ید دریافتی دارد، این پدیده مهاری بنظر می‌رسد که توسط نوعی لیپید یددار شده (Iodinated lipid) میانجیگری می‌شود. غلظت و فعالیت این لیپید بر حسب محتوای کلی ید ارگانیک غده تیروئید متفاوت است. درحضور اختلال شدید ارگانوفیکاسیون در AIH، غلظت لیپیدهای یددار شده نیز پایین بوده لذا عملکرد فیدبک منفی برداشت ید توسط غده تیروئید نیز ضعیف شده و اجازه برداشت ید رادیواکتیو را به غده تیروئید می‌دهد در نتیجه علیرغم کم‌کاری تیروئید، RAIU کاهش نشان نخواهد داد^(۳۲). تابلوی بالینی کم‌کاری تیروئید حاصل از آمیودارون شبیه سایر موارد کم‌کاری تیروئید می‌باشد. AIH ممکن است باعث وخیم تر شدن تحریک پذیری بطن‌ها گردیده و بطور کمتر شایع می‌تواند با بروز نارسایی حاد کلیوی همراه باشد که با تجویز لو تیروکسین و قطع آمیودارون قابل برگشت است^(۳۳). بروز گواتر در این بیماران نادر بوده افزایش TSH در حضور کاهش تیروکسین آزاد (FT4) سرم به تشخیص کمک می‌کند. قابل توجه اینکه در سه ماه اول درمان با آمیودارون مقدار TSH سرم ممکن است بصورت گذرا افزایش مختصری نشان دهد. قطع مصرف آمیودارون نزد ۶۰ درصد از بیماران پس از ۲ تا ۴ ماه منجر به طبیعی شدن عملکرد تیروئید می‌گردد. بمنظور کوتاه نمودن این مدت می‌توان از پرکلرات پتاسیم خوراکی بمقدار ۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز برای یکماه استفاده شود. اکثر بیماران با این روش در عرض ۲ تا ۳ هفته یوتیروئید می‌شوند^(۳۳). اما پس از یک یا دو ماه از قطع پرکلرات پتاسیم کم‌کاری تیروئید برگشت می‌نماید^(۳۴) بنابراین چنانچه نیاز به ادامه مصرف آمیودارون باشد، مصرف همزمان لو تیروکسین برای حفظ TSH در محدوده طبیعی نیز ضروری است. در چنین شرایطی دوز مورد نیاز لو تیروکسین ممکن است بیشتر از مقادیر لازم برای حفظ یوتیروئیدیسم بیماران دچار کم‌کاری خودبخود تیروئید باشد.

پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (Amiodarone-induced thyrotoxicosis=AIT):

اطلاعات اپیدمیولوژیکی حاکی از آنند که پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT) در مناطق دچار کمبود ید و در مردان شایعتر است (نسبت مرد به زن ۳/۲ به ۱)^(۳۵ و ۳۶). میزان بروز AIT در مطالعات مختلف بین ۵ تا ۱۰ درصد گزارش شده است^(۳۷). بروز پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون در حضور بیماری زمینه‌ای تیروئید به نوع یک (AIT Type I) و در غیاب بیماری زمینه‌ای تیروئید به نوع ۲ (AIT Type II) موسوم است. آنتی‌بادیهای ضد تیروئید در پاتوژنز هیچ یک از دو نوع پرکاری تیروئید نقشی ندارند. پاتوژنز نوع ۱ شبیه به پرکاری تیروئید ناشی از ید می‌باشد که در طی آن مواجهه با ید اضافی پدیده اتونومی در بیماران یوتیروئید مبتلا به بیماری گریوز نهفته یا گواتر ندولر را فعال می‌نماید و به همین دلیل AIT در مناطق با کمبود ید که شیوع گواترهای ندولر در این مناطق بالاست و همچنین در مردان شایعتر می‌باشد^(۳۶).

پاتوژنز نوع ۲ پرکاری تیروئید شبیه به تیروئیدیت تحت حاد است که در طی آن پرکاری تیروئید ناشی از آزاد شدن هورمونهای ذخیره‌ای بداخل جریان خون بعلت تخریب سلولهای اپی‌تلیال فولیکولهای غده تیروئید می‌باشد. آمیودارون و متابولیت آن (Desethylamiodaron) اثرات سیتوتوکسیک مستقیم بر تیروسیتهای

دارند^(۳۸). نوع ۲ پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون معمولاً بصورت ناگهانی عارض شده و در برخی موارد با یک گواتر کوچک و دردناک همراه بوده، اغلب سیر خود محدود شونده داشته و میزان بروز کم کاری تحت بالینی تیروئید متعاقب آن بالا است.

