

TERAPIJA AMIODARONOM I MARKERI TIROIDNOG AUTOIMUNITETA

Aleksić P. Željka¹, Aleksić Aleksandar¹, Mitov M. Vladimir¹, Jović J. Miljan²

¹Služba za nuklearnu medicinu, Internistička služba

²Služba hitne medicinske pomoći, Zdravstveni centar Zaječar

AMIODARON THERAPY AND MARKERS OF THYROID AUTOIMMUNITY

Aleksic P. Zeljka¹, Aleksic Z. Aleksandar¹, Mitov M. Vladimir¹, Jovic J. Miljan²

¹Nuclear Medicine Service, Internal Medicine Service

²Emergency Department, Health Center Zajecar

SAŽETAK

Autoimunske bolesti štitaste žlezde (AITB), Graves-ova bolest, Hashimoto tiroiditis, primarni hipotiroidizam sa atrofičnim tiroiditisom, postpartalni tiroiditis i "silent" tiroiditis, karakterišu se prisustvom tiroidnih autoantitela (TAT) u serumu obolelih. Tiroidna antitela nisu retka ni u opštoj populaciji svih životnih doba i skoro pet puta se češće nalaze kod žena nego kod muškaraca. Cilj našeg istraživanja je bio da se utvrdi prevalenca tiroidnih autoantitela kod pacijenata na hroničnoj terapiji amiodaronom, antiaritmikom bogatim jodom sa potencijalnim citotoksičnim efektom. Studijom preseka ispitano je 96 uzastopnih pacijenata tokom 2 godine praćenja, 55 muškaraca i 41 žena koji su upućeni na skrining tiroidne disfunkcije zbog terapije amiodaronom. Prevalenca antitiroidnih antitela kod pacijenata na terapiji amiodaronom, bez obzira na prisustvo ili odsustvo tiroidne disfunkcije, slična je kao u opštoj populaciji. Nađena je statistički značajno veća učestalost povišenog nivoa TPOAb kod pacijentkinja na terapiji amiodaronom. Takođe, nađena je statistički značajno veća učestalost povišenog nivoa TPOAb kod pacijenata na terapiji amiodaronom dužoj od 24 meseca.

Cljučne reči: tiroidni autoimunitet, amiodaron

UVOD

Autoimunske bolesti štitaste žlezde (AITB), Graves-ova bolest, Hashimoto tiroiditis, primarni hipotiroidizam sa atrofičnim tiroiditisom, postpartalni tiroiditis i *silent* tiroiditis, karakterišu se prisustvom tiroidnih autoantitela (TAT) u serumu obolelih. To su poliklonska antitela različitih potklasa IgG na osnovne tiroidne antigene, tiroidnu peroksidazu - takozvani „mikrozomski antigen“, tiroglobulin (Tg) i na receptor za TSH. Antitela na tiroidnu peroksidazu (TPOAb) i antitela na tiroglobulin (TgAb) ne uzrokuju sama po sebi ispoljavanje bolesti, već predstavljaju marker autoimuskog tiroidnog oštećenja, dok antitela na TSH receptor (TRAb), uglavnom imaju agonistički efekat na ovaj receptor i deluju stimulatивно izazivajući hipertiroidizam kod Graves-ove bolesti (1, 2).

Sama štitasta žlezda je mesto sekrecije TAT u autoimusknoj bolesti štitaste žlezde. Antitela sekretuju

ABSTRACT

Autoimmune diseases of the thyroid gland (ADTG), Graves disease, Hashimoto's thyroiditis, primary hypothyroidism with atrophied thyroiditis, postpartum thyroiditis and silent thyroiditis are characterized by the presence of thyroid autoantibodies (TAB) in the serum of patients. The thyroid antibodies are not rare even in general population of all ages and their presence in women is 5 times greater than in men. The aim of our research was to define the prevalence of the thyroid autoantibodies in patients on chronic therapy by amiodaron, an antiarrhythmic, rich in iodine, with a potential cytotoxic effect. Using a section study during the period of two years, 96 consecutive patients were checked up and monitored: 55 men and 41 women who were sent to screen the thyroid dysfunction because of the amiodaron therapy. The prevalence of the antithyroid antibodies in patients on the amiodaron therapy, no matter whether the thyroid dysfunction is present or not, is similar to one in general population. It was found that a statistically significant greater frequency of increased level of TPOAb was present in female patients on the amiodaron therapy. It was also found that there was a statistically greater frequency of increased level of TPOAb in patients on the amiodaron therapy which was longer than 24 months.

