

AMIODARON I FUNKCIJA ŠTITNJAČE

AMIODARONE AND THE THYROID FUNCTION

TOMISLAV JUKIĆ, MARIJA PUNDA, MAJA FRANCESCHI, JOSIP STANIČIĆ,
ROKO GRANIĆ, ZVONKO KUSIĆ*

Deskriptori: Amiodaron – farmakologija, nuspojave, terapijska primjena; Antiaritmici – nuspojave, terapijska primjena; Štitnjača – patofiziologija, djelovanje lijeka; Hipotireoza – kemijski izazvana, dijagnoza, liječenje; Tireotoksiakoza – kemijski izazvana, dijagnoza, liječenje; Jod – metabolizam; Hormoni štitnjače – metabolizam; Tahikardija – farmakoterapija

Sažetak. Amiodaron je derivat benzofurana koji sadržava do 40% joda. Primjenjuje se za liječenje i prevenciju supraventrikularnih i ventrikularnih tahiaritmija opasnih po život. Učinak na štitnjaču očituje se od poremećaja funkcionalnih testova štitnjače do klinički izražene hipotireoze potaknute amiodaronom (AIH) i tirotoksikozе (AIT). Bolesnici s AIH liječe se supstitucijskom terapijom L-tiroksinom, a terapija amiodaronom može se nastaviti. Moramo razlikovati dva oblika AIT-a: hipertireoza potaknuta amiodaronom (AIT I) i tiroiditis (AIT II). AIT I liječi se tirostaticima, a metode definitivnog liječenja jesu jod-131 ili totalna tiroidektomija. Oblik II AIT-a liječi se glukokortikoidima. Bolesnici s AIT-om moraju prekinuti terapiju amiodaronom. Dronedaron je manje učinkovit antiaritmik koji je strukturno i farmakološki sličan amiodaronu, ali ne sadržavaju jod, a toksične nuspojave su rjeđe. Dronedaron se može rabiti za liječenje bolesnika s povećanim rizikom od razvoja AIT-a ili AIH.

Descriptors: Amiodarone – pharmacology, adverse effects, therapeutic use; Anti-arrhythmia agents – adverse effects, therapeutic use; Thyroid gland – physiopathology, drug effects; Hypothyroidism – chemically induced, diagnosis, therapy; Thyrotoxicosis – chemically induced, diagnosis, therapy; Iodine – metabolism; Thyroid hormones – metabolism; Tachycardia – drug therapy

Summary. Amiodarone is a benzofuran derivative that contains up to 40% of iodine. Amiodarone is used for treatment and prevention of life threatening supraventricular and ventricular tachyarrhythmias. The effects on thyroid gland vary from abnormalities in thyroid function tests to overt amiodarone induced hypothyroidism (AIH) and thyrotoxicosis (AIT). Patients with AIH are treated with L-thyroxine and may continue treatment with amiodarone. Two different forms of AIT have to be distinguished: amiodarone induced hyperthyroidism (AIT I) and thyroiditis (AIT II). AIT I is treated with anti-thyroid drugs, while total thyroidectomy and iodine-131 are used for definitive treatment. AIT II is treated with glucocorticoids. Patients with AIT have to stop treatment with amiodarone. Dronedaron is a less potent antiarrhythmic agent with structural and pharmacological properties similar to amiodarone. Dronedaron is devoid of iodine with fewer adverse effects and therefore it may be used in high risk patients for development of AIT or AIH.

Liječ Vjesn 2015;137:181–188

Amiodaron je antiaritmik III. skupine koji sadržava velik udio joda. Primjenjuje se za liječenje i prevenciju za život opasnih atrijskih i ventrikularnih tahiaritmija.^{1,2} Primjena lijeka ograničena je na tahiaritmije koje su otporne na drugu terapiju, zbog čega je amiodaron nazvan »lijekom posljednjeg izbora«. Rabi se u liječenju supraventrikularnih tahiaritmija: fibrilacije i undulacije atrija, supraventrikularne paroksizmalne tahikardije te kružnih aritmija poput Wolf-Parkinson-Whiteova (WPW) sindroma.¹ Često se primjenjuje kod aritmija povezanih s koronarnom bolesti srca i hipertrofičnom kardiomiopatijom, a također se primjenjuje za prevenciju iznenadne smrti u bolesnika koji nisu pogodni za ugradnju kardioverterskog defibrilatora.²

Amiodaron utječe na funkciju štitnjače i brojnih organa i organskih sustava. Najčešća nuspojava liječenja amiodaronom jesu kornealni mikrodepoziti, koji su obično asimptomatski. Među najopasnije nuspojave ubrajaju se plućna toksičnost koja nastaje u 10 do 15% bolesnika, potom egzacerbacija aritmija, a izrazito rijetko može nastati teško toksično oštećenje jetre.¹ Nuspojave lijeka navedene su u tablici 1. Učinak na štitnjaču očituje se od poremećaja funkcionalnih

testova štitnjače do klinički izražene bolesti štitnjače.²⁻⁶ Dronedaron je novi antiaritmik koji je strukturno i farmakološki sličan amiodaronu, ali su toksične nuspojave ovog antiaritmika rjeđe.²

Farmakologija amiodarona

Amiodaron je derivat benzofurana čija strukturna formula sliči formuli tiroksina (slika 1.). Prstenasti dio molekule sadržava dva atoma joda i odgovoran je za utjecaj lijeka na funkciju štitnjače.^{2,5} Težinski udio joda u molekuli iznosi oko 37%.² Na dan se dejodiranjem molekule oslobodi oko

* **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice«** (doc. dr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; dr. sc. Marija Punda, dr. med.; doc. dr. sc. Maja Franceschi, dr. med.; Josip Staničić, dr. med.; Roko Granić, dr. med.; prof. dr. sc. Zvonko Kusić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. T. Jukić, Referentni centar za bolesti štitnjače Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: tomlav.jukic@kbcs.m.hr

Primljeno 16. lipnja. 2014., prihvaćeno 23. veljače 2015.

10% joda, što približno iznosi 7 do 21 mg uz dozu lijeka od 200 do 600 mg.^{7,8} Budući da optimalni dnevni unos joda, potreban za sintezu hormona štitnjače, iznosi 150 do 200 µg,