تشخیص: زمان بروز AIT نسبت به AIH کمتر قابل پیش بینی است. این عارضه می تواند در هر زمان از طول درمان با آمیودارون و بعثت ذخیره وسیع نسجی و نیمه عمر طولانی حتی ۶ تا ۹ ماه پس از قطع آن نیز عارض گردد^(۳۹ و ۴۰). شروع پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT) معمولاً سریع است. بسیاری از این بیماران بدون علامت هستند بروز مجدد آریتمی قلبی کنترل شده با آمیودارون احتمال AIT را مطرح می نماید^(۴۰). کاهش وزن، افزایش تعریق، طپش قلب، ضعف عضلانی، عدم تحمل به گرما و اسهال می توانند از علائم اولیه AIT باشند^(۴۱).

تشخیص بیوشیمیایی پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT) بر اساس TSH پایین توأم با افزایش T4 آزاد است. مقدار T3 ممکن است بالا یا در محدوده نرمال باشد. در حقیقت نسبت T4 آزاد به T3 آزاد سرم در AIT بسیار بالاتر از نسبی است که در بیماری گریوز مشاهده می شود^(۴۲).

افتراق بین دو نوع پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون ضروری بوده، زیرا اداره و درمان هریک از آنها با یکدیگر متفاوت است. تاریخچه بیمار (وجود بیماری قبلی تیروئید)، معاینه فیزیکی (وجود گواتر)، تستهای آزمایشگاهی (هورمونهای تیروئید و آنتیبادیهای ضد تیروئید) و تصویرنگاری (اسکن یا اولتراسونوگرافی تیروئید) در افتراق نوع ۱ از نوع ۲ پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون کمک کننده می باشند. (جدول ۵)

جدول ۵: تقسیم بندی پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT)

نوع ۲	نوع ۱
تیروتوکسیکوز تخریبی	تیروتوکسیکوز ناشی از یُد
خیر	بلی
برخی مواقع گواتر کوچک با قوام سفت و دردناک	وجود گواتر منتشر یا گره ای
اغلب وجود ندارد	می تواند موجود باشد
پایین و یا وجود ندارد	پایین یا طبیعی
نمای هتروژن نسجی	گواتر منتشر یا گره ای
جریان خون کاهش یافته	جریان خون طبیعی یا افزایش یافته
عدم برداشت نسجی	تجمع ماده رادیونوکلئید در غده تیروئید
محتمل	غیر محتمل
کور تیکواستروئید	تیونامیدها + پتاسیم پر کلراید
محتمل	غیر محتمل
	برگشت خودبخود
	درمان انتخابی
	بروز کم کاری تیروئید

نوع ۱ پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون در مقایسه با نوع ۲، زودتر و با دوزهای تجمعی پائین‌تری از آمیودارون اتفاق می‌افتد^(۴۳) اما بعلاوه تداخل وسیع دو نوع با یکدیگر، این خصوصیات برای افتراق آنها اعتبار زیادی ندارد. میزان شیوع آنتی‌بادیهای ضد تیروئید در نوع ۱ بیشتر از نوع ۲ بوده ولی با این وجود ۸ درصد از مبتلایان به نوع ۲ نیز دارای این آنتی‌بادیها هستند.

میزان اینترلوکین-۶ سرم در ابتداء بعنوان یک فاکتور افتراق دهنده دو نوع پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون مطرح گردید (مقدار آن در نوع ۲ بیشتر از نوع ۱ است) اما مطالعات بعدی قادر به اثبات این تئوری نشدند^(۴۴ و ۴۵). سایر مارکرهای التهابی از جمله (C-reactive protein) CRP نیز کمک کننده نیستند^(۴۶). جذب یُد رادیواکتیو غده تیروئید در نوع ۲ وجود نداشته و یا بسیار پایین است^(۴۷) اما در نوع ۱ نیز می‌تواند پایین باشد بطوریکه در یک مطالعه انجام شده هیچ تفاوتی بین دو نوع پرکاری ناشی از آمیودارون از نقطه نظر جذب یُد رادیواکتیو توسط غده تیروئید مشاهده نگردید. ارزیابی جریان خون غده تیروئید توسط اولتراسونوگرافی دوپلر که ابتداء توسط Bogazzi و همکاران^(۴۸) ارائه گردید، افزایش جریان خون پراکنده و یا منتشر در نسج تیروئید در نوع ۱ را مشخص نموده در حالیکه در نوع ۲، نسج تیروئید کاهش شدید جریان خون را نشان می‌دهد^(۴۹ و ۵۰). بطور خلاصه هیچ یک از روشهای ذکر شده دقت لازم را برای افتراق دو نوع پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون ندارند. در یک بررسی انجام شده ۱۵ درصد از متخصصین آمریکائی و ۲۷ درصد از متخصصین اروپائی علیرغم استفاده از اولتراسونوگرافی دوپلر غده تیروئید و جذب یُد رادیواکتیو (RAIU) قادر به تشخیص دقیق دو نوع پرکاری نزد بیماران دچار AIT نبودند.