Key words: Thyroid autoimmunity, amiodaron

B limfociti koji infiltriraju žlezdu u AITB, mada postoje i ektratiroidna mesta produkcije ovih antitela (2).

Nivo TPOAb i TgAb u korelaciji je sa limfocitnom infiltracijom štitaste žlezde i stepenom tiroidnog oštećenja. Prisustvo TAT češće je kod pacijenata sa neautoimuskim oboljenjima štitaste žlezde, kao što su sporadična struma, polinodозна i uninodозна struma i karcinom štitaste žlezde, nego u opštoj populaciji, i to zbog udruženog tiroiditisa utvrđenog histološkim pregledom. Prolazno, u niskom titru, TAT mogu biti prisutna i tokom subakutnog tiroiditisa. Takođe je primećena veća prevalenca TAT u drugim autoimuskim oboljenjima, kao što je insulin zavisni *diabetes mellitus* (IDDM).

Tiroidna antitela nisu retka ni u opštoj populaciji svih životnih doba i skoro pet puta češće nalaze se kod žena nego kod muškaraca. Prisustvo TAT u populaciji rođaka obolelih od AITB predstavlja značajan rizik za oboljevanje od ovih bolesti (1).

	TRAb (%)	TgAb (%)	TPOAb (%)
Opšta populacija	0	5-20	8-27
Graves-ova bolest	80-95	50-70	50-80
Autoimuni tiroidit	10-20	80-90	90-100
Rodjaci pacijenata sa AITB	0	40-50	40-50
Pacijenti sa IDDM	0	40	40
Trudnice	0	14	14

Tabela 1. Prevalenca TAT. TAT - tiroidna antitela, TRAb - TSH receptorska antitela, TgAb-tiroglobulinska antitela, TPOAb-antitela na tiroidnu peroksidazu, IDDM - insulin zavisni diabetes melitus

U tabeli 1. prikazana je prevalenca detektabilnih TAT u opštoj populaciji i kod različitih poremećaja i stanja (1).

Uloga amiodarona (AMD), antiaritmika bogatog jodom, u pojavi autoimunskih bolesti štitaste žlezde je kontroverzna, prvenstveno zbog retrospektivne prirode mnogih objavljenih studija. Sam AMD, ili jod oslobođen tokom njegovog metabolizma, ne dovode do razvoja tiroidnog autoimuniteta *de novo* prema mnogim izveštajima (3,4,5), mada bi i AMD i jod mogli doprineti progresiji tiroidne autoimunske bolesti kao posledica povećanog oslobađanja antigena uzrokovanog direktnim citotoksičnim dejstvom samog leka ili oslobođenog joda (6,7,8).

CILJ

Cilj našeg istraživanja bio je da se utvrdi prevalenca tiroidnih autoantitela kod pacijenata na hroničnoj terapiji amiodaronom, antiaritmikom bogatim jodom sa potencijalnim citotoksičnim efektom.

PACIJENTI I METODE

Studijom preseka ispitano je 96 uzastopnih pacijenata tokom 2 godine praćenja, (2004. i 2005.), 55 muškaraca i 41 žena koji su upućeni na ispitivanje tiroidne funkcije zbog terapije amiodaronom. Prosečna starost pacijenata je bila 62,2 godine (u opsegu od 26-82 godine). Prosečno trajanje terapije amiodaronom je bilo 31,88 meseci (opseg od 15 dana do 180 meseci), tabela 2.

