



© Aytül Coşar Ertem,
© Melike Şeyda Dağdelen,
© Simge Yıldız,
© Ferda Şöhret Kahveci,
© Nermin Kelebek,
© Remzi İşçimen

Yoğun Bakımda Terapötik Plazmaferez Uygulanan Bir Tiroid Fırtınası Olgusu

Therapeutic Plasmapheresis Therapy in Patient with Thyroid Storm in the Intensive Care Unit

Geliş Tarihi/Received : 21.11.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 15.01.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Aytül Coşar Ertem, Melike Şeyda Dağdelen, Simge Eryıldız, Ferda Şöhret Kahveci, Nermin Kelebek, Remzi İşçimen
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Dr. Aytül Coşar Ertem (✉),
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta : aytulcosar_gs29@hotmail.com
Tel. : +90 553 462 12 16
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-2767-1483

ÖZ Tiroid fırtınası, hızla tedavi edilmediğinde çoklu organ yetersizliği ve mortalite artışı ile sonuçlanan klinik bir durumdur. Genel tedavi seçenekleri; anti-tiroid ilaçlar, radyoaktif iyot ve tiroidektomi uygulamasıdır. Terapötik plazmaferez (TP); özellikle geleneksel tedavi yöntemleriyle başarılı olunamayan veya bu tedavi yöntemlerini tolere edemeyen hastalarda dengeleyici bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülebilir. Bu olgu sunumuyla; TP'nin yaşamı tehdit eden koşullarda standart tedavi yöntemlerine eklenebilecek alternatif bir yaklaşım olabileceğini paylaşmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Tiroid fırtınası, terapötik plazmaferez, olgu sunumu

ABSTRACT Thyroid storm is a rare clinical condition, and failure in management can lead to multiorgan failure and carries a high mortality. The comprehensive treatment approach is the administration of antithyroid drugs and radioactive iodine and thyroidectomy. The treatment option of therapeutic plasmapheresis (TP) should be considered as a stabilizing measure, especially when patients have failed or can not tolerate conventional treatment. This case report aimed to share that TP might be an alternative approach to be added to standard treatment methods in life-threatening conditions.

Keywords: Thyroid storm, therapeutic plasmapheresis, case report

Giriş

Tiroid fırtınası, tirotoksikozun ciddi klinik belirtileri ile karakterize, nadir görülen, hızla tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan bir durumdur. Tiroid fırtınası insidansının %2-16 arasında değiştiği, genel mortalite oranının ise %8-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve 10 yıllık süreci kapsayan bir çalışmada, tiroid fırtınası insidansının 0,57 ve hastaneye yatan tiroid fırtınalı hastalarda mortalite oranının ise %1,2-3,6 arasında olduğu belirtilmiştir (3).

Genel tedavi yaklaşımında tiroid hormon sentezini, salınımını ve periferik etkilerini bloke eden destekleyici tedavilerin uygulanması amaçlanır. Bu kombinasyonlar genellikle ötiroid durumu sağlamakta yeterlidir. Fakat anti-