درمان: درمان AIT می‌تواند برای پزشک معالج بسیار بحث‌انگیز بوده و بطور کلی مشکل تلقی شود^(۵۱ و ۵۲) در حالیکه اغلب بیماران مبتلا به نوع خفیف پرکاری تیروئید می‌شوند، اما در برخی موارد می‌تواند با پرکاری شدید و مرگ و میر همراه باشد. بیمارانیکه دچار نوع مختلط (نوع یک توأم با نوع دو) پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون می‌شوند در معرض خطر بیشتری برای حوادث قلبی-عروقی از جمله سکته قلبی، آریتمی‌های بطنی و سکته مغزی قرار دارند^(۵۳). مداخلات درمانی موجود عبارتند از:

۱- قطع آمیودارون و منتظر نتیجه بودن: بیماران مبتلا به نوع ۱، پس از گذشت ۶ تا ۹ ماه کم‌کم تیروتوکسیک بوده، در حالیکه مبتلایان به نوع ۲ پس از ۳ تا ۵ ماه به وضعیت یوتیروئید می‌رسند^(۵۳).

۲- داروهای ضد تیروئید (کاربی مازول، متی مازول، پروپیل تیوراسیل): بسیاری از مطالعات حاکی از اثربخشی ناچیز داروهای ضد تیروئید در درمان AIT هستند^(۵۴). بیماران مبتلا به نوع یک AIT باید با تیونامیدها (متی مازول ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم در روز) تحت درمان قرار گیرند^(۵۵).

۳- کورتیکواستروئیدها: در مورد تأثیر این ترکیبات بر کنترل AIT Type I اطلاعات قابل توجهی وجود ندارد، اما در AIT Type II تجویز پردنیزولون با دوز روزانه ۱۵ تا ۸۰ میلی‌گرم خوراکی برای مدت ۷ تا ۱۲ هفته پس از قطع آمیودارون باعث طبیعی شدن عملکرد تیروئید گردیده ولی قطع زودرس استروئید بعد از ۲ تا ۳ هفته با عود تیروتوکسیکوز توأم بوده‌است^(۵۶). بنابراین کورتیکواستروئید داروی انتخابی برای کنترل AIT Type II محسوب می‌گردد.

۴- پرکلرات پتاسیم (KClO₄): این ترکیب بصورت حاد باعث مهار برداشت یُد توسط غده تیروئید گردیده و محتوی یُد داخل تیروئید را کاهش می‌دهد^(۵۷) که نتیجه آن حساس شدن غده تیروئید به تیونامیدها خواهد بود. در مطالعه Wiersinga و همکاران اضافه نمودن پرکلرات پتاسیم با دوز روزانه ۱۰۰۰

میلی گرم از راه دهان برای ۱۵ تا ۴۵ روز پس از قطع آمیودارون به متی مازول، باعث کنترل پرکاری تیروئید نزد نیمی از بیماران مبتلا به AIT Type I و تمام بیماران مبتلا به AIT Type II در عرض ۲ ماه گردیده است (۳۴).

۵- لیتیوم: در یک مطالعه انجام شده اضافه نمودن لیتیوم به پروپیل تیوراسیل باعث طبیعی شدن سریعتر عملکرد تیروئید (۴ هفته) در مقایسه با پروپیل تیوراسیل به تنهایی (۱۱ هفته) گردیده است، اما تعداد بیماران این مطالعه بسیار محدود و عمدتاً مبتلا به AIT Type II بوده اند (۵۸).

۶- تیروئیدکتومی: در بیماران دچار AIT مقاوم به درمان های دارویی، جراحی می تواند یک روش مناسب تلقی شود (۵۹).

