

İnfertil Kadınlarda İohexol Kullanılarak Yapılan Histerosalpingografi Tetkiki Sonrası Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Thyroid Functions After Hysterosalpingography Using Iohexol in Infertile Women

Meryem Kuru PEKCAN ¹, Ayşe Seval ERDİNÇ ¹, Aytekin TOKMAK ¹, Ali İrfan GÜZEL ¹
Gülçin YILDIRIM ¹, Gülnur ÖZAKŞİT ¹, Yaprak Engin ÜSTÜN ¹

1. SBÜ Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara

ÖZET

Amaç: Suda çözünen non-iyonik radyopak madde olan iohexol (Omnipaque™) kullanılarak çekilen histerosalpingografi (HSG) öncesi ve sonrası serum serbest T3 (triiodotironin), serbest T4 (tiroksin) ve TSH düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak.

Gereçler ve Yöntem: Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma Ocak 2015 ve Mart 2015 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 45 infertil ötiroid hastada gerçekleştirildi. Hepatik hastalık, renal yetmezlik ve akut enfeksiyonu olan hastalarla tiroid hastalığı öyküsü olan ve lityum, amiodaron ve glukokortikoid gibi anti-tiroid ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Menstrüasyonları tamamlanan ve gebe olmadıkları gösterilen tüm hastaların HSG öncesi ve HSG sonrası 1. ayda serum serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 28,3±5,5 (20–40) olarak hesaplandı. İşlem öncesi serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri sırasıyla, 3,0±0,4pg/mL, 1,0±0,2 ng/dL, 2,2±1,5 mIU/mL iken işlem sonrası, 3,1±0,3 pg/mL, 0,9±0,8 ng/dL, 1,9±0,9 mIU/mL olarak ölçüldü. Serbest T4 ve TSH düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,016, p=0,026), serbest T3'deki azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,083).

Sonuç: Her ne kadar yarılanma ömrü dakikalarla sınırlı olsa da iohexol kullanılarak çekilen HSG sonrası infertil kadınlarda tiroid fonksiyonlarında değişiklik meydana gelmektedir. Bu hastalarda işlem sonrası gelişebilecek tiroid disfonksiyonu akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: histerosalpingografi, iyot, kontrast madde, tiroid fonksiyon testi, hipotiroidi

ABSTRACT

Objective: To investigate the changes in serum free T3 (triiodothyronine), free T4 (thyroxine) and TSH levels before and after hysterosalpingography (HSG) using iohexol (Omnipaque™), a water-soluble non-ionic radiopaque substance.

Material and Methods: This prospective study was conducted in 45 infertile euthyroid patients who applied to the infertility polyclinic of Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital between January 2015 and March 2015. Patients with hepatic disease, renal insufficiency and acute infection, patients with thyroid disease and those using anti-thyroid drugs such as lithium, amiodarone and glucocorticoid were excluded from the study. Serum free T3, free T4 and TSH levels were measured before HSG and at 1 month after HSG in all patients whose menstruation was completed and who were shown not to be pregnant.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Meryem Kuru PEKCAN

Yazışma Adresi: SBÜ Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

E-posta: meryemkuru@yahoo.com

Tel: +90 (312) 306 50 00

Makale Geliş Tarihi: 14.02.2018

Makale Kabul Tarihi: 26.03.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.394557

Results: The mean age of the patients included in the study was calculated as 28.3 ± 5.5 (20-40). The free T3, free T4 and TSH levels before the procedure were 3,0 ± 0,4 pg / mL, 1,0 ± 0,2 ng / dL, 2,2 ± 1,5 mIU / mL, respectively, 3,1 ± 0,3 pg / mL, 0,9 ± 0,8 ng / dL, 1,9 ± 0,9 mIU / mL, respectively. While the decrease in free T4 and TSH levels was statistically significant (p = 0.016, p = 0.026), the decrease in free T3 was statistically insignificant (p = 0.083).