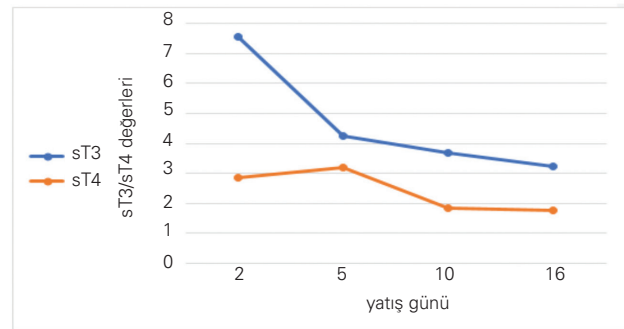
tiroid ilaçların yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı veya kullanılmalarına rağmen klinik kontrolün sağlanmadığı hastalarda, ötiroid hormon statüsünü korumak için başka tedavilere ihtiyaç vardır. 1970'lere dayanan olgu bildirimlerinde, kanda artmış olan tiroid hormonlarının TP ile etkili ve hızlı bir şekilde temizlenebileceği gösterilmiştir (4). Fakat günümüzde yapılan çalışmalarda, TP'nin rutin kullanımı veya aleyhinde net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tiroid krizinde kullanılan geleneksel yöntemlerin etkili olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda plazmaferez bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu yazıda, bilinen guatr hastalığı olan, pnömoni ve akut solunum yetersizliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavisi sürerken tiroid fırtınası gelişen bir olgumuzda anti-tiroid medikal tedavisi ve TP uygulamasının tedavideki etkinliğini tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yetmiş yedi yaşında kadın hasta, idrardan kan gelme ve nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde; hipertansif (172/79 mm/Hg), taşikardik (106 atım/dk), takipneik (25 solunum/dk) ve normotermikti (37,5 °C). Boyun ön duvarını tamamen dolduran yaklaşık 10 cm çapında guatrı mevcuttu. Maske ile oksijen uygulanırken, periferik oksijen satürasyonu %96 idi. Dinlemekle kardiyak sistolik üfürüm mevcuttu. Hastaya daha önce tiroidektomi operasyonu önerilmesine rağmen, kendi isteği üzerine medikal tedavi [propranolol (PTU) 2x50 mg] ile takip edilmekteydi. Laboratuvar parametrelerinde lökositoz ve anemi [beyaz küre: 15,72 K/µL (normal aralık 4,5-11K/µL), hemoglobin: 8,3 g/dL (normal aralık: 11,5-15 g/dL)] dışında anormal bulgu yoktu. Akciğer grafisinde, sol hiler bölgede yaygın hiperdens görünüm saptandı ve pnömoni ön tanısı ile göğüs hastalıkları kliniğine yatırıldı. Klinikte takibi sırasında şuur bozulan ve solunum sıkıntısı gelişen hasta, akut hiperkapnik solunum yetersizliği (pCO₂: 51 mmHg) tanısı ile yoğun bakıma alındı. Yatışını takiben entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine (SIMV-PC mod, FiO₂: %40, PEEP: 6 cmH₂O) alındı ve pnömoniye yönelik başlanan antibiyotik tedavisine (siprofloksasin 2*200 mg ve piperasilin tazobaktam 3*4,5 gr) devam edildi. Yatışının 2. gününde dirençli supraventriküler taşikardi gelişmesi üzerine önce esmolol infüzyonu başlandı ve kademeli olarak dozu artırıldı (50-250 mikrogram/kg/dakika), doz artırımına rağmen yanıt alınmayınca amiodaron (150 mg) bolus uygulandı. Yapılan ekokardiyografide kalp yetmezliği saptanmadı, kardiyak fonksiyonları normaldi. Aritmi etiyojisine yönelik bakılan tiroid fonksiyon testleri (TFT), hipertiroidi [serbest T4: 2,85

ng/dL (normal aralık: 0,7-1,48 ng/dL), serbest T3: 7,57 ng/dL (normal aralık: 1,71-3,71 ng/dL)] ile uyumlu saptandı (Tablo 1). Bunun üzerine, kontrol edilemeyen taşikardi ve hipertiroidi laboratuvarı ile tiroid krizi tanısı kondu ve PTU 3x150 mg po doza çıkarıldı, hidrokortizon (5x20 mg) iv infüzyon şeklinde tedavisine eklendi. Bu tedavi başlandıktan 3 gün sonra bakılan TFT'de hipertiroidin devam ettiği görüldü ve PTU dozu 4x200 mg po şeklinde artırıldı. Bu doz sonrası ritm kontrol altına alındı ve tiroid hormon düzeyleri normal aralıktaki bulundu (Şekil 1). Yatışının 6. gününde ani kardiyak arrest gelişti, başarılı kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası 7. dk'de kardiyak atım elde edildi. Arrest sonrası karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ciddi oranda yükseldi (Tablo 2). PTU tedavisine, karaciğer fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirebileceği düşünülerek 1 gün ara verildi. Yatışının 8. gününde tiroid fırtınası tablosu devam eden ve KCFT düşmeye başlayan hastaya, 1 seans TP uygulandı ve aynı gün tekrar PTU (4x100 mg po) başlandı. KCFT, PTU başlandıktan sonra da azalmaya devam etti (Şekil 2). Bir seans uygulanan TP