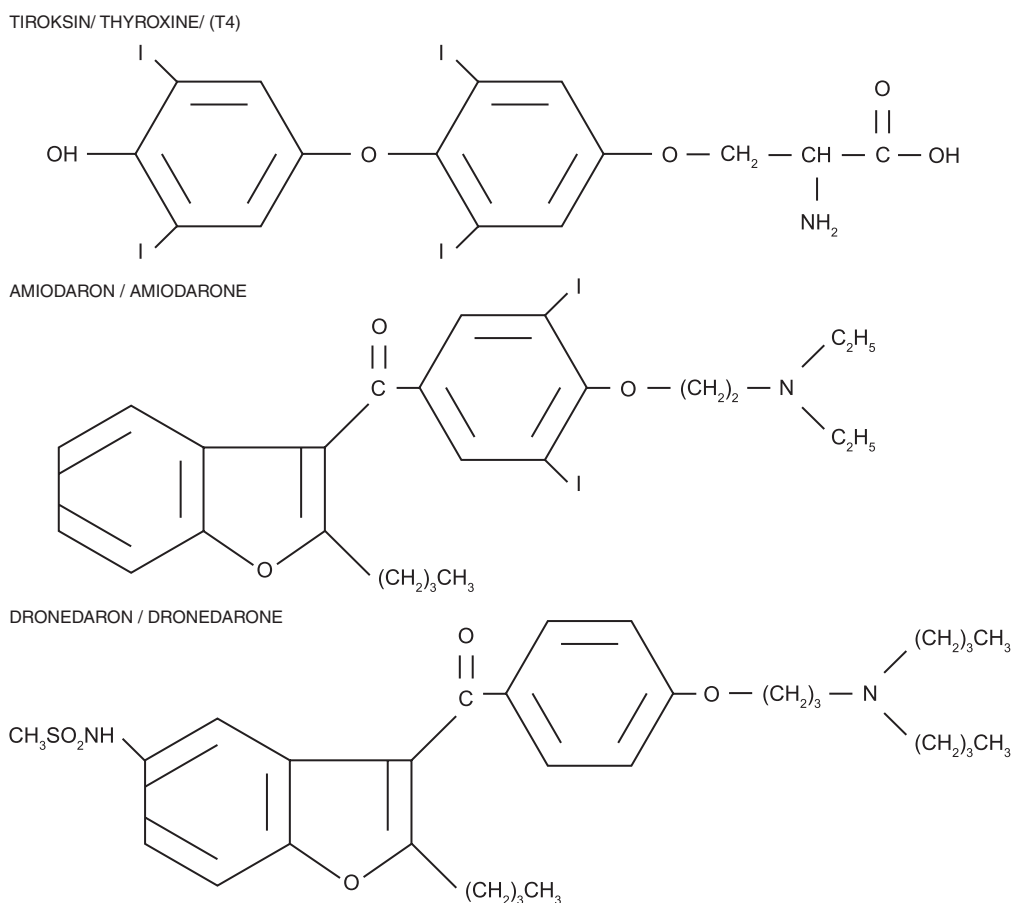
Tablica 1. Nuspojave liječenja amiodaronom. Prema ref. 4.
Table 1. Side effects of amiodarone therapy. Derived from ref. 4.

Nuspojave i komplikacije liječenja amiodaronom / Side effects and complications of amiodarone therapy	Ukupna incidencija / Overall incidence (%)
kornealni mikrodepoziti / Corneal microdeposits	100
gastrointestinalne promjene (mučnina, anoreksija) / Gastrointestinal changes (anorexia, nausea)	80
fotodermatitis i plavo-smeđe promjene boje kože / Skin photosensitivity and bluish-gray skin discoloration	55–75
neurološki simptomi (ataksija, tremor, periferna neuropatija) / Neurological symptoms (ataxia, tremor, peripheral neuropathy)	48
poremećaji jetrenih testova / Abnormalities of liver function tests	25
poremećaj funkcije štitnjače / Thyroid dysfunction	14–18
poremećaj funkcije pluća, intersticijski pneumonitis / Lung dysfunction, interstitial pneumonitis	10–13
epididimitis / Epididymitis	11
poremećaj srčane funkcije (srčani blok, sinusna bradikardija) / Cardiac disorders (heart block, sinus bradycardia)	2–3
ginekomastija / Gynecomastia	Rijetko / Rare

liječenje amiodaronom povećava dnevni unos joda 50 do 100 puta.^{7,8} Poluživot amiodarona tijekom dugoročne terapije iznosi 13 do 100 dana, a volumen biodistribucije između 20 i 160 L/kg.¹ Amiodaron je izrazito lipofilan i čvrsto se veže za proteine plazme.⁸ Raspođjeljuje se u masno tkivo, jetru, pluća, a u manjoj mjeri bubrege, srce, poprečno-prugaste mišiće, štitnjaču i mozak. Amiodaron se dealkilacijom u jetri pretvara u glavni metabolit dezetilamiodaron (DEA) koji je manje lipofilan, ali je njegova koncentracija u miokardu u odnosu prema amiodaronu 10 – 50 puta viša. Dezetilamiodaron također posjeduje antiaritmički učinak.² U uzorcima tkiva štitnjače dobivenim obdukcijom koncentracija amiodarona iznosila je 14 mg/kg, a njegova najvažnijeg metabolita dezetilamiodarona (DEA) 64 mg/kg, u masnom tkivu 316 mg/kg amiodarona i 76 mg/kg DEA-e, u jetri 391 mg/kg amiodarona i 2354 mg/kg DEA-e.⁹ Nakupljanje lijeka i njegovih metabolita u tkivima uz polagano oslobađanje uzrok su djelovanja lijeka mjesecima nakon prekida terapije. Približno 66 – 75% amiodarona izluči se putem žuči i stolice.⁹

Amiodaron kao antiaritmik

Amiodaron i DEA imaju brojne elektrofiziološke učinke na miokard. Kao antiaritmik III. skupine prema Vaughan-Williams-ovoj klasifikaciji, amiodaron inhibira aktivnost srčane Na⁺, K⁺ ATP-aze i tako produžuje fazu 3 depolarizacije miokarda, produžuje trajanje akcijskog potencijala i efektivni refraktorni period. Produžavanjem apsolutnog i



Slika 1. Strukturna sličnost tiroksina (T₄), amiodarona i dronedarona.
Figure 1. Structural similarity of thyroxine (T₄), amiodarone and dronedarone

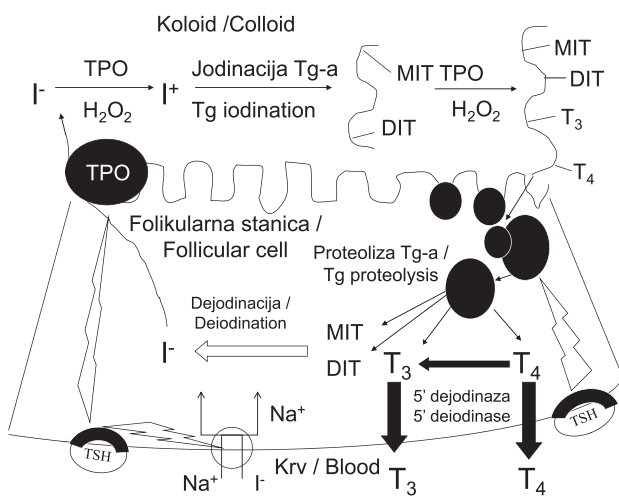
efektivnoga refraktornog perioda miofibrila amiodaron smanjuje vjerojatnost niza aritmija.¹⁰ Amiodaron također smanjuje provodljivost blokirajući Na⁺ kanale (učinak skupine I), pokazuje svojstva i β i α adrenergičke blokade (učinak skupine II), i suprimira akcijske potencijale posredovane s pomoću Ca⁺⁺ (učinak skupine IV).²

Utjecaj amiodarona na fiziologiju štitnjače

Amiodaron svojom farmakološkom strukturom izravno utječe na funkciju štitnjače, a posredni utjecaj se ostvaruje velikom količinom joda koji je sastavni dio lijeka.²⁻⁷

