

İyot İçeren Kontrast Maddelere Bağlı Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Thyroid Dysfunctions Related to Iodinated Radiocontrast Media: Review

Didem ÖZDEMİR,^a
Reyhan ERSOY,^a
Bekir ÇAKIR^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Didem ÖZDEMİR
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
ENDOTEM Polikliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sendidem2002@yahoo.com

ÖZET Kontrast madde, dokular arasındaki kontrast farkını artırarak seçilebilirliğin artmasını sağlayan maddelerdir. Günümüzde gelişen ve yaygınlaşan teknolojinin sonucu olarak radyokontrast maddeler başta radyologlar olmak üzere birçok klinik tarafından hem tetkik hem de tedavi sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Radyokontrast maddelerin bulantı, kusma ürtiker, bronkospazm, hipotansiyon, anafilaktik reaksiyon, ekstrasvazyona bağlı doku hasarı, tromboz, nefropati, katekolamin salgılayan tümör varlığında atak gelişimi gibi yan etkileri vardır. İyot içeren radyokontrast maddelerin vücuda fizyolojik ihtiyaçtan çok daha fazla iyot yüklemesi dolayısıyla tiroid bezi üzerine de etkileri görülebilir. Bu maddelerin alınması sonrası serum iyot konsantrasyonu aylarca belirgin bir şekilde yüksek kalabilir. Fazla miktarda iyot verilmesi özellikle alta yatan tiroid hastalığı olanlarda ve nadiren de tiroid bezi normal olan kişilerde tiroid problemleri yaratabilir. Bu kişisel ve çevresel özelliklere göre tirotoksikoz, hipotiroidi veya otoimmünite gelişimi şeklinde ortaya çıkabilir. Yaşlılar, tiroid otonomisi olanlar, iyot eksikliği bölgesinde yaşayanlar, Hashimoto tiroiditi olanlar, tedavi edilmiş Graves hastalığı olanlar, daha önce postpartum tiroidit, interferona bağlı tiroidit veya amiodarona bağlı tiroidit geçirenler iyotlu kontrast madde sonrası tiroid disfonksiyonu geliştirmeye eğilimli risk gruplarıdır. Yaşlı hastalarda, alta yatan tiroid hastalığı olanlarda ve tiroid disfonksiyonun ciddi sonuçlara yol açabileceği (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay gibi) kişilerde iyotlu kontrast madde öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilebilir. Bununla birlikte bu maddelerin kullanımına bağlı gelişebilecek tiroid disfonksiyonuna karşı profilaktik olarak anti-tiroid, perklorat veya başka bir medikal tedavinin verilmesini destekleyen net veriler bulunmamaktadır. Bu derlemede, fazla iyot verilmesinin tiroid bezi üzerine etkileri özetlenmiş ve iyotlu kontrast maddelerin tiroid bezi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karşıt medya; iyot; tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT Contrast media enhance the visualization of substances and tissues by increasing the contrast of an image. Radiocontrast media are used more frequently during both diagnostic and treatment procedures. The major side effects of these substances are nausea, vomiting, bronchospasm, hypotension, anaphylactic reaction, extravasation, thrombosis, nephropathy and hypertensive attack in the presence of a catecholamine secreting tumor. Iodine containing contrast media may also affect the thyroid gland since it causes loading of much more iodine than the physiological need. Excess iodine might cause thyroid problems particularly in patients with underlying thyroid disease and occasionally in people with normal thyroid gland. These problems may emerge as thyrotoxicosis, hypothyroidism or development of autoimmunity. Old age, thyroid autonomy, living in iodine deficient regions, Hashimoto thyroiditis, euthyroid Graves disease, history of postpartum thyroiditis, interferon induced thyroiditis, amiodarone induced thyroiditis are risk factors for development of thyroid dysfunctions after iodinated contrast media. It is recommended to evaluate thyroid functions before and after administration of contrast media in elderly patients, patients with underlying thyroid disease and patients with diseases that might be severely effected by thyroid dysfunctions (cardiovascular, cerebrovascular disease). However, there is not available data yet to support the administration of antithyroid drugs, perchlorate or any other medication as a prophylaxis to prevent the development of iodinated contrast media induced thyroid dysfunctions. In this review, we tried to summarize the effects of excess iodine on thyroid gland and review the trials evaluating the effects of iodinated contrast media on thyroid functions.