Klinički pregled pacijenata obuhvatao je anamnezu, fizikalni pregled (merenje pulsa, utvrđivanje kvaliteta kože, prisustva ili odsustva tremora ruku, inspekciju i palpaciju štitaste žlezde i merenje telesne mase) i laboratorijsku dijagnostiku: određivanje serumskog nivoa TSH ultrasenzitivnom metodom, određivanje nivoa slobodnih frakcija tiroidnih hormona, određivanje serumskog nivoa antitiroidnih antitela (TGAb i TPOAb) i određivanje nivoa TSH receptorskih antitela (TRAb).

PACIJENTI	muškarci	žene	ukupno
	55	41	96
STAROST (g)	muškarci	žene	svi
Prosek	62,96	61,17	62,2
Min	26	34	26
Max	82	81	82
SD	10,6	9,9	10,33
TRAJANJE Th sa AMD (m)	muškarci	žene	svi
Prosek	28,82	35,99	31,88
Min	3	0,5	0,5
Max	168	180	180
SD	32,67	42,62	37,2
Mediana	24	24	24

g- godine, m- meseci, SD standardna devijacija.

Tabela 2. Opšte karakteristike ispitivanih pacijenata

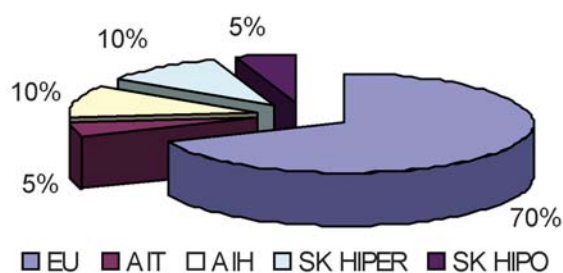
Serumi pacijenata za određivanje nivoa tiroidnih hormona i TSH, kao i nivoa TgAb, TPOAb i TRAb čuvani su zamrznuti (ispod -20°C) do analize. Nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona određivan je metodom LIA (LIA FT4 Brahms Diagnostica GMBH) i DELFIA (DELFI A FT3 Parkin Elmer). Opseg normalnih vrednosti slobodnih frakcija tiroidnih hormona je 10-25 pmol/L za FT4 i 4,6-7,8 pmol/L za FT3. TSH je meren ultrasenzitivnom ILMA metodom (ILMA ultrasensitive TSH Brahms Diagnostica GMBH) sa referentnim opsegom od 0,3-4 mU/L. TgAb i TPOAb merena su LIA metodom (anti-Tg n LIA i anti-TPO n Brahms Diagnostica GMBH), sa normalnim opsegom manje od 60 IU/ml, a TRAb su merena luminoreceptorskom metodom (LRA TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 1 IU/L.

Starost pacijenata i dužina trajanja terapije amiodaronom izraženi su kao srednja vrednost \pm SD ili medijana - Me (za vrednosti čiji je koeficijent varijacije veći od 30%). Razlika između medijana je analizirana korišćenjem medijana testa. χ^2 test nezavisnosti korišćen je za analiziranje značajnosti razlike u učestalosti pojava od interesa između pojedinih grupa ispitanika.

REZULTATI

Među 96 ispitanih pacijenata, bilo je 66 eutiroidnih pacijenata, petoro je bilo sa amiodaronom indukovanom toksikozom (AIT), 10 sa amiodaronom indukovanom hipotireozom (AIH) i petnaestoro sa subkliničkim formama tiroidne disfunkcije - 10 sa subkliničkom hipotireozom i 5 sa subkliničkom tirotoksikozom.

Koncentracija TgAb određivana je kod 65 pacijenata. Kod šestoro njih (9%), 4 žene i 2 muškarca, bila je povišena. Od šestoro pacijenata sa povišenim TGAb, 4 su bila eutiroidna, a 2 žene su bile sa AIH



Dijagram 1. Struktura ispitanika prema tiroidnom statusu. EU- eutiroidni status, AIT - amiodaronom indukovana tirotoksikoza, AIH - amiodaronom indukovana hipotireoza, SK HIPER - subklinička hipertireoza, SK HIPO - subklinička hipotireoza.