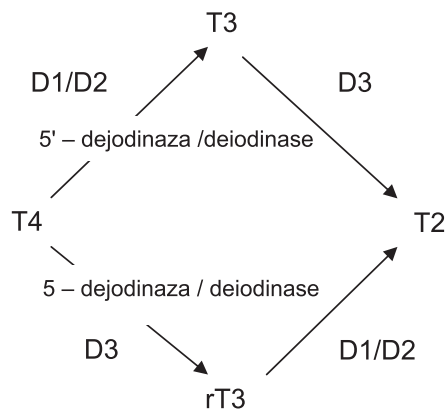
Sinteza i periferni metabolizam hormona štitnjače

Hormoni štitnjače sintetiziraju se u folikularnim stanicama. Sinteza se zbiva posredstvom enzima tiroidne peroksidaze (TPO) koja se nalazi na luminalnoj strani stanice. Jod



Slika 2. Sinteza hormona štitnjače. Hormoni štitnjače sintetiziraju se u folikularnim stanicama. Sinteza se odvija putem enzima tiroidne peroksidaze (TPO) koji se nalazi na luminalnoj strani folikularnih stanica. Jod ulazi iz krvi u folikularne stanice aktivnim prijenosom putem natrij-jodid kotransportne molekule. Tiroidna peroksidaza posredstvom vodikovog peroksida (H_2O_2) pretvara anorganski jod (I^-) u oksidirani oblik (I^+) koji se može vezati na tirozilne ostatke tireoglobulina (Tg), velike glikoproteinske molekule. Tako nastaju monodijotirozin (MIT) i diodotirozin (DIT), a taj proces se naziva organifikacija joda. Njihovim spajanjem posredstvom TPO nastaju tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Hormoni štitnjače se oslobađaju u krvotok pinocitozom folikularnog koloida i proteolizom Tg-a. Dio T4 se u folikularnoj stanici posredstvom 5' dejodinaze pretvara u T3. Jod se iz MIT i DIT dejodira i ponovno koristi za sintezu hormona štitnjače. Tireotropin (TSH) vezanjem na TSH receptor potiče transport joda u tireocite, sintezu i oslobađanje hormona štitnjače.

Figure 2. Synthesis of thyroid hormones. Thyroid hormones are synthesized in follicular cells of the thyroid. The synthesis is catalyzed by the action of thyroid peroxidase enzyme (TPO) that is placed on luminal side of follicular cells. Iodine enters in follicular cells from blood by active transport via Sodium – Iodide symporter molecule. Thyroid peroxidase via Hydrogen peroxide (H_2O_2) and inorganic iodine creates oxidized form of iodine that can be bound on thyroglobulin (Tg) residues, a large glycoprotein molecule. This process results in formation of monoiodotyrosine (MIT) and diiodotyrosine (DIT), and is also known as iodine organification. Thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) are formed by MIT and DIT coupling, also catalyzed by TPO. Thyroid hormones are released into blood by pinocytosis of follicular colloid and Tg proteolysis. A part of T4 is converted in T3 in follicular cells by the action of 5' deiodinase. Iodine from MIT and DIT is released by deiodination and can be reused for thyroid hormone synthesis. Thyrotropine (TSH) via TSH receptor stimulates iodine transport into thyrocytes, thyroid hormone synthesis and release.



Slika 3. Periferni metabolizam hormona štitnjače. Periferna pretvorba hormona štitnjače zbiva se djelovanjem tipa I (D1), tipa II (D2) 5'-jodtironin dejodinaze i tipa III (D3) jodtironin dejodinaze. D1 je glavni izvor T3 u perifernim tkivima koji dejodinacijom stvara T3 iz T4, a najviše se nalazi u bubregu, jetri i štitnjači. D2 također stvara T3 iz T4, a nalazi se uglavnom u skeletnim mišićima, središnjem živčanom sustavu i hipofizi. Tip III (D3) jodtironin dejodinaze zapravo je 5-dejodinaza koja inaktivira T4 i T3, odstranjuje atom joda s unutarnjeg prstena i stvara obrnuti – reverzni T3 (rT3) i T2. D3 se nalazi u mozgu, koži i placenti.

Figure 3. Peripheral metabolism of thyroid hormones. Peripheral conversion of thyroid hormones is catalyzed by the action of type I (D1), type II (D2) 5'-iodothyronine deiodinase, and type III (D3) iodothyronine deiodinase. D1 is predominant source of T3 in peripheral tissues, that catalysis conversion of T4 into T3, and is mainly present in kidney, liver and thyroid. D2 also catalysis T3 formation from T4 and is largely present in skeletal muscles, central nervous system and the pituitary. Type III (D3) iodothyronine deiodinase is actually 5-deiodinase that inactivates T4 and T3 by inner ring deiodination which leads to the formation of reverse T3 (rT3) and T2. D3 can be found in the brain, skin and placenta.

ulazi iz krvi u folikularnu stanicu posredstvom Na-I kotransportne molekule koja aktivnim transportom koncentrira jod. Posredstvom vodikova peroksida (H_2O_2) TPO pretvara anorganski jod (I^-) u reaktivni oblik (I^+) koji se veže na tirozilne ostatke velike glikoproteinske molekule tiroglobulina koja je pohranjena u koloidu. Tako nastaju monodijotirozin (MIT) i diodotirozin (DIT), a njihovim spajanjem posredstvom enzima TPO nastaju na molekuli tiroglobulina tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Spajanjem MIT-a i DIT-a nastaje T3, a spajanjem 2 DIT-a nastaje T4. Tiroglobulin pohranjen u koloidu služi kao spremište hormona štitnjače, a jod vezan na molekuli tiroglobulina jest organificiran. Hormoni štitnjače oslobađaju se iz folikularnih stanica pinocitozom koloida. Spajanjem s lizosomima nastaju fagolizosomi u kojima proteaze razgrađuju tiroglobulin i oslobađaju hormone štitnjače koji se izlučuju u krvotok. Dio T4 u folikularnoj se stanici posredstvom 5'-dejodinaze pretvara u T3, a jod u sastavu MIT-a i DIT-a dejodira se i ponovo rabi za sintezu hormona štitnjače. Tireotropin (TSH) vezanjem na TSH-receptor potiče transport joda u tirocit, aktivnost TPO, kao i pinocitozu koloida, odnosno proteolizu tiroglobulina (slika 2.).^{2,11,12}

Štitnjača luči oko 90% T4 i oko 10% T3, a preostala količina T3 nastaje u perifernim tkivima djelovanjem tipa I (D1) i tipa II (D2) 5'-jodtironin dejodinaze. D1 je glavni enzim koji u perifernim tkivima iz T4 stvara T3, a najviše se nalazi u bubregu, jetri i štitnjači, dok se D2 nalazi uglavnom u skeletnim mišićima, središnjem živčanom sustavu i hipofizi. Tip III (D3) dejodinaze zapravo je 5-dejodinaza koja odstranjuje atom joda s unutarnjeg prstena i stvara obrnuti, reverzni T3 (rT3) i T2, koji su inaktivni oblici hormona. D3 se nalazi u mozgu, koži i placenti (slika 3.).^{2,11,12}

Utjecaj amiodarona na fiziologiju štitnjače

Procjenjuje se da amiodaron do 40 puta povećava sadržaj anorganskog joda u plazmi i urinu. Posljedično tomu, nakupljanje joda u štitnjači znatno se snižava.^{7,8}

