

İlaça Bağlı Tiroid Bozuklukları

Müge Kökümer¹, Ahmet Özer Şehirli²

¹Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul - Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ahmet Özer Şehirli
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: ozersehirli@hotmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Nisan 2015 / April 15, 2015

ÖZET

İlaça bağlı tiroid bozuklukları

İlaçlar hastalıkları tedavi ederken bazı durumlarda çeşitli yan etkiler gösterirler ve bu yan etkiler yeni hastalıkların gelişmesine sebep olabilir. Bu ilaca bağlı hastalıklardan biri de ilaç kaynaklı tiroid bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalarla ilaca bağlı tiroid bozukluklarına neden olan pek çok ilaç belirlenmiştir. Özellikle amiodaron, lityum ve interferon gibi ilaçlarla çeşitli yan etkiler görülmektedir. Bu ilaçlarla görülen yan etkiler önemsiz olduğu gibi kayda değer sonuçlara yol açabilen seviyelerde olabilir. İlaçlar tiroid hormonu sentezi, salgılanması, fonksiyonu ve düzenlenmesini etkilemek gibi çeşitli mekanizmalarla bu yan etkilere sebep olmaktadır. Yan etkiler görüldüğünde ilacın dozu azaltılabilir, kullanımına son verilebilir veya başka bir ilaç tedaviye eklenebilir. Özellikle risk altındaki hastalar ilaç kaynaklı tiroid bozukluklarının belirti ve semptomları konusunda eğitilmelidirler ve bu belirti ve semptomlarla karşılaşmaları durumunda kendilerine hastaneye başvurmaları gerektiği söylenmelidir.

Anahtar sözcükler: İlaç, hipertiroidizm, hipotiroidizm

ABSTRACT

Drug-induced thyroid disorders

Drugs cure the diseases, but sometimes adverse effects occur and these adverse effects may cause new diseases. Drug-induced diseases include drug-induced thyroid disorders. The studies show that there are few agents implicated in drug-induced thyroid disorders, especially amiodarone, lithium and interferons, and that these agents can lead to significant consequences or these effects may not be important. Drugs induce adverse effects via various mechanisms. They may affect thyroid hormone synthesis, release, function or regulation. When adverse effects occur, minimizing or discontinuation of the suspected drug or addition of a new drug may be required. Particularly in patients at risk should be educated on signs and symptoms of drug-induced thyroid disorders. If they experience these signs and symptoms they should be advised to admit to a hospital.

Key words: Drug, hyperthyroidism, hypothyroidism

GİRİŞ

Teknolojinin gelişmesiyle sağlık alanında yaşanan gelişmeler neticesinde hastalıkların önlenmesi, teşhis ve tedavisi konusunda ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu alanlarda kullanılan ilaçların iyileştirici etkisinin yanı sıra zararlı etkileri de olmuştur ve tedavi sürecindeki ilacın seçimi bu zararlı etkiler göz önünde bulundurularak yapılmaktadır.

Lazarou ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre ABD’de advers ilaç reaksiyonları nedeniyle yılda 100,000 ölüm görülmüş, 1,5-2 milyon kişi hastaneye başvurmuştur (1). Bu olumsuz rakamlar çerçevesinde bireyler tedavileri esnasında ve ilaç kullanım süresince takip edilmelidir.

İlaç kaynaklı gelişen hastalıklardan biri de tiroid bozukluklarıdır. Çeşitli önlemlerle bunun önüne geçilebilir veya hastalığın gelişmesi durumunda oluşturulacak stratejilerle iyileşme sağlanabilir.

Tiroid Hormon Sentezi ve Taşınımı

Tiroid hormonları metabolizma hızını düzenleyen, vücudun tüm sistemlerinin gelişimini ve fonksiyonlarını etkileyen hormonlardır. Bu sebeple tiroid bezinin neredeyse bütün organ sistemlerini etkilediği söylenebilir. Tiroid hormon sentezi, tiroid bezi tarafından alındığında atomik iyoda indirgenen iyodür iyonlarına bağlıdır. Organifikasyon denilen süreç ile moleküler iyot, tiroglobulin ile kompleks halindeki tirozinin fenil halkası üzerinde 3 ve/veya 5 numaralı konumlara bağlanarak iyodotirozin oluşturur (monoiyodotirozil-MIT ve diiyodotirozil-DIT). Ardından eşleşme denilen mekanizma ile iyotlanmış tirozinler birleştirilir. İki DIT’in eşleşmesi ile T4 (tiroksin) ve MIT ve DIT’in eşleşmesi ile T3 (triiodotironin) oluşur. Daha sonra lizozomlar tarafından MIT, DIT, T4 ve T3 serbestleştirilir. T4 ve T3 difüzyonla dolaşıma geçer ve tiroid bağlayıcı globulin ve