Key Words: Contrast media; iodine; thyroid function tests

Kontrast maddeler, organ ve dokuların içerisine ya da çevresine verilerek bu organ ve dokular arasında karşıtlık-zıtlık oluşturan ve görünür hâle gelmesini sağlayan maddelerdir. Kontrast maddelerin içerdikleri iyot X ışınlarının absorbe edilmesinden sorumludur. İyot içeriği arttıkça absorpsiyon kapasitesi artar. Tipik bir iyotlu kontrast maddenin mililitre (mL)'sinde yaklaşık 50 mikrogram (μg)'dan az serbest iyot ve vücutta serbestleşebilecek 75-400 mLg bağlı iyot vardır. Buna göre, 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ iyot içeren 200 mL kontrast madde kullanıldığında 7000 μg serbest iyot verilmiş olur. Bu miktar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen günlük iyot alımının (150 $\mu\text{g}/\text{gün}$) çok üstünde bir akut iyot yüklenmesi demektir.

İyotlu kontrast maddeler yağda eriyenler, suda erimeyenler ve suda eriyenler olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır. En sık kullanılanlar suda eriyenlerdir ve iyot içerikleri, ozmolarite, viskozite, hidrofilitate, pH, iyon içeriği gibi kimyasal özelliklerine göre dört gruba ayrılırlar. Bunlar; yüksek ozmolariteli iyonik monomerler, düşük ozmolariteli noniyonik monomerler, düşük ozmolariteli iyonik dimerler ve izoozmolar noniyonik dimerlerdir.¹ Günümüzde gelişen teknoloji ve görüntüleme yöntemlerine paralel olarak kontrast maddelerin kullanımını da gittikçe artmaktadır. Kontrast maddeler radyoloji kliniklerinin dışında da üroloji, kadın doğum, ortopedi, gastroenteroloji gibi birçok klinik tarafından kullanılmaktadır. Ülkemizde sıklıkla kullanılan iyot içeren kontrast maddeler ve içerikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Kontrast maddeler içerdikleri iyot nedeniyle tiroid bezi üzerine etki gösterirler. Fazla iyot, tirotoksikoz, hipotiroidi, ötiroid guatr ve tiroid otoimmünitesine neden olabilir. Genel olarak fazla iyot alımının tiroid bezi üzerindeki etkileri bilindiğinde kontrast maddelerin tiroid fonksiyonlarını nasıl etkileyebileceği bilinebilir.

İYOT FAZLALIĞININ TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Tiroid fonksiyonları normal olan bir kişiye fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid hormon sentezinde özellikle organifikasyon azalmasına bağlı olarak geçici bir azalma görülür. İyodun bu akut inhibe edici etkisi artmış intratiroidal iyot konsantrasyonuna bağlıdır ve Wolff-Chaikoff etkisi olarak isimlendirilir.² Bu etki tiroidin fazla miktarda hormon sentezleyerek hipertiroid bir durum oluşturmaya karşılık bir savunma olarak düşünülebilir. Wolff-Chaikoff etkisi kısa sürelidir. Fazla iyot alımında tiroid bezinde sodyum-iyot symporter (NIS) mRNA ve protein sentezi azalır. Bu mekanizmalar ile iyot tutulumunda ve intratiroidal iyot miktarında azalma meydana gelir ve tiroid bu akut etkiden kurtulur. Buna da escape (kaçış) fenomeni adı verilir.

Fazla miktarda iyot alımı sadece tiroid hormon sentezini değil varolan hormonların kana salınımını da inhibe eder. Bu etkinin tirotropinin (TSH) iletim sistemlerinden biri olan adenilat siklaz yolu ile olduğu düşünülmektedir.³ İyot fazlalığında ti-

TABLO 1: Ülkemizde kullanılan iyot içeren kontrast maddelerin içerikleri ve ticari isimleri.

	İçerik	Ticari preparat®
Suda çözünen yüksek ozmotik kontrast maddeler	■ Diatrizoik asit	■ Urografin
	■ Sodyum iyoksitalamat	■ Telebrix
Suda çözünen düşük ozmotik kontrast maddeler	■ İobitridol	■ Xenetix
	■ İodixanol	■ Visipaque
	■ İohexol	■ İobrix, Kopaq, Omnipaque
	■ İoxilan	■ Oxilon
	■ İomeprol	■ İomenon
	■ İopamidol	■ İopamiro, Minotriyod, Pamiray
	■ İopromid	■ Ultravist
	■ İoversol	■ Optiray
	■ Sodyum iyoksaglat	■ Hexabrix

roid bezinde diiodotiroinin oluşumu monoiodotiroinin oluşumunun önüne geçer ve T3'e oranla daha az aktif olan T4 sentezine kayma olur. Bu şekilde bezde tutulan iyot miktarı fazla olsa da ötiroid bir durum sağlanmaya çalışılır.