Amiodaron u perifernim tkivima, osobito jetri, koči aktivnost D1 koja odstranjuje atom joda s vanjskog prstena tiroksina (T4) i stvara trijodtironin (T3) i s vanjskog prstena obrnutog trijodtironina (rT3) i stvara 3,3'-dijodtironin (T2).^{2,13,14} Oba mehanizma uzrokuju porast serumske vrijednosti T4 i rT3 i pad serumske vrijednosti T3.²⁻⁷ Inhibicijski učinak na D1 ostaje nekoliko mjeseci nakon prekida terapije amiodaronom. Učinak amiodarona sličan je stanju netireoidne bolesti štitnjače koja se javlja tijekom kroničnoga gladovanja ili teške sistemske bolesti.¹⁵ Terapijski učinak amiodarona na srce vjerojatno je dijelom posredovan ovim mehanizmom, a učinkovitost i toksičnost mogu se pratiti mjerenjem razine rT3 u serumu.^{6,8} Serumska razina rT3 trostruko ili peterostruko viša od normale često je povezana s adekvatnim antiaritmickim učinkom lijeka, a izrazito visoke vrijednosti rT3 donose povećan rizik od toksičnosti poput »halo« promjena vidnog polja, slabosti mišića natkoljenica i nadlaktica, fotodermatitisa i porasta jetrenih enzima.¹⁶ Serumske vrijednosti T4 povisuju se do 40% od početnih vrijednosti i često su iznad normale, a vrijednost T3 je na donjoj granici normale.¹⁷ Navedene fiziološke promjene nastaju 1 – 4 mjeseca nakon početka uzimanja lijeka. Uz navedeni inhibicijski učinak na aktivnost D1 amiodaron koči ulazak hormona štitnjače u periferna tkiva.²⁻⁶

U početku liječenja amiodaronom nalazimo blagi porast TSH, međutim, nakon dužeg uzimanja lijeka TSH se obično vraća u normalu, ali je zapažen pojačan odgovor TSH na intravensku primjenu TRH.^{2-8,18} Promjene serumske vrijednosti TSH posljedica su promjena vrijednosti hormona štitnjače u serumu i izravnog utjecaja lijeka na sintezu i lučenje TSH u hipofizi.¹⁹ Inhibicijom D2 koja pretvara T4 u T3 u hipofizi,²⁰ ali i sprječavanjem vezanja T3 na nuklearne receptore tirotrapa³ amiodaron i njegov metabolit dezetilamiodaron uzrokuju porast serumske vrijednosti TSH. Vraćanje TSH u normalu vjerojatno je posljedica povećane proizvodnje T4 i bijega od Wolff-Chaikoff učinka koji djelomično kompenziraju manjak T3 i vraćaju razinu T3 na donju granicu normale.³ Zbog navedenih činjenica bolesnici na dugotrajnoj terapiji amiodaronom imaju drugačije referentne vrijednosti hormona štitnjače i TSH u serumu (tablica 2.).^{5,21}

Amiodaron i njegovi metaboliti djeluju citotoksično na stanice štitnjače.^{2-5,22} DEA je toksičniji od amiodarona,²³ a i njegova je koncentracija u štitnjači viša.⁹ Citotoksični učinak uglavnom je uzrokovan izravnim djelovanjem lijeka i njegovih metabolita na stanice štitnjače,²³ a dijelom je posljedica velike količine oslobođenog joda.²⁴ Prema rezultatima pokusa *in vitro* na kulturama stanica štitnjače, pretpostavlja se da molekularni jod koji nastaje iz anorganskog joda djelovanjem enzima tiroidne peroksidaze (TPO) uzrokuje apoptozu stanica štitnjače mehanizmom stvaranja slobodnih radikala koji je neovisan o p53. Toksični učinak joda ovisan je o dozi, a potpuno se blokira primjenom propiltiouracila koji inhibira enzim TPO.²⁴

Amiodaron uzrokuje ultrastrukturne promjene tkiva štitnjače koje se razlikuju od promjena uzrokovanih povećanom količinom joda, što uključuje apoptozu, nekrozu, inkluzijska tjelešca, stvaranje lipofuscina, nakupljanje makrofaga te proširenje endoplazmatskog retikuluma.^{3,4,25} Slične su promjene nađene i u drugim organima, a govore u pri-

Tablica 2. Utjecaj amiodarona na funkciju štitnjače (mehanizam djelovanja).

Table 2. The effects of amiodarone on thyroid function (mechanism of action).

Mehanizam djelovanja / Mechanism of action	Fiziološki učinak / Physiologic effect
inhibicija tipa I 5'-deiodinaze / Inhibition of type I 5' deiodinase	povišen T4 i rT3 u serumu, snižen T3 u serumu / Increased serum T4 and rT3, decreased serum T3
inhibicija tipa II 5'-deiodinaze / Inhibition of type II 5' deiodinase	blago povišen TSH u serumu / Mildly elevated serum TSH
inhibicija ulaska T3 i T4 u stanice / Inhibition of T3 and T4 input in cells	smanjeno periferno stvaranje T3 / Reduced peripheral T3 generation
citotoksičnost na tirocite / Cytotoxicity on thyrocytes	izlazak hormona štitnjače u cirkulaciju / Release of thyroid hormones into the circulation
interakcija s receptorima za T3 i T4 / Interactions with T3 and T4 receptors	smanjen periferni učinak hormona štitnjače (tkivna hipotireoza) / Reduced peripheral action of thyroid hormones (tissue hypothyroidism)

log lizosomskoj bolesti nakupljanja uzrokovanoj amiodaronom.^{3-5,26}

Amiodaron može na tkivnoj razini potaknuti stanje slično hipotireozu. Djelovanje lijeka očituje se kočenjem učinka hormona štitnjače u ciljnim tkivima.^{4,5} Mogući mehanizam djelovanja amiodarona jest smanjenje broja β -adrenergičkih receptora i pojedinih podvrsta receptora hormona štitnjače u ciljnim tkivima.

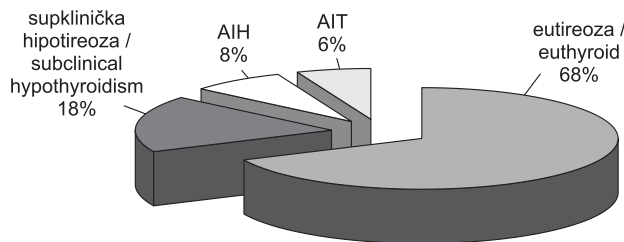
Većina provedenih istraživanja nije dokazala izravnu povezanost amiodarona s pojavom tiroidnih protutijela.²⁷⁻²⁹ U jednoj retrospektivnoj istraživanju u 55% bolesnika liječenih amiodaronom pojavila su se protutijela na tiroidnu peroksidazu, uz napomenu da ta protutijela nisu nađena u kontrolnoj skupini. Protutijela su se pojavila na početku liječenja amiodaronom, a šest mjeseci nakon prekida davanja lijeka nisu registrirana u serumu.³⁰ Ipak, većina istraživanja govori u prilog tomu da liječenje amiodaronom može potaknuti ili pogoršati već postojeću autoimunostnu bolest štitnjače, ali bez uzrokovanja autoimunosti *per se*.⁴

Amiodaron i bolesti štitnjače

Većina bolesnika liječenih amiodaronom ima uredne vrijednosti hormona štitnjače, ali u nekih se mogu razviti tirotoksikozu potaknuta – inducirana amiodaronom (AIT) ili hipotireoza potaknuta – inducirana amiodaronom (AIH).