(33%). Od 59 pacijenata sa normalnim nivoom TGA b, 18 (31%) je imalo neku od tiroidnih disfunkcija.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti povišenog nivoa TgAb kod pacijenata na terapiji amiodaronom u odnosu na tiroidni status - $\chi^2 = 0,1 < \chi^2 (1 \text{ i } 0,01) = 6,635$

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti povišenog nivoa TgAb kod pacijenata na terapiji amiodaronom u odnosu na pol - $\chi^2 = 1,34 < \chi^2 (1 \text{ i } 0,01) = 6,635$

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti povišenog nivoa TgAb kod pacijenata na terapiji amiodaronom u odnosu na trajanje terapije - $\chi^2 = 1,51 < \chi^2 (1 \text{ i } 0,01) = 6,635$

Koncentracija TPOAb određena je kod 48 pacijenata. Kod sedmero (15%), 6 žena i jednog muškarca, bila je povišena. Od sedmero pacijenata sa povišenim nivoom TPOAb, četvero njih (57%) je imalo neku od tiroidnih disfunkcija i sve su bile žene. Od 41 pacijenta sa normalnim nivoom TPOAb, njih 30 bilo je eutiroidno, a preostalih 11 (27%) je imalo tiroidnu disfunkciju - četvero AIH, jedan AIT i po troje subkliničku hipertireozu i subkliničku hipotireozu.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti povišenog nivoa TPOAb kod pacijenata na terapiji amiodaronom u odnosu na tiroidni status - $\chi^2 = 1,97 < \chi^2 (1 \text{ i } 0,01) = 6,635$

Nađena je statistički značajno veća učestalost povišenog nivoa TPOAb kod pacijentkinja na terapiji amiodaronom - $\chi^2 = 7,3 > \chi^2 (1 \text{ i } 0,01) = 6,635$

Nađena je statistički značajno veća učestalost povišenog nivoa TPOAb kod pacijenata na terapiji amiodaronom dužoj od 24 meseca - $\chi^2 = 4,51 > \chi^2 (1 \text{ i } 0,05) = 3,841$

Koncentracija TRAb određena je kod 78 pacijenata, 53 eutiroidna pacijenta i 25 sa tiroidnim disfunkcijama, od kojih je petoro muškaraca imalo AIT tip 2.

Kod svih pacijenata sem jednog, nivo TRAb je bio u granicama normale. Kod pomenutog eutiroidnog pacijenta, koji je bio šest meseci na terapiji sa AMD, TRAb je bila granično povišena (2.5 U/ml).

Od 25 pacijenata kojima je određivana koncentracija TgAb i TPOAb, jedna žena sa AIH imala je povećanu koncentraciju oba antitela, druga pacijentkinja sa AIH imala je povećanu koncentraciju samo TPOAb, a kod dva eutiroidna pacijenta, muškarca i žene, koncentracija samo TgAb bila je povišena.

DISKUSIJA

Primećeno je da je korekcija nedostatka joda u područjima sa niskim sadržajem joda u hrani udružena sa porastom incidence autoimunskih tiroidnih bolesti. Ovo može odražavati povećanu imunogenost Tg koji je više jodiran, te sledstveno tome veće stvaranje autoantitela. Primena joda kod zdravih osoba u područjima koja nisu siromašna jodom retko izaziva izraženu tiroidnu disfunkciju (TD) (9).

Prema izveštaju Martino i sar., kod svih pacijenata koji su imali povišene bazalne vrednosti antimikrozomskih antitela (TPOAb) i koji su razvili hipotiroidizam tokom lečenja sa AMD, prisutan je znatan porast nivoa ovih antitela, a kod jednog pacijenta kod kojeg pre terapije nisu bila detektabilna antitiroglobulinska antitela (TgAb), nakon 6 meseci terapije sa AMD bila su povišena (8).

Prema istom izveštaju, pacijenti kod kojih nije bilo dokaza o postojanju autoimunske tiroidne bolesti pre početka lečenja sa AMD, nisu ni razvili cirkulišuća tiroidna autoantitela tokom hroničnog lečenja: niko od njih nije postao hipotiroidan, dok je dvoje sa uninodoznom i polinodoznom strumom razvilo hipertiroidizam. Najveći broj pacijenata sa prethodnom tiroidnom autoimunskom bolešću dokazanom visokim titrom tiroidnih autoantitela i hipoehogenom ŠŽ na ultrazvučnom nalazu, razvilo je perzistentni hipotiroidizam tokom hronične terapije sa AMD. Kod njih je takođe došlo do porasta titra tiroidnih autoantitela ili kao posledica dejstva samog AMD, ili joda oslobođenog njegovim metabolizmom. (8,10) Primećeno je da povećani unos joda može biti udružen sa hroničnim tiroiditom.