diğer plazma proteinlerine bağlanır. Kullanılan ilaçlar bu mekanizmaları veya bu mekanizmaları tetikleyen faktörlere etki ederek tiroid bozukluklarına neden olurlar.

İlaç Kaynaklı Tiroid Bozukluklarına Neden Olan İlaçlar

İlaç kaynaklı tiroid bozukluklarına neden olan ilaçlar Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir (2). TSH (tiroid uyarıcı hormon) baskılanması, T3/T4 hormon sentezinin etkilenmesi gibi doğrudan etkilerle tiroid bozukluklarına neden olan ilaçlar Tablo 1'de, halihazırda tiroid bozukluğu bulunan ve bunun için levotiroksin kullanan hastalarda, levotiroksinin metabolizmasını, emilimini etkilemek yoluyla dolaylı olarak tiroid bozukluklarına neden olanlar ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Wilber ve Utiger adlı araştırmacıların yaptığı çalışma normal kişilerde ve hipotiroidi hastalarında yüksek doz glukokortikoidlerin TSH'yı baskıladığını göstermiştir (3). Bu

nedenle kronik olarak yüksek doz glukokortikoid kullanan hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalı ve gerekli izlemler yapılmalıdır. Reksinoidler A vitamini türevi ilaçların bir alt sınıfıdır ve spesifik nükleer hormon reseptörü, retinoid X reseptörü (RXR) ile etkileşir. Beksaroten ve diğer ikinci kuşak reksinoidler akciğer, meme ve tiroid kanserlerinin tedavilerinde kullanılırlar (4,5). Yapılan çalışmalarda reksinoidlerin serum TSH düzeylerini düşürdüğü ve hipotiroidizm semptomlarına neden olduğu görülmüştür (6-8). Litium şizofreni tedavisinde kullanılmakta olan bir ilaç olup hipotiroidizm, hipertiroidizm ve guatr gibi sonuçlara neden olduğu görülmüştür. Bu üç değişik belirtinin görülmesinde cinsiyet farklılıkları, ilacın kullanım sürelerindeki değişikliğe bağlı olarak tiroid peroksidaz gibi oto-antikörlerin düzeyindeki değişiklikler önemli rol oynamaktadır (9). Hiperprolaktinemi gibi ciddi hastalıklarda kullanılan dopamin agonisti olan bromokriptin serum TSH seviyelerini baskılayabilmektedir. Tiroid hormonuna karşı selektif hipofiz direnci olan hastalarda bromokriptinin serum TSH seviyelerini azalttığı