Şekil 1. Yoğun bakım takip sürecinde tiroid hormonlarının seyri
sT3: serbest triiodotironin, sT4: serbest tiroksin

Tablo 1. Tiroid fırtınası sürecinde bakılan tiroid fonksiyon testleri sonuçları

	Normal aralık	Bazal TFT	MT'den 3 gün sonraki TFT	TP + MT 2 gün sonraki TFT	TP + MT 8 gün sonraki TFT
TSH	0,35-4,94 mIU/L	<0,0025 mIU/L	<0,0025 mIU/L	<0,0025 mIU/L	<0,0025 mIU/L
sT3	1,71-3,71 ng/dl	7,57 ng/L	4,24 ng/L	3,67ng/L	1,82ng/L
sT4	0,7-1,48 ng/dl	2,85 ng/dl	3,21 ng/dl	1,84 ng/dl	1,14ng/dl

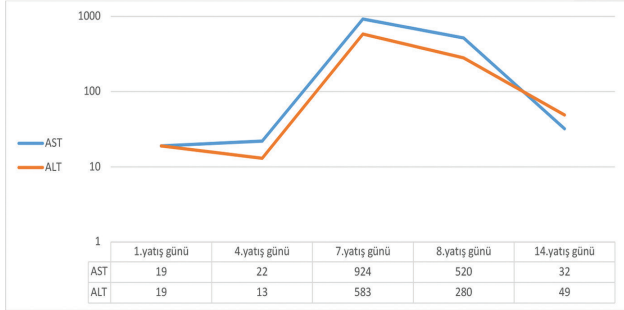
MT: Medikal tedavi, TP: Terapötik plazmaferez, TFT: Tiroidfonksiyon testleri, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT3: Serbest triiodotironin, sT4: Serbest tiroksin

Tablo 2. Yoğun bakım takibi boyunca karaciğer fonksiyon testleri değerleri

	Normal aralık	Bazal KCFT	Yatışının 6. günü	Yatışının 8. günü	Yatışının 14. günü
AST	11-24 U/L	19 U/L	22 U/L	520 U/L	32 U/L
ALT	7-28 U/L	19 U/L	13 U/L	280 U/L	49 U/L

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

sonrası herhangi bir yan etki izlenmedi. Yatışının 16. gününde TFT değerlendirildiğinde, hasta ötiroidik bulundu (Tablo 1, Şekil 1). Takiplerinde hemodinamisi stabilleşen hastaya TP uygulamasının tekrarı düşünülmedi ve PTU tedavisine 2x100 mg po dozuna düşürülerek devam edildi. Hasta yatışının 17. gününde septik şok nedeni ile kaybedildi.



Şekil 2. Yoğun bakım takip sürecinde KCFT seyri

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

Tartışma

Tiroid fırtınası; akut enfeksiyon, geçirilen operasyon veya travma gibi sebeplerle ortaya çıkan, çoklu organ yetersizliğine ve mortaliteye sebep olabilen hipertiroidi tablosunun şiddetli halidir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genel görüş; dolaşımda ani artan, aşırı miktardaki serbest fraksiyondaki tiroid hormonlarının, tiroid hormon reseptörlerine artmış afinite ile bağlanması sonucu oluştuğu şeklindedir (1). Tirotoksikoz ile tiroid fırtınası arasındaki ayırım klinik tecrübeye bağlıdır. Ayrıca, tiroid fırtınası tanısında standardizasyonu sağlamak amacıyla Burch-Wartofsky puanlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3). Olgumuzun bu puanlama sistemine göre skoru; 70 puan hesaplandı ve yüksek olasılıklı grupta idi. Ancak, bu skorlama sistemi tanı koymada veya tedaviyi başlatmada klinik kararın yerine geçmemeli, tirotoksikoz bulguları ciddi seyreden hastalarda tiroid fırtınası gelişebileceği dikkate alınarak tedavide hızlı davranılmalıdır.