Primena AMD može promeniti prirodni tok autoimuskog tiroidnog poremećaja u smislu brže progresije ka hipotiroidizmu.

Neki istraživači nalaze da AMD menja količinu odgovarajuće cirkulišuće grupe T ćelija (11,12).

Objavljeno je da prethodno eutiroidan pacijent, koji postaje hipertiroidan tokom terapije sa AMD, pokazuje poseban površinski glikoproteinski antigen na T limfocitima, Ia antigen. On se gubi 3 nedelje nakon prekida AMD. Ovaj isti Ia antigen bio je eksprimiran u neobično visokom procentu T ćelija kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću. Ovo sugerira da imunski proces može ipak biti uključen u indukciju hipertiroidizma kod nekih pacijenata na hroničnoj terapiji sa AMD (10,13).

Visoka učestalost tiroidnih autoantitela i promena u regulatornoj podgrupi T limfocita kod eutiroidnih pacijenata koji uzimaju AMD, mogla bi biti posledica viška joda koji može modulirati razvoj tiroidne autoimunosti. Jod stimuliše sintezu IgG od strane limfocita periferne krvi *in vitro* (14).

U jednoj studiji je pokazano da je nakon 30 dana terapije sa AMD, 55% pacijenata razvilo McAb, dok niko u grupi koja je primala *placebo* nije razvio ova antitela. Nakon prekida uzimanja AMD, ova antitela su se gubila (15).

Sato i sar. kod jednog pacijenta sa AIT tipa destruktivnog tiroidita nalaze tranzitorno povišena TSH receptorska antitela (TRAb) ili imunoglobuline koji inhibišu vezivanje TSH za receptor (TBII), ali koja nisu posedovala stimulišuću aktivnost *in vitro*. Slično je objavljeno za subakutni i *painless* tiroiditis (16).

U studiji Menconia i sar. nema statistički značajne razlike u nivou antitiroidnih autoantitela u grupama pacijenata na kratkotrajnoj i hroničnoj terapiji sa AMD i kontrolnoj grupi (17).

Većina studija ukazuje na to da nije verovatna pojava antitiroidnih antitela kod pacijenata na terapiji sa AMD kod kojih pre lečenja ta antitela nisu bila prisutna. (18-22) Nalazi da lečenje sa AMD može biti udruženo sa porastom određenih subsetova limfocita ukazuju na to da, kod podložnih osoba, AMD može precipitirati ili pogoršati predhodno postojeću organ specifičnu autoimunost. (13) Ovo je posebno važno kod AIH, kod koga većina pacijenata ima cirkulišuća autoantitela pre lečenja sa AMD (23-28).

Kod naših ispitanika na terapiji sa AMD prevalenca TgAb, TPOAb i TRAb je slična kao u opštoj populaciji prema literaturnim podacima, 9% i 15% redom.

Kod trećine pacijenata sa amiodaronom izazvanom TD detektovali smo povišen titar TgAb, dok je polovina pacijenata sa amiodaronom izazvanom TD imala povišeni titar TPOAb.

Kod naših ispitanika sa AIH povišen titar TGAb ima oko 30% (2 od 6), a nešto manje od 50% (3 od 7) pacijenata sa AIH ima povišen titar TPOAb.

Žene na terapiji sa AMD imaju veću učestalost povišenih koncentracija TPOAb, što je u skladu sa činjenicom veće učestalosti autoimunskih tiroidnih poremećaja kod žena.

Takođe je primećeno da je terapija sa AMD duža od 24 meseca udružena sa nešto većom učestalošću povišenih koncentracija TPOAb.