Tablo 1: İlaç kaynaklı tiroid bozukluklarına neden olan ilaçlar

İlaçlar	Farmakolojik Etkileri	Tiroid Bozukluğuna Neden Oluş Şekli
Amiodaron	Antiarritmik etki	T3/T4 salınımını inhibe eder ve Jod-Basedow hipertiroidizmine neden olur
Aminoglutetimid	Steroid hormon sentezi inhibisyonu	T3/T4 salınımını inhibe eder
Dopamin agonistleri	Dopaminerjik etki	TSH baskılanmasına neden olurlar
Fenitoin	Antikonvülsan, antiarritmik etki	Tiroksin bağlayıcı globulinden ayırır
Furosemid	Diüretik etki	Tiroksin bağlayıcı globulinden ayırır
Glukokortikoidler	Antiinflamatuvar, immunosupresif etki	TSH baskılanmasına neden olurlar
Heparin	Antikoagülan etki	Tiroksin bağlayıcı globulinden ayırır
İnterferonlar	Antiviral, antikanser etki	Tiroidite neden olurlar
İnterlökin-2	Antikanser etki	Tiroidite neden olurlar
İyodür	Antiguatr etki	T3/T4 salınımını inhibe eder ve Jod-Basedow hipertiroidizmine neden olur
Karbamazepin okskarbazepin	Antikonvülsan etki	TSH baskılanmasına neden olurlar
Metformin	Antihiperlipidemik	TSH baskılanmasına neden olurlar
Metirapon	Steroid hormon sentezi inhibisyonu	TSH artışına neden olur
Metimazol	Antitiroid etki	T3/T4 sentezini inhibe eder
NSAIDs	Analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etki	Tiroksin bağlayıcı globulinden ayırır
Probenesid	Gut tedavisinde kullanılır	Tiroksin bağlayıcı globulinden ayırır
Propiltiourasil	Antitiroid etki	T3/T4 sentezini inhibe eder
Reksinoidler	Antikanser etki	TSH baskılanmasına neden olurlar
Sunitinib	Antikanser etki	Tiroidite neden olurlar
Somatostatin analogları	Büyüme hormonu inhibisyonu	TSH baskılanmasına neden olurlar

Tablo 2: Levotiroksin alan hastalarda tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar

Etki Mekanizması	İlaçlar
Levotiroksin absorpsiyonunu inhibe edenler	Demir Kalsiyum Alüminyum Hidroksit Kolestiramin Kolestipol Sukralfat Raloksifen
Hepatik metabolizmayı arttıranlar	Fenobarbital Fenitoin Karbamazepin Rifampin Reksinoidler
Tiroksin bağlayıcı globulin seviyelerini arttıranlar	Östrojen Raloksifen Metadon Mitotan Fluorourasil
Tiroksin bağlayıcı globulin seviyelerini azaltanlar	Androjenler Glukokortikoidler Nikotik asit
5' Deiyodinazı inhibe edenler	Propiltiourasil Metimazol Propranolol Glukokortikoidler Iyodür

görülmüştür (10). Sağlıklı kişilere uygulanan dopamin infüzyonu sonrasında TSH atım sıklığında değişme olmadan TSH atım genişliğinin azaldığı görülmüştür (11,12). Somatostatinler, adenilat siklaz sinyalizasyonu, kalsiyum akışı ve hücre polarizasyonu aracılığıyla hormon salgılanmasını inhibe etmek için hipofiz hücreleri üzerindeki 5 ayrı ekstraselüler reseptöre bağlanır (13). Somatostatin analogları, tiroid hormonuna karşı hipofiz direnci sendromu olan hastalarda (14) ve cerrahi müdahale ile kontrol edilemeyen TSH salgılayan hipofiz tümörü tedavilerinde etkilidirler (15). Sağlıklı gönüllülere somatostatin uygulanmasının tekrarlanan kan ölçümlerinde serum TSH atım genişliği ve sıklığında azalmaya neden olduğu görülmüştür (16). Ayrıca uzun dönem somatostatin analogu kullanımının tiroid hormonu seviyelerinde çeşitli değişikliklere neden olduğu görülmüştür (17-19). Amiodaron iyotça zengin bir ilaç olup günümüzde aritmi tedavisinde kullanılmaktadır. Ağırlıkça %37,3 oranında iyot içerir. Her 200 mg tablet 75 mg iyot taşır ve yaklaşık olarak 6 mg serbest iyot salar. Bu nedenle önerilen günlük alımı ve toksik doz aralığını aşarak T4 ve T3 üretimini inhibe eder (20). Amiodaron ayrıca periferel dokularda tip 1

5'deiyodinaz aktivitesini inhibe eder. İyot içeriğine ek olarak amiodaronun tiroid üzerine etkisi, yapısının tiroid hormonu ile olan benzerliğine bağlı olabilir. Bunun yanında ilacın doğrudan toksik etkilerinden meydana gelen tiroid bozuklukları da oluşabilir. Amiodaron'un tiroid bezi üzerine etkileri tedaviye başladıktan birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir ve ilacın bırakılmasından aylar sonra bile devam edebilir (21). Amiodaron'a bağlı iki ayrı hipertiroidi tipi ortaya çıkabilmektedir ve ikisi arasındaki farkı kestirmek bazen zordur. Tip 1 amiodaron kaynaklı tirotoksikozis ilacın yüksek iyot içeriğiyle ilişkilidir ve çoğunlukla tiroid bezi bozuklukları için risk faktörleri olan hastalarda görülür (örneğin, otoimmün tiroid bozukluğu, multinodüler guatr). Tip 2 amiodaron kaynaklı tirotoksikozis, tiroiditin tahrip edici inflamatuvar tipi sonucu oluşur. Bu genellikle görünüşte tiroid bezi normal olan hastalarda görülür (22).