Epidemiologija. Tirotoksikozu potaknuta (inducirana) amiodaronom (AIT) češća je u područjima sa smanjenim unosom joda, za razliku od hipotireoze potaknute amiodaronom (AIH) koja je češća u područjima s dostatnim unosom joda.²⁻⁶ Retrospektivno istraživanje provedeno istodobno na području Italije (smanjen unos joda hranom) i SAD-a (dostatan unos joda hranom) pokazalo je znatno veću učestalost AIH na području SAD-a (22%) nego u Italiji (5%), dok je učestalost AIT-a bila veća u Italiji (oko 10%), a samo 2% u SAD-u.³¹ Nizozemska prospektivna studija, provedena u području s umjerenim nedostatkom joda, pokazala je veću učestalost AIT-a (12,1%) u odnosu prema AIH (6,9%).³²

Hrvatska je nakon uvođenja novog zakona o obveznom jodiranju soli 1996. godine s 25 mg kalij-jodida po kilogramu soli postigla dostatan unos joda.^{33,34} Retrospektivno istraživanje provedeno u Klinici za onkologiju i nuklearnu



Slika 4. Učestalost poremećaja funkcije štitnjače u 665 bolesnika na terapiji amiodaronom. Prema ref. 35.

Figure 4. The prevalence of thyroid dysfunction in 665 patients on amiodarone therapy. Derived from ref. 35.

medicinu KBC-a »Sestre milosrdnice« koje je obuhvatilo 665 bolesnika na terapiji amiodaronom pokazalo je da je supklinička hipotireoza bila najčešći poremećaj funkcije štitnjače u bolesnika na terapiji amiodaronom uz učestalost od 18%.³⁵ Klinički izražen poremećaj funkcije štitnjače utvrđen je u 14% bolesnika na terapiji amiodaronom: AIH u 8% bolesnika, a AIT u 6% bolesnika (slika 4.).³⁵ Podaci iz različitih dijelova svijeta pokazuju učestalost AIT-a od 1 do 23%, AIH od 1 do 32%, a najčešće između 14 i 18%.⁴⁻⁶

Hipotireoza potaknuta amiodaronom (AIH)

Hipotireoza potaknuta amiodaronom može se naći u 10 – 20% bolesnika na kratkotrajnoj i 5 – 10% bolesnika na dugotrajnoj (> 1 god.) terapiji amiodaronom.^{2,3} Češća je u područjima s dostatnim unosom joda^{2-6, 31} i za razliku od AIT-a, nešto je češća u žena uz omjer žene : muškarci 1,5 : 1.^{2-5, 36}

AIH može nastati u bolesnika s prethodno normalnom štitnjačom ili onih koji već imaju bolest štitnjače, najčešće Hashimotov tiroiditis. Rizični čimbenici nastanka AIH jesu ženski spol i pozitivna protutijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO-protutijela).²⁻⁷ Hashimotov tiroiditis najvažniji je rizični čimbenik nastanka AIH.²⁻⁷ Pretpostavljeni patogenetski mehanizam nastanka AIH jest nemogućnost prilagodbe štitnjače na povećanu količinu joda, odnosno nemogućnost prilagodbe na akutni Wolff-Chaikoffljev učinak.³⁷ Wolff-Chaikoffljev učinak temelji se na inhibicijskom učinku velike količine joda na sintezu i oslobađanje hormona štitnjače. Izlaganje velikim količinama u sljedeća 3–4 tjedna nema učinak na štitnjaču jer normalno dolazi do prilagodbe i »bijega« od inhibicijskog učinka joda pa se sinteza hormona štitnjače ponovo uspostavlja.³⁷ Ti bolesnici imaju pozitivni perkloratni test koji govori u prilog poremećenoj organifikaciji joda, odnosno poremećenoj sintezi hormona štitnjače.²⁻⁷ Kod bolesnika s prethodno zdravom štitnjačom hipotireoza je obično prolazna i prekidanjem davanja amiodarona spontano se postiže eutireoza, ali bolesnici s Hashimotovim tiroiditisom imaju trajnu hipotireozu. Amiodaron samo ubrzava prirodni tijek Hashimotova tiroiditisa prema hipotireozu.³⁶

Klinički simptomi i znakovi AIH isti su kao i kod spontane hipotireoze: umor, slabost, osjećaj hladnoće, suha koža i psihička usporenost. U laboratorijskim nalazima niska je serumska vrijednost tiroksina, a TSH povišen.^{4,6}

Liječenje hipotireoze potaknute amiodaronom jednostavno je i sastoji se od uvođenja supstitucijske terapije L-tiroksinom (L-T4) bez prekida liječenja amiodaronom.²⁻⁶ Supstitucijsko liječenje s L-T4 obično se započinje kada je TSH iznad 10 mJ/L.² Ako se prekine liječenje amiodaronom, bolesnici s prethodno normalnom štitnjačom mogu se spon-

tano vratiti u eutireozu²⁻⁴ pa ako liječenje s L-T4 nije već započeto, vrijedi pričekati s njegovim uvođenjem. Zbog postojeće bolesti srca preporučuje se da vrijednost TSH uz terapiju s L-T4 bude na gornjoj granici normale.

Tireotoksikoza potaknuta amiodaronom (AIT)

Amiodaron može uzrokovati teške slučajeve tireotoksikoze. Ako uzmemo u obzir da se radi o srčanim bolesnicima u kojih tireotoksikoza može izazvati dodatne neželjene komplikacije, jasno je da AIT moramo hitno liječiti. Liječenje AIT-a ovisi o tipu poremećaja koji je u podlozi tireotoksikoze, a može se raditi o hiperfunkciji štitnjače ili tiroiditisu. Tireotoksikoza potaknuta amiodaronom javlja se u 5 – 10% bolesnika liječenih amiodaronom, a omjer žene – muškarci iznosi 3:1.² Češća je u područjima sa smanjenim unosom joda.^{31,32}

Bartalena i suradnici podijelili su AIT na tip 1 i tip 2.^{4,5}

Tip 1 AIT-a definiran je kao hipertireoza inducirana jodom koja se razvije u osoba koje prethodno već imaju bolest štitnjače, najčešće latentnu Basedowljevu (Gravesovu) bolest ili multinodularnu gušu. Povećano izlaganje jodu poticaj je za razvoj klinički izražene hipertireoze u ovih bolesnika.

Tip 2 AIT-a jest destruktivni tiroiditis uzrokovan amiodaronom obilježen upalom štitnjače s posljedičnim oštećenjem tkiva i oslobađanjem pohranjenih hormona štitnjače u cirkulaciju.

Podjela se temelji na različitim etiološkim i epidemiološkim karakteristikama obaju poremećaja, različitim vrijednostima 24-satnog testa nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači, različitim koncentracijama IL-6 u serumu te različitim ultrazvučnim kolor-doplerskim karakteristikama obaju poremećaja štitnjače. Međutim, mogu se naći i miješani oblici.

Nužno je utvrditi o kojem se poremećaju radi jer je terapijski pristup različit. Tip I obično nastaje u bolesnoj štitnjači kao posljedica pojačane sinteze i oslobađanja hormona štitnjače potaknute povećanom količinom joda, a tip II obično nastaje u normalnoj štitnjači.