۷- ید رادیواکتیو: قبلاً تصور می شد که بعلت کاهش جذب ید رادیواکتیو، درمان با I_{131} در AIT مؤثر نیست. اما چنانچه RAIU بیمار به اندازه کافی باشد می توان بیمار را با ید رادیواکتیو درمان نمود. در دو بیمار گزارش شده توسط Albino و همکاران که دچار AIT Type I گردیده بودند، جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعته آنها با ادامه آمیودارون ۳/۵ درصد بوده که بعد از دریافت دو تزریق عضلانی ۰/۱ میلی گرم از rhTSH به ۳۴/۴ درصد افزایش یافته و سپس با تجویز ۳۰ میلی کوری از I_{131} هر دو بیمار پس از سه ماه دچار کم کاری تیروئید گردیدند (۶۰). در مطالعه دیگری ۴ بیمار مبتلا به AIT Type I که با تیونامیدها و پردنیزون درمان شده بودند، جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعته آنها کمتر از ۴ درصد بوده که با دریافت یک دوز ید رادیواکتیو، در عرض ۶ ماه سه بیمار دچار هیپوتیروئیدی گردیده و یک بیمار نیز به وضعیت یوتیروئیدی برگشت (۶۱).

سئوالات شایع در ارتباط با پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT):

۱- آیا قطع مصرف آمیودارون ضروری است؟

از آنجائیکه آمیودارون علت اصلی AIT می باشد، قطع مصرف آن منطقی بنظر می رسد. اما از آنجائیکه با قطع مصرف آمیودارون احتمال وخیم تر شدن بیماری زمینه ای قلبی و آریتمی بیمار ممکن است وجود داشته باشد، بسیاری از کاردیولوژیست ها ادامه مصرف دارو را ترجیح می دهند. نظر به گزارشات پراکنده مبنی بر بی خطر بودن مصرف آمیودارون در موارد زیاد (حداقل در AIT Type II) و همچنین آگاهی از اینکه TSH سرکوب شده بیمار ممکن است علیرغم مصرف دارو بطور خودبخود در ۵۰ درصد موارد به محدوده نرمال برگشت نماید، تمایل به ادامه آمیودارون اخیراً افزایش یافته است (۶۲ و ۶۳). برای مثال این تمایل در آمریکای شمالی، اروپا و آمریکای لاتین برای پرکاری نوع یک ۱۱٪ و برای نوع دو ۲۰٪ بوده است. بطور کلی با توجه به اینکه هنوز مطالعات بالینی تصادفی شده (Randomised Clinical Trials) در پاسخ به این سؤال وجود ندارد، اکثر صاحب نظران قطع مصرف آمیودارون در AIT Type I و ادامه آن در AIT Type II را توصیه می کنند.

۲- آیا افتراق بین نوع یک از نوع دو پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT) ضروری است؟

با توجه به اینکه شناخت نوع پرکاری تیروئید حاصل از آمیودارون می تواند در تصمیم گیری برای قطع یا مصرف آمیودارون و همچنین انتخاب رژیم درمانی مؤثر بر هر یک از این دو نوع تأثیر داشته باشد، افتراق آنها منطقی بنظر می رسد. علاوه بر تاریخچه و معاینه بالینی از جمله تخمین حجم غده تیروئید، اندازه گیری آنتی-بادیهای ضد تیروئید، RAIU، اسکن ایزوتوپ و اولتراسونوگرافی دوپلر تیروئید می توانند در تشخیص دو نوع پرکاری ناشی از آمیودارون کمک کننده باشند. اما افتراق این دو نوع از یکدیگر همیشه میسر نبوده و موارد مخلوط (Mixed Cases) ممکن است وجود داشته باشند. در حقیقت ۱۵ الی ۲۷ درصد موارد از AIT Type I ممکن است از نوع مخلوط (Mixed) باشند.

۳- آیا درمان پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT)، همیشه ضروری است؟

بسیاری از موارد AIT Type II ماهیت خود محدود شونده داشته و در صورت خفیف بودن پرکاری و پایدار بودن وضعیت قلبی-عروقی ممکن است نیاز به درمان نداشته باشند. حجم کوچک غده تیروئید و افزایش خفیف T4 سرم بعنوان عوامل تعیین کننده در پاسخ سریع به استروئید در AIT Type II شناخته شده‌اند.

۴- مناسب‌ترین الگوریتم درمانی کدام است؟

قبل از هرچیز ذکر این نکته ضروری است که هیچگونه مطالعه کلینیکی تصادفی (Randomized Clinical Trial) در حمایت از الگوریتم‌های پیشنهادی وجود ندارد. قطع آمیودارون و شروع درمان با پرکلرات پتاسیم توأم با متی‌مازول و اضافه نمودن پردنیزون به رژیم درمانی چنانچه پس از یک ماه، مقدار T4 آزاد سرم به کمتر از ۵۰ درصد مقدار اولیه کاهش نیابد و یا ادامه مصرف آمیودارون و شروع درمان با پردنیزون توأم با کاربی‌مازول و اضافه نمودن پرکلرات پتاسیم چنانچه پس از ۲ هفته مقدار T3 سرم کاهش نشان ندهد، بترتیب دو شیوه درمانی انتخابی در ترکیه که منطقه با کمبود ید تلقی می‌شود و شیوع AIT Type II در آن بیشتر است و در انگلستان که بعلت کفایت دریافت ید شیوع AIT Type II شیوع بیشتری دارد، محسوب می‌گردند.