İlaç Kaynaklı Tiroid Bozuklukları İle İlgili Belirti ve Semptomlar

İlaç kaynaklı hipertiroidizm ve hipotiroidizmin klinik özellikleri genellikle hızlanmış veya bozulmuş metabolizma veya altta yatan otoimmün olayla ilişkilidir. Hastalığın şiddeti, süreci ve uzunluğu hastadan hastaya değişkenlik gösterir. İlaç kaynaklı tiroid bozukluklarıyla ilişkili belirti ve semptomlar klasik tiroid hastalıklarıyla aynıdır ve Tablo 3'de gösterilmiştir (23).

Tablo 3: İlaç Kaynaklı Tiroid Bozukluklarıyla İlgili Belirti ve Semptomlar

Hipotiroidi	Hipertiroidi
Ataksi	İştah değişiklikleri
Hiperlipidemi	Atriyal fibrilasyon
Bradikardi	Görme değişiklikleri, fotofobi
Hipotermi	Göz iritasyonu
Saç dökülmesi	Azalmış adet kanaması
Adet düzensizliği ve kısırlık	Efor intoleransı veya dispne
Konstipasyon	Eksoftalmi
Mental bozukluklar	Yorgunluk ve kas zayıflığı
Soğuk periferel ekstremiteler	Diyare
Miyalji	Sıcağa intolerans ve terleme
Depresyon	Gözkapağı çekilmesi
Miksödem	Sinirlilik
Kuru cilt	Palpitasyon
Kilo artışı	Periferel ödem
Soğuğa hassasiyet	Uyku bozuklukları
Dispne	Ani felç
Yorgunluk	Taşikardi
Kıskık, boğuk ses	Tremor
	Kilo kaybı

İlaç Kaynaklı Tiroid Bozukluklarının Ayırıcı Tanısında Göz Önünde Bulundurulması Gereken Durumlar

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm semptomları olan hastalarda, sorunun ilaç kaynaklı olup olmadığının kesin tespiti için hastalığın birincil nedenleri belirlenmeli ve kapsam dışında tutulmalıdır. Bu durumlar Tablo 4'de gösterilmiştir (23).

Tablo 4: İlaç Kaynaklı Tiroid Bozukluklarının Ayırıcı Tanısında Göz Önünde Bulundurulması Gereken Durumlar

Hipotiroidizm	Hipertiroidizm
Otoimmün Tiroidit (Hashimoto)	Grave's hastalığı
Konjenital kretinizm	Tiroid hormonuna hipofiz direnci
Dishormonogenez	Tiroidit
TSH eksikliği	Tirotoksikozis factitia
Guatra neden olan maddeler kullanılması	Plummer hastalığı
İatrojenik tiroid bezi tahribatı (cerrahi, radyasyon kaynaklı)	Toksik multinoduler guatr
İdiyopatik atrofi	Tümörler
İyot eksikliği	

Risk Faktörleri

İlaç kaynaklı tiroid bozukluklarının görülme sıklığını ve şiddetini arttıran Hashimoto tiroiditi, radyoaktif iyot tedavisi, doğum sonrası tiroid hastalığı öyküsü, aile bireylerinde tiroid hastalığı görülmesi, kadın cinsiyeti gibi bazı risk faktörleri mevcuttur. Tedavi süresince bu faktörler göz önünde bulundurulurken ilaç seçimi yapılmalıdır (23).

Morbidite ve Mortalite

Tedavi edilmeden bırakılmış hipertiroidizm, önemli derecede morbidite ve mortaliteyle ilişkili yapısal tiroid bezi değişiklikleri, osteoporoz, aşırı hipertiroidizm semptomları, disritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyak komplikasyonları içeren ciddi tıbbi sorunlara neden olabilir (24,25).