Tireotoksikoza kao posljedica terapije amiodaronom može nastati rano, nakon nekoliko godina liječenja amiodaronom, pa čak i nekoliko mjeseci nakon prekida terapije.⁴ Dug poluzivot, odlaganje lijeka i njegovih metabolita u tkivima te sporo oslobađanje uzrok su pojave tireotoksikoze dugo nakon prekida terapije. Prosječno vrijeme liječenja amiodaronom prije pojave tireotoksikoze iznosi oko 3 godine, a pojava bolesti je nepredvidiva i ne ovisi o dnevnoj dozi amiodarona.³² U istraživanju provedenom na području sa smanjenim unosom joda 38% bolesnika s AIT-om imalo je nodoznu gušu, 29% bolesnika difuznu gušu, a preostalih 33% bolesnika morfološki urednu štitnjaču temeljem nalaza ultrazvuka.³⁸ Humoralna autoimunost nema važnu ulogu u razvoju tireotoksikoze kod bolesnika s naizgled normalnom štitnjačom. Cirkulirajuća protutijela na tiroglobulin, tiroidnu peroksidazu i TSH-receptor nađena su samo kod bolesnika s već postojećim poremećajem štitnjače, i to uglavnom bolesnika s difuznom gušom.³⁹

Koncentracija joda u štitnjači mjerena fluorescentnom radiografijom bila je značajno povišena kod bolesnika s AIT-om, a snižavanjem koncentracije joda u štitnjači postiže se eutireoza.^{4,40}

Tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa I (AIT I)

Bolesnici s oblikom I AIT-a najčešće imaju već postojeću bolest štitnjače, obično difuznu ili nodoznu gušu ili latentnu

Basedowljevu (Gravesovu) bolest. Značajke oblika I AIT-a jesu uredan ili povišen 24 – satni test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači,⁴¹ ali nizak u područjima s dostatnim unosom joda, normalna ili blago povišena serumska vrijednost IL-6⁴² i ultrazvučni kolor-doplerski uzorak pojačane prokrvljenosti žlijezde I – III.⁴³ Dvadeset i četirisatni test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači može biti veći od 8%, pa čak i do 64% kod nekih bolesnika, bez obzira na zasićenost jodom,⁴¹ ali je uvijek nizak u područjima s normalnim unosom joda poput SAD-a. Visoke vrijednosti testa govore u prilog poremećenoj prilagodbi štitnjače na povišenu koncentraciju joda u bolesnika s oblikom I AIT-a u područjima sa smanjenim unosom joda. IL-6 je važan biljeg destruktivnog procesa štitnjače, a obično je povišen nakon radiojodne terapije, citopunkcije⁴⁴ ili tijekom subakutnog tiroiditisa.⁴⁵ Povišena vrijednost IL-6 značajka je tipa II tirotoksikoze potaknute amiodaronom.⁴² Ultrazvučni kolor-doplerski uzorak I – III pokazuje pojačanu prokrvljenost žlijezde, a time upućuje na pojačanu funkciju. Štitnjače bolesnika s neliječenom autoimunom hipertireozom (Basedowljeva bolest) imaju isti uzorak kolor-doplerskog signala, kao i štitnjače s tipom I AIT-a.⁴³

Tirotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa II (AIT II)

Drugi oblik tirotoksikoze potaknute amiodaronom javlja se u bolesnika s prethodno urednom štitnjačom. Značajke tog poremećaja jesu izrazito nizak 24-satni test koncentracije radioaktivnog joda, obično manji od 2%,⁴¹ značajno povišena serumska vrijednost IL-6⁴² te karakterističan kolor-doplerski uzorak (uzorak 0) koji upućuje na odsutnost pojačane prokrvljenosti parenhima žlijezde.⁴³ Sve to upućuje na destruktivni proces parenhima štitnjače s razvojem upale, razaranjem folikula i oslobađanjem pohranjenih hormona u cirkulaciju. *In vitro* istraživanja citotoksičnog učinka amiodarona, njegovih metabolita i joda na stanice štitnjače^{4,22-24} podupiru pretpostavljeni patogenetski model destruktivnog procesa štitnjače. Tip II tirotoksikoze potaknute amiodaronom jest tiroiditis potaknut amiodaronom.^{2-5,42} Daljnja sličnost sa subakutnim tiroiditisom proizlazi iz zapažanja da većina bolesnika nakon tirotoksične faze prelazi u blagu hipotireozu.⁴⁶

Tip II tirotoksikoze potaknute amiodaronom javlja se češće u područjima s dostatnim unosom joda. U Japanu je zapažen samo destruktivni oblik AIT-a, dok AIT tipa I gotovo i ne postoji kao klinički entitet.⁴⁷

U našem retrospektivnom istraživanju³⁵ AIT je utvrđen u 40/665 (6%) bolesnika na terapiji amiodaronom. AIT II bio je češći s ukupno 21/40 bolesnika, dok je AIT I zabilježen u 8/40 bolesnika. Pojedini bolesnici (5/40) svrstani su u skupinu miješanog poremećaja temeljem nalaza graničnoga 24-satnog testa nakupljanja joda-131 (¹³¹I) u štitnjači. Medijan 24-satnog nakupljanja ¹³¹I u štitnjači iznosio je 50,1% kod AIT-a I, 11,9% kod miješanog poremećaja, a samo 4,7% kod AIT-a II. Podaci obrade tirotoksikoze nedostajali su u 6 bolesnika s AIT-om.

Klinička slika tirotoksikoze potaknute amiodaronom

Klinički simptomi koji upućuju na AIT najčešće su pogoršanje postojeće bolesti srca s recidivom tahikardije ili fibrilacije atrijske ili pojavom anginoznih boli. Ponovna pojava tahikardije ili fibrilacije atrijske u bolesnika na terapiji amiodaronom zahtijeva kontrolnu obradu štitnjače.

Bolesnici na terapiji amiodaronom obično nemaju klinički izražene klasične simptome tirotoksikoze. Antiadre-

nergički učinak amiodarona, kočenje pretvorbe T4 u T3, kočenje ulaska hormona štitnjače u periferna tkiva te inhibicija djelovanja hormona štitnjače u perifernim tkivima uzrokuju slabu izraženost kliničkih simptoma bolesti. Bolesnici mogu imati difuznu ili nodoznu gušu. Oftalmopatija se obično ne javlja, osim kod razvoja AIT-a I u bolesnika s Basedowljevom (Gravesovom) bolešću.⁴

Liječenje tirotoksikoze potaknute amiodaronom

U oba slučaja tirotoksikoze potaknute amiodaronom nužno je, ako je moguće, prekinuti daljnje liječenje amiodaronom.

Osnova liječenja tipa I tirotoksikoze potaknute amiodaronom jest davanje visokih doza tirostatika: tiamazola (40 – 60 mg) ili propiltiouracila (600 – 800 mg). Totalna tiroidektomija ili terapija ¹³¹I nakon postizanja eutireoze metode su definitivnog liječenja hipertireoze⁴⁸ u bolesnika s AIT-om I.^{2,4} Terapija ¹³¹I može se primijeniti ako je nakupljanje ¹³¹I u štitnjači veće od 10%.² U našoj skupini bolesnika s AIT-om terapija ¹³¹I primijenjena je u 6/8 bolesnika s AIT-om I i 2/5 bolesnika s miješanim tipom poremećaja u kojih je test nakupljanja ¹³¹I u štitnjači iznosio iznad 10%. Hipotireoza ili eutireoza postignuta je u 7 od 8 bolesnika liječenih ¹³¹I.³⁵ Grupa endokrinologa iz Pise prva je liječila AIT tipa I istodobnim davanjem metimazola i kalij-perklorata, lijeka koji koči ulazak joda u štitnjaču.^{4,49,50} Međutim, problem upotrebe kalij-perklorata jest njegova toksičnost, osobito agranulocitoza i aplastična anemija te bubrežne nuspojave.