از طرف دیگر، هیچگونه شواهد قانع کننده ای مبنی بر اینکه تجویز پردنیزون زمان بهبودی در AIT Type II را کوتاه می‌کند وجود ندارد. در یک مطالعه انجام شده بر روی بیماران دچار پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (بدون مشخص شدن نوع آن) اختلافی در زمان طبیعی شدن پارامترهای تیروئید بین دو گروه با و یا بدون دریافت پردنیزون وجود نداشته است. برای چگونگی اداره پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون، الگوریتم آمستردام در شکل ۱ نشان داده شده است.

۵- پس از برقراری یوتیروئیدی چه اقدامی لازم است؟

با توجه به میزان بالای بروز هیپوتیروئیدی پس از درمان AIT Type II، ارزیابی دوره‌ای عملکرد تیروئید توصیه می‌شود. در یک مطالعه انجام شده توسط Bogazzi و همکاران در ایتالیا (۶۴)، ۶۰ بیمار مبتلا به AIT Type II در طول درمان با پردنیزون با دوز ابتدائی ۳۰ میلی گرم در روز و کاهش تدریجی و نهایتاً قطع آن پس از سه ماه، برای مدت ۳۸±۴ ماه پس از قطع پردنیزون مورد پیگیری قرار گرفتند. ۱۷٪ از این بیماران ۱۰ ماه پس از قطع پردنیزون دچار کم‌کاری دائمی تیروئید گردیده و نیاز به تجویز لو‌تیروکسین پیدا نمودند. در مواردیکه مصرف مجدد آمیودارون ضرورت داشته باشد، تجویز ید رادیواکتیو یا تیروئیدکتومی بعنوان اقدام پروفیلاکتیک برای AIT Type I و پیگیری دوره‌ای برای AIT Type II توصیه شده‌اند. اما اطلاعات خوبی در حمایت از این توصیه‌ها وجود ندارد.

پیش‌آگهی: هر چند درمان پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون مشکل بوده و احتمال مرگ و میر وجود دارد، اما اعاده عملکرد طبیعی تیروئید در بسیاری از بیماران امکان‌پذیر است. با این وجود، پی‌آمدهای ناگوار در ارتباط با اختلال عملکرد بطن چپ گزارش گردیده است. از بین ۶۰ بیمار مبتلا به AIT که ۶۷ درصد آنها با کاربی‌مازول به تنهایی، ۱۵ درصد با کاربی‌مازول توأم با پردنیزون و ۱۸ درصد نیز با تیروئیدکتومی درمان گردیده و آمیودارون آنها نیز قطع شده بود، ۱۰ بیمار قبل از طبیعی شدن T4 آزاد دچار مرگ گردیدند. عوامل تعیین کننده در این افراد، سن بالا و بازده قلبی (EF) کمتر از ۳۰ درصد بوده، جنس، T4 آزاد و دوز جمعی آمیودارون ارزش پیش‌گویی کننده نداشتند. در مطالعه دیگری نیز ۸۴ بیمار مبتلا به AIT که تحت درمان با کاربی‌مازول، کاربی‌مازول توأم با پردنیزون و تیروئیدکتومی قرار گرفته بودند، قطع آمیودارون با مرگ و میر و عواقب ناگوار قلبی-عروقی بیشتری در بیماران دچار بازده قلبی (EF) کمتر از ۵۰ درصد توأم بوده است (۶۵). بنظر می‌رسد که خود AIT نیز در این زمینه نقش داشته باشد. در یک مطالعه گذشته نگر از ۳۵۴ بیماری که با آمیودارون برای مدت ۴۸ ماه درمان شده بودند، ۵۷ نفر دچار AIT گردیده (۵ نفر مبتلا به نوع یک، ۱۳ نفر مبتلا به نوع دو و ۳۵ نفر با نوع نامشخص) که در ۸۹ درصد آنها مصرف آمیودارون قطع و ۳۸ درصد با پروپیل تیوراسیل، ۵ درصد با پردنیزون و ۹ درصد با I₁₃₁ تحت درمان قرار گرفتند. حوادث ناگوار قلبی-عروقی در بیمارانیکه دچار AIT گردیده بودند