Conclusion: Though the half-life is limited to a few minutes, changes in thyroid function occur in infertile women after HSG using iohexol. In these patients, thyroid dysfunction which may develop after the procedure should be kept in mind.

Keywords: hysterosalpyngography, iodine, contrast agent, thyroid function test, hypothyroidism

GİRİŞ

Histerosalpingografi (HSG) uterin kavitenin şeklini ve fallop tüplerinin açıklığını araştırmak için yapılan radyolojik bir işlemdir. Bu test radyopak maddenin serviksten uterin kaviteye verilmesini takiben direkt radyografi veya floroskopi ile görüntü elde edilmesiyle gerçekleştirilir (1). Radyopak kontrast maddelerin %90'ı iyot içerikli olup, bunlar suda çözünen ve yağda çözünenler olarak iki gruba ayrılır. Ayrıca suda çözünen iyotlu radyopak kontrast maddeler iyonik ve non-iyonik olarak sınıflandırılır (2). HSG'de kullanılan radyopak maddelerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle uzun yarılanma ömrüne sahip yağda çözünen kontrast madde olan lipiodolün etkisi araştırılmıştır. Ancak pulmoner yağ embolisi, akut tubal blokaj, tubal enfeksiyonun reaktivasyonu ve granulom oluşumu gibi riskler nedeniyle popularitesi son yıllarda giderek azalmıştır. Suda çözünen kontrast maddelerin kullanımıyla bu komplikasyonların azaldığı görülmüştür (2).

HSG çekiminin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi konusunda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Özellikle de ötiroid hastalarda suda çözünen kontrast madde kullanılarak çekilen HSG sonrası tiroid fonksiyonlarının etkilenmesi konusunda sadece birkaç çalışma yapılmıştır.

Biz de bu çalışmada suda çözünen non-iyonik radyopak madde olan iohexol (Omnipaque™) kullanılarak çekilen HSG öncesi ve sonrası serum serbest T3 (sT3) (triiodotironin), serbest T4 (sT4) (tiroksin) ve TSH (tiroid stimule edici hormon) düzeylerindeki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya Ocak 2015 ve Mart 2015 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 45 infertil ötiroid hasta dahil edildi. Hastanenin eğitim planlama kurulundan gerekli onay alındı. Hepatik hastalık, renal yetmezlik ve akut enfeksiyonu olan hastalarla tiroid hastalığı öyküsü olan ve lityum, amiodaron ve glukokortikoid gibi anti-tiroid ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu ve ek hastalıkları yoktu. Temel infertilite testlerinden olan ve 3. gün bakılan over rezerv testleri [östradiol (E₂) ve folikül uyarıcı hormone (FSH)], lüteinleştirici hormon (LH) ve prolaktin hormonları normal aralıkta idi.

Hastalarla ilgili demografik özellikler ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından toplandı. Demografik özellikleri olarak hastaların yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, gebelik öyküsü ve infertilite tipi; bazal hormon değerleri olarak da E₂, FSH, LH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçları kaydedildi. Menstrüasyonları tamamlanan ve gebe olmadıkları gösterilen tüm hastaların HSG öncesi ve HSG sonrası 1. ayda serum serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri ölçüldü. Ötiroidizm tiroid hastalığı yokluğunda bakılan TSH değerinin [0,38-5,33 uIU/ml], sT₃'ün [2,6-4,4 pg/ml], sT₄'ün [1,0-1,6 ng/dL] normal aralıkta olan hastalar olarak tanımlandı. Önceden canlı doğumu olmayan hastalar primer infertil, olanlar ise sekonder infertil olarak sınıflandırıldı.