Şiddetli, kontrolsüz hipotiroidizm, ölümcül olabilen hipotermi, biyokimyasal anormallikler, solunum yetmezliği, kardiyovasküler kollaps ve miksödem komaya varan sonuçlara neden olabilirler (26,27). Önemli derecede ilerlemiş guatr estetik açıdan kabul edilemez olabilir ve solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü gibi sorunlara neden olabilir, bazı durumlarda cerrahi müdahale ile rahatlama sağlanır.

Korunma-Önlem

İlaç Kaynaklı Tiroid Hastalıklarının Önlenmesine Yardımcı Yaklaşımlar (23)

- Tiroid bozukluğuna neden olduğu bilinen ilacı kullanmaktan kaçınmak
- Guatra sebep olan maddelerden kaçınmak
- İyot eksikliğini önlemek için yeterli miktarda iyot tüketmek
- Yeterli miktarda selenyum tüketmek
- Altta yatan tiroid anormalliklerini doğrulamak
- İlaç kaynaklı tiroid hastalıklarının olası semptomlarına karşı hasta ve ailelerini bilgilendirmek
- Tedavinin başlamasından önce ve daha sonrasında periyodik olarak tiroid seviyeleri izlenmelidir
- Eğer mümkünse yüksek riskli hastalarda tiroid hastalığıyla ilişkisi olmayan alternatif ilaçlar kullanılmalıdır.

Hastalığın Yönetimi

Yeni başlamış tiroid disfonksiyonu olan hastalarda eğer uygunsa tiroid düzensizliklerine neden olan ilaçlar kesilmelidir. Tiroid anormalliklerinin çözümü birkaç ay sürebilir ve bazı vakalarda bu durum geri dönüşsüz olabilir. Eğer ilaç kesilemiyorsa veya ilacın bırakılmasından sonra durum çözülemiyorsa uygun antitiroid tedavisi veya tiroid hormon replasmanı gerekli olabilir.

İlaç Kaynaklı Tiroid Bozukluklarının Yönetimi

Hipertiroidizm

- Adrenerjik β blokörler
- Kalsiyum kanal blokörleri
- Glukokortikoidler
- İyot
- İyotlu kontrast maddeler
- Metimazol
- Tiroidektomi

Hipotiroidizm

- Tiroid hormon replasmanı (levotiroksin)

İlaç kaynaklı hipotiroidizm en iyi levotiroksin ile tedavi edilir. Düşük dozlarda tedaviye başlanır ve gittikçe artarak devam eder. Bu durum ötiroidiye ulaşıncaya kadar devam eder.

Amiodaron kaynaklı hipertiroidizmin tedavisi biraz daha karışıktır. Çünkü tirotoksikozun iki tipi arasındaki farkı ayırt etmek genellikle zordur. Potasyum perklorat ile kombine metimazol, propiltiourasil gibi anti-tiroid ilaçlar tip 1 amiodaron kaynaklı hipertiroidizm tedavisinde kullanılır. Trip ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amiodaron kaynaklı tirotoksikoz görülen iki hasta amiodaron ile tedavi kesilmeden potasyum perklorat ve karbimazol ile tedavi edilmiştir (28). Aksine tip 2 amiodaron kaynaklı hipertiroidizm sıklıkla methimazol'e cevap vermez ve altta yatan inflamatuvar olaydan dolayı kortikosteroidler ile tedavi daha etkilidir (23).

Lityum kullanımına bağlı görülen hipertiroidizm tedavisinde karbimazol, radyoiodin kullanılabilir veya tiroidektomi düşünülebilir. Daha önce kaydedilen klinik bir vakada lityum kullanımına bağlı tiroid bozuklukları görülen bir hasta-

da semptomlara göre, kardiyak bozukluk için propranolol, hipotiroidizm için günlük tiroksin alımı uygun görülmüştür (29).

Hastalar için Bilgiler

Tiroid öyküsü olan bireyler ilaç kaynaklı tiroid komplikasyonları için daha fazla risk altındadır. Tiroid anormallikleriyle ilişkili olduğu bilinen ilaçlar alan hastalar hipotiroidizm, hipertiroidizm veya bez büyümesi gibi semptomların tanınması ve rapor edilmesi için bilgilendirilmelidir.