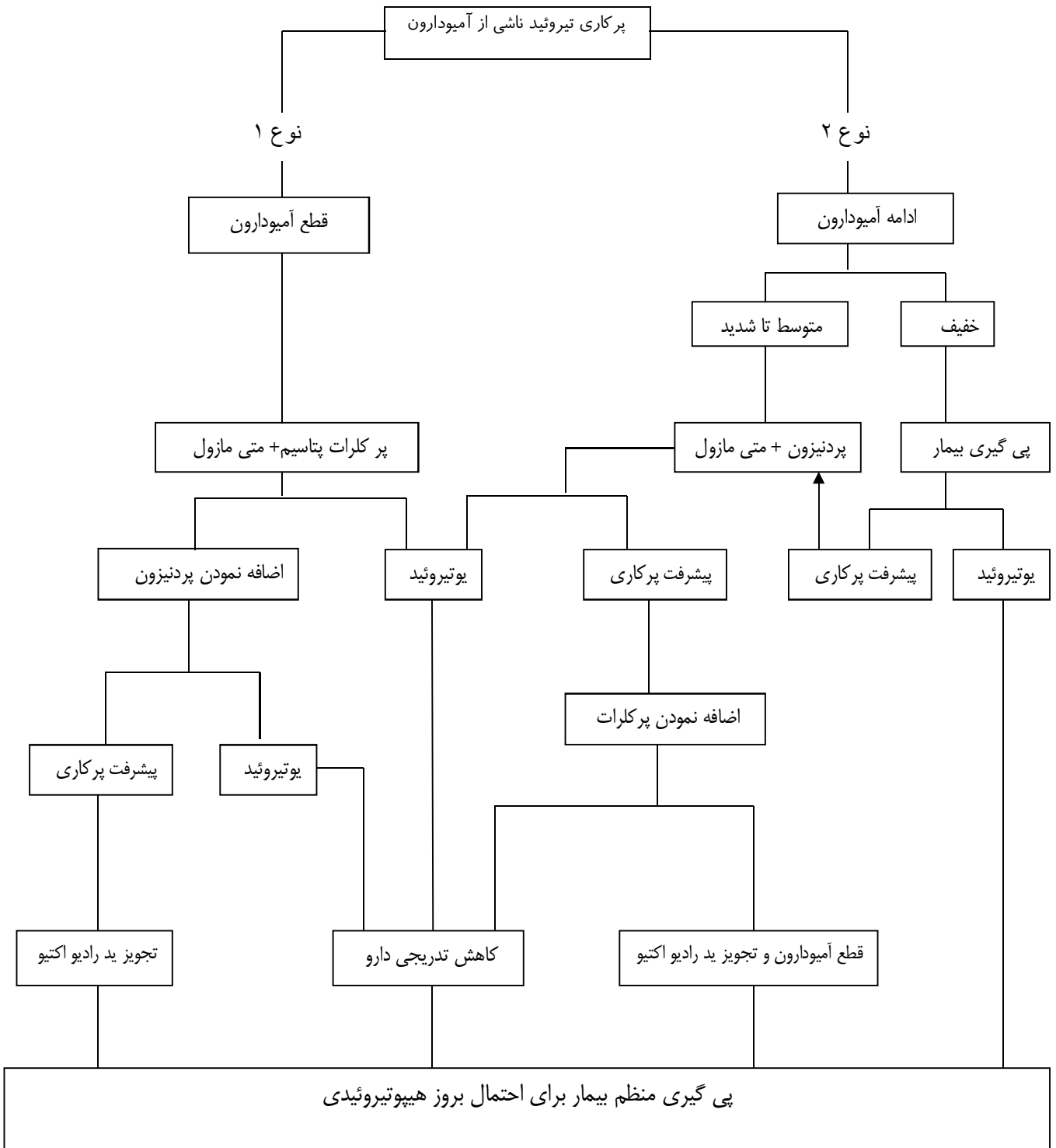
بیشتر از بیماران تیروئید بود (۳۱/۶ درصد در مقابل ۱۰/۷ درصد). AIT و بازده قلبی (EF) کمتر از ۴۵ درصد از عوامل تعیین کننده مستقل برای این عوارض بودند. بیماران دچار کم کاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIH) ریسک بیشتری برای ابتلا به انفارکتوس میوکارد داشتند (۴/۱ درصد در مقابل ۰/۴ درصد).

آمیودارون و بارداری:

افزایش دریافت یُد در دوران بارداری می تواند عوارضی را برای جنین و نوزاد ایجاد نماید. از ۶۴ نوزادی که مادرانشان در دوران بارداری با آمیودارون درمان شده بودند، ۳ درصد دچار گواتر، ۱۷ درصد دچار هیپوتیروئیدی گذرا و تعداد کمی نیز دچار عقب ماندگی ذهنی خفیف همراه اختلال در گفتار گردیدند^(۴۶). چنانچه تجویز آمیودارون به خانم باردار از نظر کنترل آریتمی قلبی حیاتی باشد انجام منظم اولتراسونوگرافی بمنظور یافتن گواتر در جنین ضروری است تا در صورت لزوم اقدام به تجویز داخل مایع آمنیوتیک تیروکسین گردد. آمیودارون و متابولیت آن (DEA) هردو در شیر مادر ترشح شده لذا ممکن است خطر بروز کم کاری تیروئید در نوزاد شیرخوار را افزایش دهد.