Tiroid bezi normal olan birçok kişi klinik semptomu neden olmadan yüksek miktarda iyodu tolere edebilir. Fakat ayrıntılı incelemeler normal sınırlarda kalmakla birlikte serum T4'te %25 ve T3'te %15 azalma, TSH'de 2 mU/l artma olduğunu ortaya koymuştur.² Yani normal bir tiroid bezinin fazla iyoda adaptasyonu mükemmel olmasa da oldukça iyi denebilir. Ancak iyot eksikliği olan bölgelerde ve otheregülasyon mekanizması bozuk olanlarda hipertiroidizm ya da hipotiroidizm gelişme riski vardır.

İYOT FAZLALIĞINA BAĞLI HİPERTİROİDİ

Otonom nodül ve endemik guatrı olan hastalarda iyoda bağlı hipertiroidizm ilk olarak 1900'lü yılların başında tanımlanmış ve "Jod-Basedow" olarak isimlendirilmiştir. İyoda bağlı hipertiroidi özellikle altta yatan tiroid hastalığı olanlarda görülmektedir.^{4,5} İyoda bağlı hipertiroidi için risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir. İyoda bağlı tirotoksikoz görülme riski yaşlılarda daha yüksektir çünkü otonom nodüllerin görülme sıklığı ileri yaşlarda artar.

İyot eksikliği olan bölgelerde iyot profilaksisi ile hipertiroidi insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Zimbabwede tuzların iyotlanması sonrası iyoda bağlı hipertiroidinin üç kat arttığı rapor edilmiştir.⁶ İyot fazlalığının gizli tiroid otonomisini belirgin hâle getirdiği ve otonom do-

kunun fazla miktarda hormon sentezi ve salınımına yol açtığı düşünülmektedir. Otonom nodülü olan hastalarda düşük doz iyot (0,5 mg/gün) verilmesinin aşikâr hipertiroidiye yol açtığını gösteren çalışmalar bu düşüncüyü desteklemektedir.⁷

Daha önce tedavi almış ötiroid Graves hastalarında fazla miktarda iyot verilmesi aşikâr hipertiroidi gelişimine yol açar. Gravesli hipertiroid hastalarda fazla iyot ile TSH reseptör antikorlarında artma olduğu görülmüştür.⁸ Buna dayanarak ötiroid Graves hastalarında da iyoda bağlı hipertiroidi gelişiminin bu mekanizma ile olabileceği düşünülmüştür. Daha önce postpartum tiroidit geçiren 11 hastaya 90 gün, 10 damla SSKI verildiğinde birinde iyoda bağlı subklinik hipertiroidi saptanmıştır.⁹ Ayrıca amiodarona bağlı tip II tirotoksikoz hikâyesi olan hastaların %20'sinde iyoda bağlı geçici subklinik hipertiroidi geliştiği, interferon alfa ile hipertiroidi hikâyesi olan hastaların ise %25'inde farmakolojik dozda iyot ile hipertiroidi görüldüğü bildirilmiştir.^{10,11} Bu risk gruplarının dışında tamamen normal olan tiroid bezinde de iyoda bağlı hipertiroidi gelişebileceğini gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır.¹²

İyot yeterli bölgelerde iyoda bağlı hipertiroidi insidansı daha azdır. İyot eksik ve yeterli bölgelerdeki bu farkın nedeni henüz net olarak ortaya konmamıştır. Yeterli iyot alımı olanların otheregülatuar mekanizmalardaki değişiklik nedeniyle iyoda bağlı hipertiroidiye karşı dirençli olduğu ve tiroid bezinin fazla iyoda karşı daha hazırlıklı olduğu düşünülmektedir.

İYOT FAZLALIĞINA BAĞLI HİPOTİROİDİ

Wolff Chaikoff etkisi ilk defa 1948'de Wolff ve Chaikoff'un ratlara yüksek dozda iyot verildiğinde iyodun organik formunun inhibe olduğunu göstermesi ile ortaya konmuştur.¹³ Buna karşı tiroid tarafından geliştirilen ve kaçış fenomeni olarak tanımlanan mekanizma her zaman yeterince çalışmaz ve bazı kişilerde Wolff Chaikoff etkisi devam eder. Ayrıca iyot alımı devam ettikçe kaçış mekanizması başarısız olur. İyot fazlalığının hipotiroidiye yol açabileceği risk grupları Tablo 3'te verilmiştir.

