



Ramazan Baldemir,
Hatice Yağmurdur,
Figen Leblebici,
Bayazıt Dikmen,

Tirotoksik Gebe Hastada Preoperatif Terapötik Plazmaferez Sırasında Gelişen Anafilaktik Reaksiyon

Anaphylactic Reaction in Thyrotoxic Pregnant Patient During Preoperative Therapeutic Plasmapheresis

Geliş Tarihi/Received:17.06.2013
Kabul Tarihi/ Accepted: 21.10.2013

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 1300-5804

Ramazan Baldemir (✉), Figen Leblebici, Bayazıt Dikmen
S. B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Hatice Yağmurdur
S. B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: baldemir23@yahoo.com
Tel.: +90 312 508 40 00

ÖZET Tirotoksik hastalarda hastanın ötiroid hale gelebilmesi için antitroid ilaçlar, potasyum iyodür, beta blokerler ve kortikosteroidler genellikle yeterlidir. Zaman zaman bu tedavi seçenekleri hastayı ötiroid hale getirmek için yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda terapötik plazmaferez uygulaması alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Bu olgu sunumunda tirotoksik gebe hastada terapötik plazmaferez sırasında anafilaktik reaksiyon gelişmesi ve sonrasında hastanın cerrahiye hazırlanması sürecinde gelişen durumların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Plazmaferez, anafilaktik reaksiyon, tirotoksikoz, albumin

SUMMARY Antithyroid drugs, potassium iodur, beta blockers and corticosteroids are generally enough for thyrotoxic patients to make them euthyroid. These treatment methods are sometimes insufficient to render these patients euthyroid. In these cases, therapeutic plasmapheresis can be an alternative way of treatment. In this case report, we aimed to discuss the anaphylactic reaction in a pregnant patient during therapeutic plasmapheresis and the interventions for surgery after anaphylactic reaction.

Key Words: Plasmapheresis, anaphylactic reaction, thyrotoxicosis, albumin

Giriş

Tirotoksikoz, çoğunlukla Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) ve Graves hastalığı gibi durumlarla birliktelik gösteren dolaşımda tiroid hormon düzeylerinin yükselmesi ile karakterize çoklu sistem tutulumu ile giden klinik bir sendromdur (1). Tirotoksikoz genellikle tiroid bezinin aşırı çalışmasına bağlı olarak tiroid hormonlarının fazla üretimine bağlıdır. Subakut tiroidit, iyot aşırı alımına bağlı hipertiroidi ve tiroid hormonlarının aşırı alımı, daha az sıklıkla görülen tirotoksikoz nedenleridir (2).

Tiroid hastalıkları, doğurgan yaştaki kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle hamilelik esnasında tiroid ile ilgili problemlerle karşılaşma olasılığı oldukça yüksektir (3). Tedavi edilmemiş ciddi maternal hipertiroidi, hem annede hem de fetusta bazı komplikasyonlara yol açabilir. Gebelikte görülen tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır. Tüm gebelerin %0,1-0,4'ünde maternal tirotoksikoz meydana gelmektedir. Gebelikte görülen tirotoksikoz nedenleri: Graves hastalığı, TMNG, toksik adenom, tiroiditler, gestasyonel tirotoksikoz, trofoblastik hastalıklar veya fazla tiroid hormon alımı olabilir (4).

Gebelikte hipertiroidi prevalansı %0,02-0,05'dir. Hipertiroidide en sık gözlenen maternal komplikasyonlar; abortus, prematür doğum, plasenta dekolmanı, preeklampsi, tiroid fırtınası, enfeksiyon, konjestif kalp yetmezliği, hiperemesis gravidarumdur. En sık fetal komplikasyonlar ise neonatal tirotoksikoz, hipotiroidi, guatr, İUGG, prematurite, ölü doğum ve konjenital anomalilerdir (5).

Tirotoksik hastayı ötiroid hale getirmek için antitiroid ilaçlar, kolestimamin, beta blokerler kombinasyonları genellikle yeterlidir, (6) ancak iatrojenik tirotoksik olgularda ya da antitiroid ilaçlara dirençli tirotoksik olgularda, terapötik plazma değişimi literatürde belirtilen alternatif bir yöntemdir (7,8,9).

Plazmaferez işlemi sırasında, değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek amacıyla %5 albumin, taze donmuş plazma (TDP), hidroksietilstarch (HES) veya bunların karışımı gibi çeşitli sıvılar kullanılmaktadır.