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ve sıklıklar bilgisayar yardımı ile hesaplandı. Tiroid fonksiyon testlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler hem ortalama±standart sapma hem de median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunuldu. HSG öncesi ve sonrası ölçülen tiroid fonksiyon testlerindeki değişimin değerlendirilmesinde bağımlı örneklem t testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 45 hasta dahil edilmiş olup Tablo 1 hastaların demografik özelliklerini ve bazal hormon değerlerini içermektedir. Tüm hastaların HSG öncesi ve HSG sonrası 1. ayda serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 28,3±5,5 (yıl) (Ortalama±standart sapma) idi. Ortalama kilo 64,8±9,1 (kg), ortalama boy 161,5±5,6 (cm), ortalama VKİ 24,8±2,9 (kg/m²) olarak tespit edildi. Gravidanın ortanca (minimum – maksimum) değeri 0 (0-6), paritenin 0 (0-1), abortusun 0 (0-5), yaşayan çocuk sayısı 0 (0-1) olarak hesaplandı. Hastaların 9'u (%20) sekonder infertil idi. Seks steroid hormonu, TFT ve prolaktin hormonları normal aralıkta idi. HSG öncesi sT₃, sT₄, TSH değerleri sırasıyla 3,0±0,4; 1,0±0,2; 2,2±1,5 idi. HSG sonrası ise sT₃, sT₄, TSH değerleri sırasıyla 3,1±0,3; 0,9±0,8; 1,9±0,9 idi. Tablo 2'de ise HSG işlemi öncesi ve sonrası serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri karşılaştırılmış olup; serbest T₄ ve TSH düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,016, p=0,026), serbest T₃'deki azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,083).

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Bazal Hormon Değerleri.

Değişken	Ortalama±standart sapma	Median (minimum - maksimum)
Yaş (yıl)	28,3±5,5	28(20-40)
Kilo (kg)	64,8±9,1	63(45-89)
Boy (cm)	161,5±5,6	162(150-180)
VKİ (kg/m ²)	24,8±2,9	24,8(18,8-32,7)
Gravida	0,4±0,9	0(0-6)
Parite	0,2±0,4	0(0-1)
Abortus	0,2±0,8	0(0-5)
Yaşayan	0,2±0,4	0(0-1)
FSH (U/L)	7,7±2,0	7,3(4,3-13,6)
LH(U/L)	5,7±2,6	5,3(3,5-14)
Estradiol (pg/mL)	54,3±23,9	50(12-98)
Prolaktin (ng/mL)	11,5±4,4	11,6(5,0-25,7)
HSG öncesi TSH(U/L)	2,2±1,5	1,9(0,6-5,3)
HSG öncesi sT ₃ (pg/mL)	3,0±0,4	3,1(2,4-3,8)
HSG öncesi sT ₄ (ng/dL)	1,0±0,2	0,9(0,6-1,7)
HSG sonrası TSH(U/L)	1,9±0,9	1,7(0,4-4,6)
HSG sonrası sT ₃ (pg/mL)	3,1±0,3	2,9(2,3-3,8)
HSG sonrası sT ₄ (ng/dL)	0,9±0,8	0,8(0,6-1,5)

Tablo 2: Tiroid Fonksiyonlarındaki Değişime ait Bağımlı Örneklem t testi Tablosu.

Değişken	Ortalama fark	Ortalama farkın Standart sapması	Ortalama farkın Standart hatası	%95 güven aralığı		t	p	
				En düşük	En yüksek			
sT ₃ ^a	sT ₃ ^b	0,13667	0,51744	0,07714	-0,01879	0,29212	1,772	0,083
sT ₄ ^a	sT ₄ ^b	0,08889	0,23786	0,03546	0,01743	0,16035	2,507	0,016
TSH ^a	TSH ^b	0,34918	1,01383	0,15113	0,04459	0,65377	2,310	0,026

sT₃; serbest triiodotironin, sT₄; serbest tiroksin, TSH; tiroid stimüle edici hormone, a işlem öncesi, b işlem sonrası. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır

TARTIŞMA

HSG uterus ve fallop tüplerini değerlendirmek için kullanılan radyolojik bir görüntüleme yöntemi olup; konjenital uterin anomali, peritubal adezyon, peritona kontrast maddenin geçişinin olup olmadığını, varsa tubal patolojiyi değerlendirmemizi sağlar. İşlem için kullanılan ideal kontrast maddenin endometrium, tüp ve peritubal alan için nontoksik, non iritan olması gerekmektedir. Yağ bazlı kontrast madde kullanılarak çekilen HSG işlemlerinde alerjik reaksiyon, şok tablosu, pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonların olabileceği rapor edilmiştir. Mearu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSG çekiminde yağda çözünen kontrast madde kullanılmış olup; çalışmaya 180 ötiroid, 28 subklinik hipotiroidi, 13 subklinik hipertiroidi olmak üzere toplam 214 hasta dahil edilmiş. Öncesinde hipotirodisi olan grupta ötiroid olanlara göre HSG sonrası subklinik hipotiroidi görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı görülmüş ($p < 0.001$) (3). Biz de çalışmamızda yan etkisinin daha az olduğu düşünülen suda çözünen non-iyonik radyopak madde olan ioheksol (OmnipaqueTM) kullanılarak çekilen HSG öncesi ve sonrası sT3, sT4 ve TSH düzeylerini kıyasladık. HSG sonrası sT4 ve TSH düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, sT3'deki azalmayı istatistiksel olarak anlamsız bulduk.

Lindequist ve ark.yaptıkları 2 geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarında; yağ bazlı ile su bazlı kontrast madde kullanımını görüntü kalitesi açısından karşılaştırmışlar ve fimbrialar ile uterusun dış kontürünün yağ bazlı kontrast kullanımında yüksek vizkozite nedeniyle görüntü kalitesini bozduğunu saptamışlardır (4, 5).

Nor ve arkadaşları 204 hastanın dahil edildiği bir çalışmada suda çözünen iyonik ve non-iyonik kontrast maddelerle HSG çekimi ile görüntü kalitesini karşılaştırmışlar. Düşük ozmolar kontrast madde (Iopramide ve Ioxaglate) kullanılarak çekilen HSG ile yüksek ozmolar kontrast madde (Iodamide) arasında görüntü kalitesi açısından fark izlememişler. İntravazasyon ve bilateral tubal blokajın yüksek ozmolariteye bağlı olarak en fazla Iodamide kullanımlarında olduğunu görmüşler (6).

Pekçok çalışmada aşırı iyot maruziyetinin tiroid fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinden bahsedilmiştir (7-9). So ve ark. ise yağda ve suda çözünen kontrast madde kullanılarak çekilen HSG'nin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi konulu yaptıkları çalışmada 164 hastaya yağda çözünen, 94 hastaya suda çözünen kontrast kullanılarak HSG çekmişler. Hastaların işlem sonrası ilk 3 ay ve 12.ay TSH ve sT4 düzeyleri bakılmış ve yağda çözünen opakla çekilen grupta %25, suda çözünen grupta %10 subklinik hipotiroidi izlemişlerdir. Yazarlar özellikle gebelik planlayan hastalarda suda çözünen kontrast madde kullanılarak HSG çekmenin daha güvenli olduğu vurgulanmıştır (10).

Tiroid disfonksiyonunun gebelik kayıpları üzerine etkisi bir diğer önemli konu olup, gebelik esnasın-