TABLO 2: İyoda bağlı hipertiroidi için risk faktörleri.

- İyot eksikliğine bağlı endemik guatrda iyot yerine koyma
- Ötiroid Graves hastaları (özellikle antitiroid ilaç ile remisyona giren hastalar)
- Postpartum tiroidit, amiodarona bağlı tirotoksikoz, interferon-alfaya bağlı tiroid disfonksiyonu hikâyesi olan ötiroid hastalar
- Nontoksik nodüler guatr
- Otonom nodül
- Nontoksik difüz guatr
- Fark edilmemiş altta yatan tiroid hastalığı olan, özellikle hafif-orta iyot eksikliği bölgesinde yaşayan hastalar

TABLO 3: İyoda bağlı hipotiroidi için risk faktörleri.

Normal bireyler
■ Fetüs, yenidoğan ve infantlar
■ Yaşlılar
■ Kronik tiroid dışı hastalık-(Kistik fibrozis, kronik diyaliz tedavisi, talasemi majör, anoreksia nervosa)
Altta yatan tiroid hastalığı varlığında
■ Hashimoto tiroiditi
■ Graves (Radyoaktif iyot, tiroidektomi veya ilaç tedavisinden sonra ötiroid)
■ Benign nodül nedeniyle hemitiroidektomi
■ Postpartum tiroidit, amiodarona bağlı tirotoksikoz, interferon-alfaya bağlı tiroid disfonksiyonu hikâyesi olan ötiroid hastalar

Slovakya'da iyot alımı farklı olan üç bölgede yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada idrarda iyot atılımı 72 µg/g kreatinin olan grupta aşikâr hipotiroidi prevalansı %0,8 iken, 100 µg/g olan grupta %1,5, 513 µg/g olan grupta %7,6 olarak bulunmuştur.¹⁴ Yine değişik çalışmalarda fazla miktarda iyot içeren yiyecek veya su tüketimi olan bölgelerde (Japonya'nın bazı kıyı kasabaları ve Çin'in bazı bölgeleri gibi) endemik guatr prevalansı %10 ile %64 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{15,16} Bu çalışmalara karşın tamamen normal tiroid bezi ve fonksiyonlarına sahip kişiler fazla miktarda iyoda maruz kaldıklarında tiroid fonksiyonlarında bozukluk gelişip gelişmediği hâlen tartışmalıdır.

Yüksek dozda iyoda maruziyet sonrası hipotiroidi gelişen ötiroid bir hastada iyot verilmesi kesildiğinde çoğunlukla hipotiroidi durumu ortadan kalkmakta ve tiroid fonksiyonları açısından eski durumuna gelmektedir. İyot vücuttan temizlendiğinde iki ile sekiz hafta arasında tiroid fonksiyonları normale dönmektedir.

İYOT FAZLALIĞI VE OTOİMMÜNİTE GELİŞİMİ

İyotlu tuz, ekmeç veya yağ ile profilaksi yapılmasının otoimmün tiroid hastalıklarının prevalansını artırdığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Nitekim otoimmün tiroid hastalıkları iyot alımı yeterli bölgelerde yetersiz olanlara oranla daha fazladır. Tiroid hastalığı olmayan 62 hastanın alındığı bir çalışmada 12 ay boyunca bir gruba 0,2

mg/g iyot, bir gruba plasebo verilmiştir. İyot alan grupta 3 (%9,7) hastada antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz antikörlerinin pozitifleştiği görülmüştür.¹⁷ Arjantin'de iyot profilaksisi başladıktan beş yıl sonra tiroidektomi materyallerinde lenfositik infiltrasyon oranının %8'den %25'e çıktığı bildirilmiştir.¹⁸ Yunanistan'da guatrı olan 58 hastaya 1 mL intramusküler iyotlu yağ verildiğinde üç ve altı ay sonra antitiroglobulin ve anti mikrozomal antikörlerinin %42,8 hastada pozitifleştiği saptanmıştır.¹⁹ Difüz veya multinodüler guatrı olan ve tiroid antikörleri negatif olan 40 hastaya iyotlu yağ verilen bir diğer çalışmada da 3 ile 12 ay arasında bir zamanda yedi hastada tiroid antikörleri geliştiği saptanmıştır.²⁰ Yine aynı çalışmada ince iğne aspirasyon biyopsi örneklerinde lenfositik infiltrasyon varlığı iyot öncesi 10 hastada mevcutken, iyot sonrası 27 hastada saptanmıştır. Bu bulgular iyot maruziyetinin tiroid otoimmünitesini indüklediği düşüncesini desteklemektedir.