نکات عملی:

- ۱- T4 آزاد سرم در طول درمان با آمیودارون ممکن است مختصر افزایش یافته اما TSH در محدوده نرمال باقی می ماند (به استثنای افزایش گذرای TSH در سه ماه اول درمان).
- ۲- اندازه گیری غلظت TSH سرم هر ۶ ماه یکبار در طول درمان با آمیودارون ضروری است.
- ۳- کم کاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIH) معمولاً ۶ تا ۱۸ ماه پس از شروع درمان با آمیودارون حاصل شده و با تجویز لوتیروکسین قابل درمان است.
- ۴- پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون (AIT) می تواند در هر زمان پس از شروع آمیودارون حاصل شده، شروع آن سریع و برق آسا و ناشی از افزایش دریافت یُد (نوع یک) یا تیروئیدیت تخریبی (نوع دو) است.
- ۵- هرچند موارد مخلوط (mixed) پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون نیز وجود دارند، اما افتراق بین دو نوع پرکاری با اندازه گیری حجم تیروئید، آنتی بادیهای ضد تیروئید، اولتراسونوگرافی دوپلر تیروئید و احتمالاً اسکن رادیوایزوتوپ آن امکان پذیر است.
- ۶- نوع یک پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون با قطع مصرف آن و تجویز پرکلرات پتاسیم توأم با متی مازول بخوبی قابل درمان است.
- ۷- نوع دو پرکاری تیروئید ناشی از آمیودارون ارجحاً با پردنیزون درمان شده و قطع درمان آمیودارون ممکن است لازم نباشد.



References

- 1- Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions and relationships between them. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1992 ; 3, 266-280
- 2- Takuo Yoshida, Tomoko Fujii, Shigehiko Uchino, Masanori Takinami. Epidemiology, prevention, and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: a systematic review. *J Intensive Care.* 2015; 3(1): 19.
- 3- Singh B.N. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52, 300-305.
- 4- Miller J. M. & Zipes, D. P in *Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 8th ed. 2007;Ch. 33 (eds Libby, P, Zipes, D. P, Mann, D. P & Bonow, R. O.) 779-830 (Elsevier Science, Philadelphia).
- 5- Vassallo P. & Trohman R. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298, 1312-1322.
- 6- Han T. S., Williams G. R., Vanderpump, M. P J. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009; 70, 2-13.
- 7- Rao RH, McReady VR & Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 62: 563–567.
- 8- Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. In Weetman AP & Grossman A (eds.). *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland.* Berlin: Springer, 1997, 225–287.
- 9- Rabkin SW. Effect of amiodarone on phospholipid content and composition in heart, lung, kidney and skeletal muscle: relationship to alteration in thyroid function. *Pharmacology* 2006; 76: 129–135.
- 10- Bogazzi F, Bartalena L, Gaasperi M, Braverman L, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11, 511-519 .
- 11- Bakker O, van Beeren HC & Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a noncompetitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone b1-receptor protein. *Endocrinology* 1994; 134: 1665–1670.

- 12- M F Norman, T N Lavin. Antagonism of thyroid hormone action by amiodarone in rat pituitary tumor cells. *J Clin Invest.* 1989 January; 83(1): 306–313
- 13- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman L. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr. Rev.* 2001; 22, 240-254 .
- 14- Newman CM, Price A, Davies D W, Gray T A, Weetman A. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79, 121-127.
- 15- Azizi F, Larijani B, Delshad H, Hosseinpanah F. Thyroid physiology. In: *Endocrine Disorders*. 2nd ed. Tehran: Iran Endocrine Society 2014. P 65-83.
- 16- Eng, P H. *et al.* Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 140, 3404-3410 (1999).
- 17- Harjai, K. J. & Licata, A. A. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann. Intern. Med.* 1997;126, 163-173 .
- 18- Amico, J. A., Richardson, V., Alpert, B. & Klein, I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch. Intern. Med.* 1984.144, 487-490 .
- 19- Tedelind, S. *et al.* Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport *in vitro* by a cyclic adenosine 5'-monophosphate- and iodine-independent mechanism. *Endocrinology* 2006;147, 2936-2943 .
- 20- Braverman, L. E. & Ingbar, S. H. Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. *J. Clin. Invest.* 1963; 42, 1216-1231 .
- 21- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240–254.
- 22- Basaria S & Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *The American Journal of Medicine* 2005; 118: 706–714.
- 23- Hofmann A, Nawara C, Ofluoglu S et al. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2008; 120: 493–498.
- 24- Trip MD, Wiersinga WM & Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *The American Journal of Medicine* 1991; 91: 507–511
- 25- Martino, E. *et al.* Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1987;26, 227-237
- 26- Martino, E. *et al.* Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann. Intern. Med.* 1984;101, 28-34