Tablo 3. Burch-Wartofsky puanlama sistemi

Tanı kriterleri	Puan	
Ateş (°C)	37,2-37,7 °C	5
	37,8-38,2 °C	10
	38,3-38,8 °C	15
	38,9-39,4 °C	20
	39,5-39,9 °C	25
	>40 °C	30
Taşikardi	99-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	>140	25
	Atriyal fibrilasyon varlığı	10
Kalp yetmezliği	Hafif (pretibial ödem varlığı)	5
	Orta (bibaziler akciğer ralleri)	10
	Ciddi (pulmoner ödem)	15
Santral sinir sistemi tutulumu	Hafif (Ajitasyon)	10
	Orta (deliryum, psikoz, ciddi letarji)	20
	Ciddi (nöbet, koma)	30
Gastrointestinal-hepatik disfonksiyon	İlımlı (diare, bulantı-kusma, abdominal ağrı)	10
	Ciddi (açıklanamayan sarılık)	20
Presipite edici faktör	Negatif	0
	Pozitif	10
Toplam skor: <25 puan: Düşük ihtimal, 25-44 puan: Orta ihtimal, ≥45 puan: Yüksek ihtimal		

Tirotoksik kriz tedavisinde hipertiroidide olduğu gibi üç ana yöntem mevcuttur; anti-tiroid ilaçlar, radyoaktif iyot ablasyon tedavisi ve cerrahi tedavi (5). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda; TP'nin, serum tiroid hormon seviyelerini etkin bir şekilde düşürülebildiği ve hızla klinik iyileşme sağlayabildiği, sonrasında da rutin ablasyon tedavi seçenekleri ile devam edilebileceği gösterilmiştir (6,7). Olgumuzda, kardiyak arrest sonrası KCFT'nin yükselmesi üzerine, antitiroid tedavi ilişkili karaciğer toksisitesini dışlayamadığımız ve ek toksisiteden kaçınmak istediğimiz için medikal tedaviye ara vererek, bir seans TP uygulamayı tercih ettik. Ertesi gün KCFT'de azalma görülen hastamıza, TP ile devam etmek yerine, daha düşük doz PTU ile medikal tedaviye başlamayı seçtik. Nitekim düşük doz PTU ve TP'nin akabinde hem klinik hem de laboratuvar olarak hastanın ötiroidik olduğunu gördük. Bu tablodan yola çıkarak, öncesinde tek başına uygulanan 4 günlük PTU tedavisine göre, TP ile beraber uygulanan PTU'nun hipertiroidi tablosunu daha efektif ve hızlı düşürebildiğini saptadık (Tablo 1).

Terapötik plazmaferez uygulaması; hasta kanının bileşenlerinden ayrılan plazmasının, kolloid replasman çözeltisi (albümin ve/veya plazma) ile yer değiştirilmesi esasına dayanan ekstrakorporeal bir kan saflaştırma tekniğidir. TP; proteinle taşınan hormonları, zararlı plazma bileşenlerini, antikolları, immünkompleksleri ve toksinleri dolaşımdan hızla uzaklaştırarak çeşitli hastalıklarda faydalı olabilmektedir (8). Tiroid hormonlarının büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlı olduğundan bu uygulama, tiroid hormonlarının hücre içi bölümünden replasman çözeltisine seyreltilmesini sağlayarak serbest tiroid hormonlarının konsantrasyonunu azaltır. Tedavi edici etkisi genellikle geçicidir, sonrasında ablatif bir tedavi seçilmelidir. TP'den 6 gün sonra hastamızı sepsis nedeni ile kaybettiğimiz için, TP'nin geçici etkisinin ne kadar sürdüğünü ne yazık ki gösteremedik.

Bu tekniğin, istenmeyen yan etkilerinin etkilerinin görülme sıklığı yaklaşık olarak %5'tir (4,7). Kayda değer yan etkileri arasında; transfüzyon reaksiyonu, sitratla ilişkili bulantı ve kusma, vazovagal veya hipotansif reaksiyonlar, solunum sıkıntısı, tetani veya nöbet sayılabilir. Ölüm nadir görülmekle birlikte, genellikle altta yatan başka bir hastalığa bağlı olabilmektedir (9). Olgumuzda TP'nin herhangi bir yan etkisi ile karşılaşmadık. Ancak, sadece tek seans TP uyguladığımız için yan etki saptayamamış da olabiliriz.