Özellikle yorgunluk, konstipasyon, palpasyon, sinirlilik, sıcak veya soğuğa hassasiyet ve diğer yeni ve alışılmadık semptomlar görülürse en yakın sağlık kuruluşuna danışması gerektiği tavsiye edilmelidir (23).

KAYNAKLAR

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients—a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-1205.
- Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23: 793-800.
- Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest*. 1969;48: 2096-103.
- Khuri FR, Rigas JR, Figlin RA, Gralla RJ, Shin DM, Munden R, Fox N, Huyghe MR, Kean Y, Reich SD, Hong WK. Multi-institutional phase I/II trial of oral beaxotene in combination with cisplatin and vinorelbine in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2626-2637.
- Esteve FJ, Glaspy J, Baidas S, Laufman L, Hutchins L, Dickler M, Tripathy D, Cohen R, DeMichele A, Yocum RC, Osborne CK, Hayes DF, Hortobagyi GN, Winer E, Demetri GD. Multicenter phase II study of oral beaxotene for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 999-1006.
- Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, Duvic M. Central hypothyroidism associated with retinoid x receptor selective ligands. *New Eng J Med*. 1999; 340: 1075-1079.
- Liu S, Ogilvie KM, Klausung K, Lawson MA, Jolley D, Li D, Bilakovics J, Pascual B, Hein N, Urcan M, Leibowitz MD. Mechanism of selective retinoid x receptor agonist-induced hypothyroidism in the rat. *Endocrinology*. 2002; 143: 2880-2885.
- Golden WM, Weber KB, Hernandez TL, Sherman SI, Woodmansee WW, Haugen BR. Single-dose rexinoid rapidly and specifically suppresses serum thyrotropin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 124-130.
- Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res*. 2013; 6: 3-7.
- Ohzeki T, Hanaki K, Motozumi H, Ohtahara H, Ishitani N, Urashima H, Tsukuda T, Shiraki K, Sasaki S, Nakamura H, et al. Efficacy of bromocriptine administration for selective pituitary resistance to thyroid hormone. *Horm Res*. 1993; 39(5-6): 229-234.
- Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev*. 1981; 2(4): 396-436.
- Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(1): 217-222.
- Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev*. 1995;16(4):427-42.
- Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, Facchetti M, Beck-Peccoz P. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):176-81.
- Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. *Front Horm Res*. 2004;32:235-52.
- Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(1): 217-222.
- Lightman SL, Fox P, Dunne MJ. The effect of SMS 201-995, a long-acting somatostatin analogue, on anterior pituitary function in healthy male volunteers. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1986; 119: 84-95.
- Hindmarsh PC, Pringle PJ, Stanhope R, Brook CG. The effect of a continuous infusion of a somatostatin analogue (octreotide) for two years on growth hormone secretion and height prediction in tall children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42(5): 509-515.

19. Colao A, Merola B, Ferone D, Marzullo P, Cerbone G, Longobardi S, Di Somma C, Lombardi G. Acute and chronic effects of octreotide on thyroid axis in growth hormone-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133(2): 189-194.
20. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem.* 1989; 35: 1882-1887.
21. 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(1-4): 158-171.
22. 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: 121-127.
23. Chen JT, Dong BJ, Pucino F, Calis KA. Thyroid disorder. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases.* American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda: 2010. p.586-604.
24. Geng J, Lu W, Hu T, Tao S, Zhang H, Chen J, Bu Y, Ma S, Wang B. Subclinical hyperthyroidism increases risk of coronary heart disease events in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2014; 9.
25. Gorka J, Taylor-Gjevre RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 1-11.
26. Chaudhari D, Gangadharan V, Forrest T. Heart failure presenting as myxedema coma: case report and review article. *Tenn Med.* 2014; 107(2): 39-41.
27. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; 172(10): 799-809.
28. Trip MD, Düren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J.* 1994; 72: 266-268.
29. Chalasani S, Benson KA. Lithium-induced thyrotoxicosis in a patient with treatment-resistant bipolar type I affective disorder. *Med J Aust.* 2014; 201(9): 541-542.