- 27- Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 612–618.
- 28- Goldschlager N, Epstein AE, Narcarelli G et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 1741–1748
- 29- Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J et al. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004; 75: 110–122.
- 30- Batcher EL, Tang C, Singh BN et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 880–885.
- 31- Azizi F,
- 32- Wiersinga WM, Touber JL, Trip MD et al. Uninhibited thyroidal uptake of radioiodine despite iodine excess in amiodarone-induced hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 63: 485–491.
- 33- Luciani, R., Falcone, C., Principe, F., Punzo, G. & Mene, P Acute renal failure due to amiodarone-induced hypothyroidism. *Clin. Nephrol.* 2009;72, 79-80
- 34- Van Dam EWCM, Prummel MF, Wiersinga WM et al. Treatment of amiodarone-induced hypothyroidism with potassium perchlorate. *The Netherlands Journal of Medicine* 1993; 42: 21–24.
- 35- Stanbury, J. B. *et al.* Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998;8, 83-100
- 36- Harjai, K. J. & Licata, A. A. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann. Intern. Med.* 1997;126, 163-173
- 37- Fradkin JE & Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine* 1983; 62: 1–20.
- 38- Chiovato L, Martino E, Tonacchera M et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994; 134: 2272–2282.
- 39- Conen D, Melly L, Kaufmann C et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. Clinical course and predictors of outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 2350–2355.
- 40- Kurt IH, Yigit T & Karademir BM. Atrial fibrillation due to late amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Clinical Drug Investigation* 2008; 28: 527–531
- 41- Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 3–8.

- 42- Bartalena, L., Bogazzi, F. & Martino, E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2002;56, 23-24
- 43- Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 533–537.
- 44- Bartalena L, Grasso L, Brogioni S et al. Serum IL-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 78: 423–427.
- 45- Bartalena, L. *et al.* Interleukin-6: a marker of thyroid destructive processes? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79, 1424-1427 .
- 46- Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 643–648
- 47- Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 423–429.
- 48- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 541–545.
- 49- Loy M, Perra E, Melis A et al. Color-flow Doppler Sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone induced thyrotoxicosis. *Acta Radiologica* 2007; 48: 628–634.
- 50- Macedo TAA, Chammas MC, Jorge PT et al. Differentiation between the two types of amiodarone-associated thyrotoxicosis using duplex and amplitude Doppler sonography. *Acta Radiologica* 2007; 48: 412–421.
- 51- Bartalena, L. *et al.* Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81, 2930-2933 .
- 52- Osman, F., Franklyn, J. A., Sheppard, M. C. & Gammage, M. D. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105, 1275-1277 .
- 53- Yiu, K. H. *et al.* Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94, 109-114
- 54- Franklyn JA & Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2007; 3: 662–666.
- 55- TS, Williams GR & Vanderpump MPJ. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clinical Endocrinology* 2009; 70: 2–13.

- 56-Bogazzi, F. *et al.* Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* doi:10.1210/jc.2009-0940.
- 57- Wolff, J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharm. Rev.* 1998;50, 89-105
- 58- Dickstein G, Shechner C, Adawi F et al. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The American Journal of Medicine* 1997; 102: 454–458.
- 59- JKJHJHBHJ
- 60--Albino CC, Paz-Filho G & Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Clinical Endocrinology* 2009; 70: 810–811.
- 61--Gursoy A, Tutuncu NB, Gencoglu A et al. Radioactive iodine in the treatment of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of the National Medical Association* 2008; 100: 706–719
- 62-Ryan LE, Braverman LE, Cooper DS et al. Can amiodarone be restarted after amiodarone-induced thyrotoxicosis? *Thyroid* 2004; 14: 149–153.
- 63-Uzan L, Guignat L, Meune C et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Safety* 2006; 29: 231–236.
- 64- Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 556–562
- 65- Yiu K-H, Jim M-H, Siu C-W et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 109–114.
- 66- Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001; 24: 116–130.
- 67- Martino E, Mariotti S, Aghini-Lombardi F et al. Short term administration of potassium perchlorate restores euthyroidism in amiodarone iodine-induced hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 63: 1233–1236.