İyodun hangi mekanizma ile tiroidite neden olduğu net olmamakla birlikte fazla iyotla karşılaşan tiroglobulinin daha immünojenik olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.²¹ Hayvan deneylerinde fazla iyoda maruz kalmanın tiroid antikör gelişimine neden olduğu ve histolojik olarak lenfositik tiroidit görülmesine yol açtığı gösterilmiştir.²² Bir başka mekanizma fazla iyodun iyot eksikliği olan tiroid bezine direkt toksik etki göstermesi olabilir.

İYOTLU KONTRAST MADDE ALIMININ TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Fazla miktarda iyodun tiroid üzerine etkilerini inceleyen yeterince çalışma olmasına rağmen radyo-kontrast maddelerin tiroid bezine etkilerini inceleyen çalışma sayısı fazla değildir ve bu tür çalışmaların içerdikleri hasta sayısı genellikle kısıtlıdır. Elli-84 yaş arası 73 hastanın incelendiği bir çalışmada noniyonik kontrast madde sonrası dördüncü haftada sT4 değerlerinde değişiklik saptanmazken, sekizinci haftada bazale göre anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca TSH değerlerinin hem dördüncü hem de sekizinci haftada anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür.²³ Bu çalışmanın sonuçlarına

göre aşikâr hipertiroidi gelişimi sık olmasa da radyokontrast madde sonrası tiroid bezinde stimülasyona eğilim olduğu görülmektedir.

Bir başka çalışmada, 72-91 yaş arası hastalarda radyografik amaçlı kontrast madde kullanımı sonrası hipertiroidizm gelişimi retrospektif olarak araştırılmıştır.²⁴ Yirmi aylık bir sürede tanı konan 28 hipertiroid olgunun 7 (%25)'sinde son 12 ayda kontrast madde kullanıldığı saptanmıştır. Bu çalışmada iyot eksikliği olmayan bir bölgede kontrast maddeye bağlı hipertiroidi oranının yüksek olması çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının yüksek olması ve yaşlı hastalarda otonom nodül sıklığının daha fazla olması ile açıklanmıştır. Benzer şekilde hipertiroidizm tanısı olan 70 yaş üzerindeki 60 hastanın %23'ünde son altı ayda iyot içeren kontrast madde kullanıldığı belirlenmiştir.²⁵ Yaşlı hastalarda hipertiroidizmin morbidite ve mortalite ile sonuçlanabileceği ve subklinik olsa da hipertiroidin atrial fibrilasyon ve emboli riskini arttıracığı düşünülürse özellikle yaşlı hastalarda kontrast madde sonrası dikkatli olunmalıdır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tiroid fonksiyonları ve tiroid ultrasonografisi normal olan ve intravenöz kontrast madde verilen 77 hasta enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 4, 8 ve 12 hafta sonra incelenmiştir.²⁶ Hastaların üçünde dördüncü haftada TSH normalin altında saptanmış fakat 8 ve 12. haftalarda normale dönmüştür. Bu üç hastadan ise sadece birinde T4 dördüncü haftada yüksek saptanmıştır. T4 düşük olan hastanın da bu değeri 8 ve 12. haftada normale gelmiştir. Bu çalışmaya çoğunlukla genç hastalar (21-30 yaş) alınmış ve tiroid bezinde anormallik olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Nitekim TSH değeri düşük, sT4 değeri yüksek bulunan tek hasta da 67 yaşındaki bir olgudur. Yazarlar, genç ve tiroid bezi normal olanlarda kontrast maddeye bağlı hipertiroidi riskinin düşük olduğu ve yaşlıların daha fazla risk altında olduğu şeklinde yorum yapmışlardır.