Tirotoksikoza potaknuta amiodaronom može se povući spontano u oko 20% bolesnika, osobito u onih s AIT-om poremećajem tipa II.²

Osnova liječenja tipa II tirotoksikoze potaknute amiodaronom (AIT II) jest primjena glukokortikoida. Preporučuje se liječenje prednizonom u trajanju od jednog do tri mjeseca, s početnom dnevnom dozom lijeka od 30 do 40 mg i postupnim sniženjem doze da bi se smanjio rizik od recidiva tirotoksikoze.^{2,4} Glukokortikoidi imaju protuupalni učinak i kože aktivnost 5'-dejodinaze. Kod miješanog oblika poremećaja liječenje se sastoji od istodobne primjene tirostatika i glukokortikoida.^{2,4}

Operacija štitnjače dolazi u obzir u bolesnika u kojih je medikamentno liječenje AIT-a neučinkovito. Rizik od operativnog liječenja velik je zbog postojeće bolesti srca, tirotoksikoze i/ili dobi bolesnika. Najčešće se izvodi totalna tiroidektomija.

Katkad treba procijeniti rizik od prekida davanja amiodarona u bolesnika u tirotoksikozi jer je jedini djelotvorni lijek za kontrolu malignih poremećaja srčanog ritma. Zbog dugotrajnog zadržavanja amiodarona i njegovih metabolita u tkivima, pa čak i mjesecima nakon prekida terapije, njegovo ukidanje ne dovodi odmah do smirivanja tirotoksikoze. Amiodaron ima zaštitni učinak na tkiva izložena tirotoksikozi, osobito zaštitni učinak na srce,² a njegovo ukidanje može pogoršati bolest srca.^{2,4} U literaturi je objavljeno nekoliko radova koji pokazuju uspješno liječenje tirotoksikoze uz nastavak liječenja amiodaronom.^{4,51}

Naše je stajalište da se u svih bolesnika, prije započinjanja liječenja amiodaronom, prethodno učini obrada štitnjače koja obuhvaća određivanje TSH, TPO-protutijela u serumu i ultrazvuk štitnjače kako bi se isključila bolest štitnjače koja znači rizik od pojave poremećaja uzrokovanog amiodaronom. Prema smjericama Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače, algoritam za racionalnu dijagnostiku hipertireoze potrebno je primijeniti u bolesnika na terapiji amiodaronom.⁵² Nakon uvođenja amiodarona potrebne su redovite kontrole, svakih

Tablica 3. Referentne vrijednosti hormona štitnjače i TSH u serumu u zdravih osoba i bolesnika u eutireozu na dugotrajnoj terapiji amiodaronom. Prema ref. 21.

Table 3. Reference ranges for thyroid hormone concentrations in euthyroid healthy persons and in clinically euthyroid patients on long term amiodarone treatment. Derived from ref. 21.

Pretraga / Test	Neliječene osobe / Untreated patients	Bolesnici u eutireozu na terapiji amiodaronom / Patients on chronic amiodarone treatment
FT4 (pmol/L)	11 – 20	12 – 24,7
T3 (nmol/L)	1,3 – 3,0	1,0 – 2,3
FT3 (pmol/L)	3 – 5,6	2,5 – 5,1
TSH (mj./L)	0,35 – 4,3	0,35 – 4,3

6 mjeseci određivanjem TSH u serumu. Ako se odrede T3 (FT3) i T4 (FT4), moramo uzeti u obzir da bolesnici na dugotrajnoj terapiji amiodaronom imaju drugačije referentne vrijednosti hormona štitnjače u serumu²¹ (tablica 3.).

Dronedaron

Dronedaron je noviji antiaritmik, sličan po strukturi amiodaronu (slika 1.), a odobrila ga je 2009. Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, kratica FDA) za liječenje fibrilacije atrijske. U Hrvatskoj je lijek registriran kao Multaq »Sanofi Aventis« tabl po 400 mg, a prosječna dnevna doza lijeka je 800 mg. Kao i amiodaron, dronedaron je derivat benzofurana, ali ne sadržava atome joda (slika 1.). Ima vrlo kratak poluživot (samo 30 sati) za razliku od amiodarona (40 dana). Elektrofiziološke osobine dronedarona slične su onima amiodarona no poremećaji funkcije štitnjače su rjeđi uz terapiju ovim antiaritmikom. Istraživanja ADONIS⁵³ i EURIDIS⁵³ pokazala su da dronedaron u dozi od 400 mg, primijenjen 2 puta na dan, sprječava ponovnu pojavu fibrilacije i undulacije atrijske, a u komplementarnom istraživanju ERATO,⁵⁴ primijenjen u jednakoj dozi, usporava srčani ritam za razliku od placeba u bolesnika s trajnom fibrilacijom atrijske. U dvostruko slijepom istraživanju ATHENA⁵⁵ kontroliranom placebom dronedaron je pokazao dugoročni učinak u sprječavanju hospitalizacije zbog srčanožilnih poremećaja ili smrti u bolesnika s fibrilacijom i/ili undulacijom atrijske. Poremećaji funkcije štitnjače u bolesnika na terapiji ovim antiaritmikom rijetki⁵⁶ su pa je on dobra alternativa u bolesnika s povećanim rizikom od razvoja poremećaja funkcije štitnjače uz antiaritmik amiodaron.²