Bu olgu sunumuyla, tirotoksik gebe hastada TDP ile yapılan terapötik plazmaferez (TP) sırasında anafilaktik reaksiyon gelişmesi ve sonrasında hastanın cerrahiye hazırlanması sürecinde gelişen durumların ve TDP yerine human albumin kullanımının tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

On üç yıl önce dış merkezde, TMNG nedeniyle subtotal tiroidektomi ameliyatı geçiren 45 yaşındaki kadın hastanın düzenli kontrol yaptırmadığı hikayesinden öğrenildi. Üç yıldır TMNG nedeni ile propiltiourasil (PTU) kullanmış ancak iki ay önce gebe olduğu anlaşılınca PTU kesilmiş. Son 1 haftadır

ateş, halsizlik ve çarpıntı şikayetleri olan hastada tirotoksikoz, pansitopeni ve KC enzim yüksekliği saptanması nedeni ile hastanemiz acil servisine sevk edilen hasta yoğun bakıma yatırıldı. Bilinci açık, koopere oryante olan hastanın TA: 121/78, Nabız: 103/dk, Solunum Sayısı: 30/dk olarak ölçüldü. Hastanın fizik muayenesinde taşikardi ve gebelik dışında başka bulguya rastlanılmadı.

Kabulünde USG'de 13 hafta 1 günlük gebeydi ve TSH: 0,02 mikroÜ/ml, sT4: 4 ng/dl, sT3: 15,7 pg/ml, WBC: 2500/mm³, AST: 93 U/lt, ALT: 101 U/lt olarak tespit edildi.

Endokrinoloji, kadın doğum, genel cerrahi kliniği ve yoğun bakım kliniği doktorları tarafından oluşturulan konsey kararı gereği nötropenik ve KC enzim yüksekliği olan hastaya antitiroid ilaç verilemedi. Gebe olduğu için radyoaktif iyot tedavisi de yapılmadı. Konsey kararı ile operasyon ile ilgili hasta ve yakınları bilgilendirilerek onayları alındıktan sonra, total tiroidektomi yapılması planlandı. Total tiroidektomiye hazırlık amacı ile prednol 60 mg 1x1, dideral 3x20 mg, lugol 2x10 damla tedavisi başlandı ve yoğun bakım ünitesinde terapötik plazmaferez (TP) planlandı. TP başlamasını takiben ilk 2-3 dk içerisinde hastada ani hipotansiyon, bradikardi, bilinç kaybı ve solunum arresti gelişmesi üzerine hastada TDP'ye bağlı anafilaktik reaksiyon düşünülerek hemen plazmaferez durduruldu ve kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR)'a başlandı. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanan hastanın, toplam 1 mg adrenalin ve 0,02 mg/kg dozda atropin uygulamasını takiben 3 dk içerisinde ritmi normale dönerek bilinci açıldı. SIMV volüm kontrollü modda, Tidal Volüm: 500 ml, Solunum Frekansı: 12/dk olarak başlanan ventilatör ayarları ile hastanın takibine devam edildi. Entübasyon sonrası yapılan muayenesinde bilateal akciğer sesleri doğal, çekilen akciğer grafisi ise normal olarak tespit edildi. Ertesi gün sorunsuzca ekstübe edilen hastanın total tiroidektomiye hazırlanması amacıyla replasman solüsyonu olarak %5 human albumin kullanılarak TP planlandı ve ek olarak üç gün süreyle steroid, beta bloker ve lugol başlandı. Sorunsuzca gerçekleştirilen 3 seans TP'nin ardından TSH: 0,02 mikroÜ/ml, sT4: 1,8 ng/dl, sT3: 4,9 pg/ml, olması üzerine hastada total tiroidektomi gerçekleştirildi. Ameliyatı sorunsuzca tamamlanan hastada, ameliyattan hemen sonra lugol tedavisi kesilirken üçüncü günde diğer tedavileri de kesildi. Ameliyat sonrası beşinci günde yoğun bakımdan servise çıkarılan hastanın sonrasında kadın doğum kliniği tarafından bebekte anomali taraması için yakın takibe alındığı öğrenildi.