Kontrast madde içerisindeki iyodun erken dönemdeki etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, tiroid fonksiyonları normal, tiroid antikörleri negatif, guatrı ve bilinen tiroid hastalığı olmayan 22 hasta incelenmiştir.²⁷ Bunlardan 16 hasta

elektif koroner anjiyografi, 6 hasta tanısal bilgisayarlı tomografi esnasında kontrast madde almıştır. Kontrast madde öncesi ve sonrası yedi gün tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği bu çalışmada sT3 ve sT4 değerlerinin iyot verilmesinden önce ve sonra normal olduğu ve benzer düzeylerde kaldığı görülmüş, TSH ise üçüncü ve beşinci günler arasında belirgin şekilde yükselmiş, beşinci günde pik yapmış ve daha sonra tekrar azalmıştır. Hastaların çoğunda TSH yükselmesi saptanırken bir hastada hafif TSH düşüşü olmuştur. Dört hastada TSH normal sınırların üzerine çıkmıştır. Bu çalışmada yazarlar, kontrast madde sonrası erken dönemde TSH değerlendirmesi yapmanın yanlışlıkla subklinik hipotiroidi tanısı konmasına yol açabileceğini vurgulamıştır.

Japonya'da histerosalpingografi yapılan 214 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastalar işlem öncesi ve ortalama 51 gün sonra incelenmiştir.²⁸ İşlem öncesi 180 (%84,1) hasta ötiroid iken, 28 (%13,1) hastada subklinik hipotiroidi ve 6 (%2,8) hastada subklinik hipertiroidi saptanmıştır. Ötiroid olan 180 hastadan 146 (%81,1)'si ötiroid kalmış, 28 (%15,6)'i subklinik hipotiroidi geliştirmiş, 2 (%1,1)'si ise subklinik hipertiroidi geliştirmiştir. Subklinik hipotiroidi gelişen 28 hastanın hepsi ortalama 5,5±3,8 ay sonra düzelmiştir. Subklinik hipotiroidi grubundaki 28 hastanın 10 (%35,7)'unda aşikâr hipotiroidi gelişmiş bunların da dördünde TSH aylar içinde spontan olarak normale gelmiştir, üçü takipten çıkmış, üçü tiroid hormon tedavisi almıştır. Subklinik hipertiroidi grubunda dört hastanın TSH değerleri spontan olarak normale gelmiş, iki hastada değişiklik olmamıştır. Toplamda 214 hastadan 14 (%6,5)'ünde (4 ötiroid, 10 subklinik hipotiroidi grubunda) aşikâr hipotiroidi gelişmiş, bunlardan sekizi kendiliğinden düzelmiş üçü tiroid hormon tedavisi almıştır.

Çok yakın bir zamanda yapılan vaka kontrol çalışmada daha önceden hipertiroidi veya hipotiroidisi olmayan, tiroide yönelik tedavi almamış hastalar veri tabanı bilgilerine dayanılarak incelenmiştir.²⁹ 4096 hastanın 191'inde yeni gelişen hipertiroidi, 227 hastada yeni gelişen hipotiroidi saptanmış, kalan 3678 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Bu çalışmada kontrast madde maruziyeti ile TSH düşüklüğü, aşikâr hipertiroidi ve

aşikâr hipotiroidi arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir. Fakat kontrast madde maruziyeti tek başına TSH düşüklüğü ile ilişkili bulunmamıştır.

Fonksiyone tiroid karsinomu olan olgularda ve aberran tiroid dokusu bulunan olgularda da kontrast madde kullanımının tirotoksikozu yol açabileceği vaka raporları şeklinde bildirilmiştir. Bu durum muhtemelen bu dokulardaki regülasyon mekanizmasının bozuk olması ile ilişkilidir.^{30,31}