Terapötik plazmaferezin tiroid fırtınası tedavisinde kullanımı; ilk olarak 1970'lerde Ashkar ve ark. (4) tarafından

medikal tedaviye dirençli üç olguda dramatik bir yanıt elde edilmesi sonucunda tanımlandı. O zamandan günümüze dek tiroid fırtınasında TP kullanımı ile tiroid hormon seviyelerinin hızla normal değerlere gerilediği ve başarılı klinik yanıt oluştuğunu gösteren olgu bildirimleri devam etti (10,11). Ancak, son zamanlarda Koball ve ark.'nın (12) yaptığı bir çalışmada ise, geleneksel TP'nin tek başına başarısız olduğu, TP sonrasında tek geçişli albümin diyalizi kullanıldığında daha fazla miktarda tiroid hormonu temizlendiği ve daha etkin bir iyileşme sağlandığı bildirildi.

Neticede bu olgu sunumlarından da anlaşıldığı üzere, TP'nin hipertiroidideki kullanımı ve etkisi net değildir. En son yayımlanan Amerikan Aferez Derneği (ASFA) rehberinde, TP'nin tiroid fırtınasında optimal rolü tam olarak belirlenemediği için tedavi kararının kişiselleştirilmesi önerilmektedir. ASFA önerisine göre TP, klinik iyileşme sağlanıncaya kadar her 2-3 günde bir 40-50 mL/kg replasman solüsyonu ile yapılmalıdır. Bununla birlikte, hormon seviyelerinden bağımsız olarak klinik stabilizasyon görülse de TP'nin devam etmesi gerektiği belirtilmektedir. Çünkü klinik iyileşme hormon konsantrasyonundaki düşüşten daha önce görülebilir (8).

Sonuç olarak, olgumuzda medikal tedavi ile birlikte kullandığımız TP sonrası hem laboratuvar hem klinik yanıtın daha hızlı olduğunu saptadık. Bu nedenle, özellikle yaşamsal fonksiyonları tehdit altında olan ve hızla tedavi gerekliliği şart olan hastalarda, TP'nin standart tedavilere alternatif veya ilave bir tedavi olarak kullanılabilmesi kanısındayız.

Etik

Hasta Onayı: Hasta yoğun bakım ünitesine yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.Ş.K., R.İ., Dizayn: S.E., F.Ş.K., N.K., Veri Toplama veya İşleme: A.C.E., M.Ş.D., S.E., N.K., Analiz veya Yorumlama: F.Ş.K., N.K., Literatür Arama: A.C.E., M.Ş.D., Yazan: A.C.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek olmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Burch HB, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-77.
2. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Ihuri T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Japan Thyroid* 2012;22:661-79.
3. Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, Tome RG, Peng L, Umpierrez GE. National trends in incidence, mortality, and clinical outcomes of patients hospitalized for thyrotoxicosis with and without thyroid storm in the United States, 2004-2013. *Thyroid* 2019;29:36-43.
4. Ashkar FS, Katims RB, Smoak WM, Gilson AJ. Thyroid Storm Treatment with Blood Exchange and Plasmapheresis. *JAMA* 1970 Nov 16;214:1275-9.
5. Tirotoksikoz ve Hipertiroidi. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (ISBN: 978-605-4011-15-5) 2015, Bölüm 8, s54-67.
6. Min SH, Phung A, Oh TJ, Han KS, Kim MJ, Kim JM, et al. Therapeutic plasmapheresis enabling radioactive iodine treatment in a patient with thyrotoxicosis. *J Korean Med Sci* 2015;30:1531-4.
7. Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 2011;15:522-31.
8. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.
9. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Price TH, Randels MJ, Smith JW. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999;39:282-8.
10. Herrmann J, Hilger P, Kruskemper HL. Plasmapheresis in the treatment of thyrotoxic crisis (measurement of half-concentration times for free and total T3 and T4). *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1973;173:22.
11. Petry J, Van Schil PE, Abrams P, PG Jorens. Plasmapheresis as effective treatment for thyrotoxic storm after sleeve pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1839-41.
12. Koball S, Hickstein H, Gloger M, Hinz M, Henschel J, Stange J, et al. Treatment of thyrotoxic crisis with plasmapheresis and single-pass albumin dialysis: a case report. *Artif Organs* 2010;34:E55-8.