ZAKLJUČAK

Prevalenca antitiroidnih antitela kod pacijenata na terapiji amiodaronom, bez obzira na prisustvo ili odsustvo tiroidne disfunkcije, slična je kao u opštoj populaciji.

Nešto je češće prisustvo povišenog titra TPOAb kod žena na hroničnoj terapiji sa AMD, te kod pacijenata na terapiji dužoj od 24 meseca.

LITERATURA

1. Laresen PR, Davies TF, Schlumberger M, Hay ID Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In Williams Textbook of Endocrinology. Larsen P.R. Ed. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 2002; 360-1.
2. Davies TF et Larsen PR. Thyrotoxicosis. In Williams Textbook of Endocrinology. Larsen P.R. Ed. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 2002; 375.
3. Martino E, Macchia E, Aghini-Lombardi F et al. Is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis (AIIT)? Clin Endocrinol 1986;24:627-33.
4. Foresti V, Pepe R, Parisio E et al. Antithyroid antibodies during amiodarone treatment. Acta Endocrinol Copenh 1989; 121:203-6.
5. Bastos Machado H, Pereira da Silva ME and Pinho B. Long-term amiodarone therapy and antithyroid antibodies. Am J Card 1992; 69:971-2.
6. Unger J, Lambert M, Jonckheer MH et al. Amiodarone and thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects. J Intern Med 1993; 233:435-43.
7. Beck-Peccoz P, Volpi A, Maggioni AP et al. Evidence for an inhibition of thyroid hormone effects during chronic treatment with amiodarone. Horm Metabol Res, 1986; 18:411-4.
8. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. Arch Intern Med 1994; 154:2722-6.

9. Aleksić Ž. Nastanak idnih disfunkcija izazvanih jodidima iz antiaritmičkih preparata. Magistarska teza, Medicinski fakultet, Beograd, 2002.
10. Nademanee K, Piwonka R, Singh B. et al. Amiodarone and thyroid. *Prog Cardiovas Disease* 1989; 31(6):427-37.
11. Figge H, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:588-95.
12. Albert SG, Alwes LE and Rose EP. Risk factors for development of amiodarone induced thyroid dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:717.
13. Rabinowe LS, Larsen RP, Antman ME et al. Amiodarone therapy and autoimmune thyroid disease. Increase in a new monoclonal antibody-defined T cell subset. *Am J Med* 1986; 81:53-7.
14. Kennedy RL, Griffiths H, Ggray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989; 35(9):1882-7.
15. Monteiro E, Galvao-Tales A, Santos ML ET AL. Antithyroid antibodies as an early marker for thyroid disease induced by amiodarone. *Br Med J* 1986; 292:227-8.
16. Sato K, Yamayaki K, Kanaji Y et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis associated with thyrotropin receptor antibody. *Thyroid* 1998; 8(12):1123-6.
17. Menconi F, Bianchini G, Bagnoni G et al. Amiodarone and antithyroid antibodies. *Recenti Prog Med* 1994; 85(5):269-72.
18. Safran M, Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Balzano S, Pinchera A, Braverman LE, Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies. *Br Med J* 1988; 297:456-7.
19. 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.
20. Loviselli A, Bartalena L, Balzano S, Aghini-Lombardi F, Sica V, Pilosu R, Petrini L, Giannessi G, Buratti L, Martino E Absence of serum thyroid hormone autoantibodies in patients chronically treated with amiodarone. *J Endocrinol Invest* 1988; 11:323-5.
21. Foresti V, Pepe R, Parisio E, Scolari N, Zubani R, Bianco M Antithyroid antibodies during amiodarone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121:203-6.
22. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91:507-11.
23. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. and Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22 (2): 240-54.
24. Demers LM. Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:45-56.
25. Papanastasiou L, Vatalas I-A, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid Autoimmunity in the Current Iodine Environment. *Thyroid*. 2007; 17(8): 729-39.
26. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES. Effects of 12 Months Treatment with l-Selenomethionine on Serum Anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2007; 17(7): 609-12.
27. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The Various Effects of Amiodarone on Thyroid Function. *Thyroid*. 2001; 11(5): 511-9.
28. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):240-54.