Radyokontrast madde sonrası özellikle bazı gruplarda tiroid stimülasyonu olması bu konuda önceden önlem alınabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir. Prospektif randomize bir çalışmada, elektif koroner anjiyografi yapılan ve ötiroid otonomisi olan hastalarda profilaktik kısa süreli tirostatik tedavinin tiroid iyot metabolizması üzerine etkisi incelenmiştir.³² Tiroid otonomisi olan 51 hastadan 17'sine 20 mg/g thiamozol, 17'sine 900 mg/g sodyum perklorat verilmiş, 17 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Tirostatik tedavi anjiyografi öncesi başlanmış ve 14 gün devam edilmiştir. Hastalarda anjiyografi öncesinde ve anjiyografiden 30 gün sonra tiroid fonksiyonları, idrarda iyot atılımı ve ^{99m}Tc uptake değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda kontrol grubunda sT3 ve sT4 normal sınırlarda olsa bile bazale göre belirgin artma saptanmıştır. Buna karşın tedavi alan grupta sT4 ve sT3 değerleri değişmemiştir. Kontrol grubunda iki hastada, her iki tedavi grubunda birer hastada hafif hipertiroidi gelişmiştir. Tedavi alan gruplarda TSH supresyonu, idrarda iyot atılımı ve ^{99m}Tc uptake değişmezken, kontrol grubunda TSH supresyonu ve idrarda iyot atılımı yaklaşık iki kat artmış, ^{99m}Tc uptake ise belirgin olarak azalmıştır. Yazarlar, ötiroid otonomisi olan hastalarda kısa süreli profilaktik tirostatik tedavinin iyot fazlalığının etkilerine karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür. Buna karşın hafif hipertiroidizmin bazı hastalarda önlenemediğini ve belki de thiamazole ve perklorat kombine tedavinin daha etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Almanya'da yapılan bir çalışmada ise koroner anjiyografi yapılan 60 hastanın 33'üne herhangi bir tedavi verilmezken, 27'sine anjiyografiden 24 saat önce başlayarak ve anjiyografi günü 1 g sodyum

perklorat ve 60 mg methimazol verilmiştir.³³ Tedavi verilmeyen hastaların üçünde tedavi alanların ise birinde hipertiroidi geliştiği gözlenmiştir.

Kontrast madde alımı sonrası tiroid fonksiyonlarının incelendiği en geniş kapsamlı çalışma 1999'da koroner anjiyografi yapılan 788 hastanın alındığı çalışmadır.³⁴ Bu çalışmaya iyot içeren ilaç kullanan ve bilinen hipertiroidisi olan hastalar alınmamıştır. Çalışmaya alınanlarda tiroid US yapılmış ve TSH, sT4, antiTPO antikoları ve idrarda iyot koroner anjiyografi öncesinde ve yedinci gün, dördüncü hafta ve 12. haftada değerlendirilmiştir. Çalışmanın başlangıcında %3,8 (27/710) hastada düşük TSH ve normal sT4 bulunmuşken, birinci haftada bu oran %2,6, dördüncü haftada %4,9 ve 12. haftada %4,1 olarak bulunmuştur. Sadece iki hastada subklinik hipertiroidi birinci haftada yeni gelişmişken diğer hastaların hepsi bazalde düşük TSH'ya sahip hastalardır. Üç hastada TSH düşüklüğü ile birlikte sT4 yüksekliği bulunmuştur. Bunlardan birinde hipertiroidi anjiyografi öncesi mevcuttur. Diğer iki hastada tirotoksikoz ilk defa olarak anjiyografiden dört hafta sonra saptanmıştır. Bu iki hastanın tiroid bezi ultrasonografik normal fakat birinde antiTPO antikolar pozitif saptanmıştır. Tirotoksikoz gelişen üç hastaya da antitiroid tedavi başlanmıştır. Çalışma süresince 10 hastada aşikâr hipotiroidi saptanmıştır. Bunlarda ikisinde TSH yüksekliği anjiyografi öncesi saptanmış ve çalışma sonunda normale gelmiştir. Altı hastada birinci haftada hipotiroidi saptanmış, bunların da dördünde dördüncü haftada hipotiroidi düzelmiş ikisinde ise 12. haftada kan alınmamıştır. İki hastada 12. haftada hipotiroidi gelişmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tirotoksikoz gelişen üç hastanın ikisinde bu durum koroner anjiyografi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca tirotoksikoz bazalde TSH değeri düşük olan hastalarda değil TSH'sı normal olan ve tiroid bezi normal olan iki hastada saptandığından kontrast madde öncesi profilaktik tedavi önerilebilecek risk grupları belirlenmesinin doğru olmayacağı düşünülmüştür.

SONUÇ

Alta yatan tiroid hastalığı olanlar kontrast madde maruziyeti sonrası haftalar süresince tiroid fonksi-

yon bozukluğu geliştirmeye yatkındırlar. Buna karşın tiroid bezi normal olanlarda radyokontrast maddelerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi olup olmadığı net değildir. Bu kişilerde de tiroid fonksiyonlarında bozukluk görülebileceğine dair veriler olmakla birlikte risk gruplarına göre daha nadir karşılaşılmaktadır. Fazla miktarda iyot alımı bazı hastalarda hipotiroidi bazı hastalarda tirotoksikoz ile sonuçlanmakta, ayrıca tiroid otoimmünesini de arttırmaktadır.