da fazla iyot alımına bağlı olarak hem anne hem de bebekte tiroid fonksiyonları etkilenmektedir (11, 12). Özellikle iyottan zengin kontrast madde ile HSG çekimi sonrası bu etkilenme daha belirgin olmaktadır. Mearu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yağda çözünen kontrast madde kullanılarak çekilen HSG sonrası %15.6 ötiroid hastada subklinik hipotiroidi (TSH>3.0 mIU/L) geliştiği görülmüştür (3). Yine başka bir çalışmada bu hastalardaki subklinik hipotiroidi gelişiminin uzun dönem aşırı iyot maruziyetine bağlı olduğu, HSG sonrası kanda 6. haftada bile iyot konsantrasyonunun yüksek olduğu bu durumun yağda çözünen kontrast madde kullanımına bağlı olduğu gösterilmiştir (13). Gebelik esnasında izlenen subklinik hipotiroidi aynı zamanda düşükler için de risk faktörüdür. Schneur ve arkadaşlarının çalışmasında TSH seviyesi 95 percentilin üzeri olan hastalarda, TSH seviyesi 95 percentilin altında olanlara göre düşük riskinin 3.66 kat daha fazla olduğu görülmüştür (14). Negro ve arkadaşları (15) 4123 tiroid antikör negatif hastayı erken gebelik döneminde düşük oranları açısından değerlendirmişler ve TSH'sı yüksek olan (2,5-5.0 mIU/L) grupta TSH'ı 2.5 mIU/L'nin altında olan gruba göre daha fazla düşük olduğunu saptamışlardır (15). Su ve arkadaşlarının çalışmasında ise gebeliğin ilk 20 haftasında izlenen subklinik hipotiroidin artmış fetal distres, preterm doğum, nörogelişimsel gelişmede gecikme ile ilişkili olduğu saptanmış. Aynı zamanda klinik hipotiroidi, subklinik-klinik hipertiroidin de kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür (16). 38 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise subklinik hipotirodi olanlarda preeklampsinin 1.7 kat, perinatal mortalitenin de 2.7 kat arttığı görülmüştür (17).

Sonuç olarak baktığımızda her ne kadar hasta sayısının sınırlı olması, takip süresinin kısa olması, tek merkezli bir çalışma olmasına rağmen çalışmamız daha kapsamlı diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir. Yarılanma ömrü kısa da olsa ioheksol kullanılarak çekilen HSG sonrası infertil kadınlarda tiroid disfonksiyonu akılda bulundurulmalıdır. Bu konuda takip süresinin daha uzun olduğu, geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Abdullah BJJ, Ng KH, Rassiah P. A comparison of radiation dose and image quality in hysterosalpingography using conventional and high kilovolt techniques. *J HK Coll Radiol* 2001;4:133-136.
2. *Intravascular contrast media. in: Stephan C, Richard N eds. A guide to radiological procedure. Edinburgh, UK: WB Saunders, 2001:27-40.*
3. Mearu K, Kamiyama S, Masamoto H, et al. Thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:498-501.
4. Lindequist S, Justesen P, Larsen C et al. Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. *Radiology* 1991;179(1):69-74.

5. Lindequist S, Rasmussen F, Larsen C. Use of iotrolan versus ethiodized poppy-seed oil in hysterosalpingography. *Radiology* 1994;191(2):513-517.
6. H Mohd Nor, KJ Jayapragasam, BJJ Abdullah. Diagnostic image quality of hysterosalpingography: ionic versus non ionic water soluble iodinated contrast media. Available online at <http://www.bij.org/2009/3/e29> doi: 10.2349/bij.5.3.e29.
7. Han H, Xin P, Zhao L, Xu J, Xia Y, Yang X, Sun X, Hao L. Excess iodine and high-fat diet combination modulates lipid profile, thyroid hormone, and hepatic LDLr expression values in mice. *Biol Trace Elem Res* 2012; 147: 233-239.
8. Hussein Ael-A, Abbas AM, El Wakil GA, Elsa-manoudy AZ, El Aziz AA. Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2012; 90: 617-625.
9. Basalaeva NL. Iodine-induced thyroid blockade: role of selenium and iodine in the thyroid and pituitary glands. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154: 244-254.
10. Shuhei So, Wakasa Yamaguchi, Hiroko Tajima, Takeshi Nakayama, Naoaki Tamura, Naohiro Kanayama & Fumiko Tawara. The effect of oil and water-soluble contrast medium in hysterosalpingography on thyroid function. *Gynecological Endocrinology*; 2017.
11. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004;14:1077-1083.
12. Sasaki Y, Kikuchi A, Murai M, et al. Fetal goiter associated with preconception hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;10:15902.
13. Kaneshige T, Arata N, Harada S, et al. Changes in serum iodine concentration, urinary iodine excretion and thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium (lipiodol). *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E469-472.
14. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, et al. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3115-122.
15. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-48.
16. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3234-41.
17. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.