LITERATURA

- Purdy RE, Boucek MM, Boucek RJ Jr. Cardiac Arrhythmias. U: Megley N, Marnhout R, ur. Handbook of Cardiac Drugs. 2. izd. Boston: Little, Brown and Company; 1995, str. 109–13.
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:34–41.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118:706–14.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240–54.
- Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001;5: 511–9.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63–73.
- Rao RH, McReedy VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:563–7.
- Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989;35:1882.
- Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GCA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983;106:843–7.
- Rumboldt Z. Ima li mjesta amiodaronu u liječenju Romano-Wardova sindroma? *Liječ Vjesn* 1984;106:68–70.
- Kusić Z, Jukić T. Fiziologija štitnjače izvan trudnoće. U: Djelmiš J i sur., ur. Bolesti štitnjače u trudnoći. Zagreb: Laserplus; 2004, str. 21–8.
- Jukić T, Kusić Z. Fiziologija štitnjače. U: Bukovec-Megla Z, Posavec Lj, ur. Bolesti štitnjače – racionalna dijagnostika. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih biokemičara, Medicinska naklada; 2010, str. 23–34.
- Sogol PP, Hershman JM, Rees AW, Dillman WH. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic 5' deiodinase. *Endocrinology* 1983;113:1464–9.
- Kannan R, Ookhtens M, Chopra IJ, Singh BN. Effects of chronic administration of amiodarone on kinetics of metabolism of iodothyronines. *Endocrinology* 1984;115:1710–6.
- Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. U: Braverman LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 9. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 246–63.
- Nademanee K, Singh BN, Hendrickson JA, Reed AW, Melmed S, Hershman J. Pharmacokinetics significance of serum reverse T3 levels during amiodarone treatment: a potential method chronic drug therapy. *Circulation* 1982;66:202–11.
- Amico JA, Richardson V, Alpert B, Klein I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med* 1984;144:487–90.
- Burger A, Dimichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin. *J Clin Invest* 1976;58:255–9.
- Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:257–64.
- Safran M, Fang S-L, Bambini G, Pinchera A, Martino E, Braverman LE. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. *Am J Med Sci* 1986; 29:136–41.
- Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998;79:121–7.
- Chiovato L, Martino E, Tonacchera M i sur. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994;134:2277–82.
- Beddows SA, Page SR, Taylor AH i sur. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol* 1989;38:4397–403.
- Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F i sur. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 2000;141:598–605.
- Pitsiavas Y, Smerdely P, Li M, Boyages SC. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:89–98.
- Wiersinga WM. Towards an animal model of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 1997;137:15–7.
- Safran M, Martino E, Aghini-Lombardi F i sur. Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies. *Br Med J* 1988;297:456–7.
- Weetman AP, Bhandal SK, Burrin JM, Robinson K, McKenna W. Amiodarone and thyroid autoimmunity in the United Kingdom. *Br Med J* 1988;297:33–6.
- Foresti V, Pepe R, Parisio E, Scolari N, Zubani R, Bianco M. Antithyroid antibodies during amiodarone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:203–6.
- Monteiro E, Galvao-Teles A, Santos ML i sur. Antithyroid antibodies as an early marker for thyroid disease induced by amiodarone. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;292:227–8.
- Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F i sur. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28–34.
- Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507–11.
- Kusić Z, Jukić T. History of endemic goiter in Croatia – from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. *Coll Antropol* 2005;29:9–16.
- Kusić Z, Novosel SA, Dabelić N i sur. Croatia has reached iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest* 2003;26:738–42.
- Jukić T, Labar Z, Lukinac Lj, Krilić D, Franceschi M, Kusić Z. Amiodarone induced thyroid dysfunction. *Nuclearmedizin* 2011;50:49.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S i sur. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:227–37.
- Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 1998;50: 89–105.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987;26:158–71.
- Martino E, Macchia E, Aghini-Lombardi F i sur. Is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis (AIT)? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:627–33.

40. *Fragu P, Schlumberger M, Davy JM, Slama M, Berdeaux A.* Effects of amiodarone therapy on thyroid iodine content as measured by X-ray fluorescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:762–9.
41. *Martino E, Aghini-Lombardi F, Lippi F i sur.* Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 1985;26:1402–7.
42. *Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E.* Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:423–7.
43. *Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S i sur.* Color flow doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997;7:541–5.
44. *Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Martino EM.* Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1424–7.
45. *Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Martino E.* Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *J Endocrinol Invest* 1993;16:213–8.
46. *Roti E, Minelli R, Gardini E i sur.* Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1273–7.
47. *Sato K, Miyakawa M, Eto M i sur.* Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocr J* 1999;46:443–51.
48. *Jukić T, Staničić J, Petric V, Kusić Z.* Radioaktivni jod-131 ili kirurški zahvat u liječenju Gravesove hipertireoze. *Liječ Vjesn* 2010;132:355–60.
49. *Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S i sur.* Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986;9:201–7.
50. *Reichert LJM, de Rooy HAM.* Treatment of amiodarone induced hyperthyroidism with potassium perchlorate and methimazole during amiodarone treatment. *Br Med J* 1989;298:1547–8.
51. *Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM.* Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of anti-thyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J* 1994;72:266–8.
52. *Kusić Z, Jukić T, Franceschi M i sur.* Smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. *Liječ Vjesn* 2009;131:328–38.
53. *Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ i sur.* Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–99.
54. *Davy JM, Herold M, Hoglund C i sur.* Dronedaron for the Control of Ventricular Rate in Permanent Atrial Fibrillation: The Efficacy and Safety of Dronedaron for the Control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation (ERATO) Study *Am Heart J* 2008;156(3):527.e1–527.e9.
55. *Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C.* Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedaron 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:69–73.
56. *Duray GZ, Torp-Petersen C, Connolly SJ, Hohnloser SH.* Effects of Dronedaron on Clinical Outcomes in Patients with Lone Atrial Fibrillation: Pooled Post Hoc Analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS Studies. *J Cardiovasc Physiol* doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.02006.x

SITNOPOLJE I ANALIZA GENSKOG IZRAŽAJA

MICROARRAY AND GENE EXPRESSION ANALYSIS

LOVRO LAMOT, MANDICA VIDOVIĆ, MARIJA PERICA,
LANA TAMBIĆ BUKOVAC, MIROSLAV HARJAČEK*

Deskriptori: DNA čip; Analiza genskog izražaja; Genom; Regulacija genskog izražaja; Genomska hibridizacija; Genske mreže

Sažetak. Analiza genskog izražaja s pomoću sitnopolja visokopropusna je metoda u kojoj je mnoštvo molekula DNA različite duljine pričvršćeno za čvrstu podlogu u točno određenim točkama i s pomoću njih se otkriva prisutnost odgovarajućih označenih molekula RNA koje se izoliraju iz ispitivanih bioloških uzoraka. Temeljni princip na kojem počiva sitnopolje jest sparivanje komplementarnih nukleotida (A-T i C-G), što dovodi do stvaranja nukleinskih kiselina s dvostrukom uzvojnicom. Razlike u genskom izražaju između dvije skupine uzoraka otkrivaju se i kvantificiraju usporedbom vrijednosti intenziteta signala točaka na skupinama pločica na kojima se ispitivani uzorci hibridiziraju. Za sistematsku analizu rezultata dobivenih mjerenjem genskog izražaja na sitnopolju rabi se analiza grupa i analiza obilježja te analiza mreža i putova. Usporedbom izražaja svih gena u različitim stanicama iste jedinice ili u istim stanicama različitih jedinki može se dobiti uvid u mehanizme odgovorne za razvoj nekog stanja ili bolesti.

Descriptors: Oligonucleotide array sequence analysis – methods, instrumentation; Gene expression profiling; Genome; Gene expression regulation; Nucleic acid hybridization; Gene regulatory networks

Summary. Microarray gene expression analysis is high-throughput method in which many different sized DNA molecules are attached to solid surface in designated spots. These molecules are used for the discovery of specific RNA molecules isolated from various biological samples of interest. Core principle of this method is hybridization of complementary nucleotides (A-T and G-C), which leads to creation of double stranded nucleic acids. Gene expression differences in two groups of samples are discovered and quantified by comparison of signal intensity values in microarray spots. Systemic analysis of data gathered in microarray gene expression measurement is performed by various bioinformatic methods such

* **Odjel za reumatologiju, Dječja bolnica Srebrnjak** (dr. sc. Lovro Lamot, dr. med.; Mandica Vidović, dr. med.; Marija Perica, dr. med.; prim. mr. sc. Lana Tambić Bukovac, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Miroslav Harjaček, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. L. Lamot, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Odjel za reumatologiju, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, e-mail: lovro.lamot@gmail.com

Primljeno 7. lipnja 2014., prihvaćeno 20. travnja 2015.