İyotlu kontrast madde sonrası tiroid disfonksiyonu geliştirme riski yüksek hastalarda dikkatli olunmalı, gerekirse takibe alınmalıdır. Bu hastalarda kontrast madde öncesi tiroid fonksiyonlarının bilinmesi faydalı olabilir. Kardiyovasküler

hastalık gibi tiroid disfonksiyonunun zor tolere edileceği durumlara sahip olanlarda iyot maruziyeti sonrası tiroid fonksiyonları takip edilebilir. Ayrıca bu hastalar başta olmak üzere genel olarak bütün hastalarda mümkün olan en az miktarda radyoiyot madde kullanılması doğru olacaktır.

Klinik olarak aşikâr hipertiroidi varlığında kontrast madde verilmesi kontrendikedir. Bu hastalarda alternatif görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir. İyoda bağlı hipertiroidin önlenmesi için bilinen tiroid otonomisi olan yaşlı hastalarda profilaktik olarak kısa süreli ilaç kullanımı (methimazole veya perklorat) gündeme gelse de günümüzde bu yaklaşımı destekleyecek net veriler henüz bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Erden A. [Intravascular contrast media and side effects]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1991;11(3):220-4.
- Bürge H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):107-15.
- Van Sande J, Grenier G, Willems C, Dumont JE. Inhibition by iodide of the activation of the thyroid cyclic 3',5'-AMP system. *Endocrinology* 1975;96(3):781-6.
- Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001;11(5):493-500.
- Kutlu AO, Kara C, Teziç T. [A Jod-basedow case developed due to severe iodine deficiency: case report]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010;19(1):84-7.
- Todd CH, Allain T, Gomo ZA, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet* 1995;346(8989):1563-4.
- Livadas DP, Koutras DA, Souvatzoglou A, Beckers C. The toxic effect of small iodine supplements in patients with autonomous thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7(2):121-7.
- Wilson R, McKillop JH, Thomson JA. The effect of pre-operative potassium iodide therapy on antibody production. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123(5):531-4.
- Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Neri T, Gavaruzzi G, et al. Impaired intrathyroidal iodine organification and iodine-induced hypothyroidism in euthyroid women with a previous episode of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(5):958-63.
- Minelli R, Braverman LE, Giuberti T, Schianchi C, Gardini E, Salvi M, et al. Effects of excess iodine administration on thyroid function in euthyroid patients with a previous episode of thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):357-61.
- Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Gavaruzzi G, Ugolotti G, et al. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1273-7.
- Savoie JC, Massin JP, Thomopoulos P, Leger F. Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41(4):685-91.
- Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland. *J Biol Chem* 1948;172(2):855.
- Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(1):87-92.
- Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y. "Endemic coast goitre" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965;50(2):161-76.
- Li M, Liu DR, Qu CY, Zhang PY, Qian QD, Zhang CD, et al. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet* 1987;2(8553):257-9.
- Kahaly G, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4049-53.
- Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(6):701-6.
- Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(4):859-62.
- Papanastasiou L, Alevizaki M, Pipingos G, Mantzos E, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter. *Thyroid* 2000;10(6):493-7.
- Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1(1-2):19-25.
- Teng X, Shan Z, Teng W, Fan C, Wang H, Guo R. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD.H-2h4 mice. *Clin Exp Med* 2009;9(1):51-9.
- Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FI. A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996;6(2):107-10.
- Martin FI, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to non-ionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993;95(1):78-82.
- Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust* 1996;164(4):200-3.

26. Başekim CÇ, Pekkafulı Z, Narin Y, Yöner A, Şilit E, Kızılkaya E, et al. [Effect of iodinated contrast media on thyroid gland volume and functions]. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2002;8 (2):304-7.
27. Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid* 2004;14(7):521-4.
28. Mekarı K, Kamiyama S, Masamoto H, Sakamoto K, Aoki Y. Thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(9):498-501.
29. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012;172(2): 153-9.
30. Lorberboym M, Mechanick JI. Accelerated thyrotoxicosis induced by iodinated contrast media in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37(9):1532-5.
31. Breadmore R, McKenzie A, Arkles LB, Hicks RJ. Hyperthyroidism after radiographic contrast in a patient with separate cervical and intrathoracic multinodular goiters. *Clin Nucl Med* 1995;20(5):413-5.
32. Nolte, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hufner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996;134(3): 337-41.
33. Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiss P. [Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography]. *Acta Med Austriaca* 1993;20(1-2):13-7.
34. Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Köbberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999;140(3):264-7.