Tartışma

Altta yatan nedene bağlı olarak tirotoksikoz tedavisinde üç form bulunmaktadır. 1- Antitiroid ilaçlar, 2- Radyoaktif iyot tedavisi, 3- Cerrahi tedavi (1,10,11). Tirotoksikozu kontrol edilmemiş hastalar tiroid fırtınasına bağlı olarak yüksek

mortaliteye sahiptir (12). Literatürde terapötik plazma değişiminin bu hastaları cerrahiye hazırlamak için alternatif bir yöntem olduğu belirtilmektedir (7,8,9). Terapötik plazmaferez rölatif olarak güvenli bir metoddur. Mortalite oranı %0,03-0,05'dir (13).

Terapötik plazmaferez çeşitli hastalıklarda faydalıdır (14). Plazmaferezde hedef zararlı plazma bileşenlerini, sıklıkla zararlı antikorları azaltmaktır (15). Tiroid hormonları %99 oranında plazma proteinlerine bağlı bulunmaktadır. Bu plazma proteinleri de plazmaferez ile kandan uzaklaştırılmaktadır (16). Hipotansiyon ve periferik ödemden korunmak için bazı kolloid içerikli sıvılarla hastadan alınan plazma replase edilmelidir. İdeal replasman solüsyonları hastanın anormal komponentlerden arındırılmış kendi plazmasıdır, ancak bu nadiren mümkün olmaktadır. Pratik olarak en sık seçenek ya donör plazması ya da bunun derivasyonlarıdır (15).

Plazmaferez işlemi sırasında değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek amacıyla %5 albumin, taze donmuş plazma, hidroksietilstarch (HES) veya bunların karışımı gibi çeşitli sıvılar kullanılmaktadır. Seçilecek sıvılara hastanın albumin seviyesine, koagülasyon profiline ve altta yatan hastalığına göre karar verilmektedir. TDP kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Koagülasyon faktörleri ve immünglobulinler azalmaz. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albuminden fazladır. Komplikasyonlara örnek olarak rölatif olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak da anafloktoid reaksiyon riski sayılabilir. Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanım sakıncalıdır (17).

Replasman sıvısı olarak TDP kullanımına sekonder ortaya çıkan anafloktoid reaksiyonlar hem plazmaferezin en ciddi komplikasyonu hem de plazmafereze bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir (17). Anafloksi kişinin duyarlılığına göre değişik tablolarda karşımıza çıkabilir. Kendini ateş, titreme, ürtiker ile gösterebildiği gibi, solunum ve dolaşım sistemini ilgilendiren ciddi belirtiler şeklinde de gösterebilir. Larinks ödemi oluşması ciddi solunum sıkıntısına ve ölüme kadar gidebilir. Dolaşım sistemi belirtileri ise çarpıntı, düzensiz kalp atışları, baş dönmesi ve hipotansiyondur.

Replasman sıvısı olarak %5 albumin plazma ile aynı osmotik basınca sahiptir. Böylece plazmaferez işleminde albumin plazma volümünü idame ettirir, hipotansiyondan ve ödemden korur. Pastörize edilebilmesi ve böylelikle viral etkenlerin inaktive edilebilmesi, bütün kan gruplarında uygulanabilmesi ve daha az yan etkilere sahip olması önemli avantajlarıdır. Kullanıldığında albumin dışındaki diğer plazma proteinlerinin replase edilememesi (15) ve pahalı bir yöntem olması ise dezavantajları olarak sayılabilir.

Ezer ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, terapötik plazmaferez uygulanan 11 tirotoksik hastanın 8'inde replasman solüsyonu olarak TDP, 3'ünde ise %5 albumin kullanılmıştır. TDP kullanılan bir hastada alerjik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir (2).

Aydın ve ark.'nın üç tirotoksik hastada yaptıkları çalışmada TP uygulanan bu üç hastadan birinde, üçüncü seansı sırasında anafloktik reaksiyon geliştiği ve plazmaferezin durdurulduğu belirtilmiştir. Yeniden plazmaferez yapılmadan tiroid hormon düzeyleri düşmüş bir şekilde ameliyat edildiği belirtilmiştir. Üç hastada da replasman solüsyonu olarak TDP kullanılmıştır (18).

Muller ve ark.'nın üç tirotoksik hastada yaptıkları terapötik plazmaferezin ise başarılı bir şekilde uygulandığı belirtilmiştir (19).

Pasimeni ve ark.'nın yayınladıkları olguda, iyotlu kontrast madde ile çekilen bilgisayarlı tomografi sonrasında gelişen hipertirodizm tedavisinde medikal tedaviye direnç ve acil gereksinim nedeni ile terapötik plazmaferez uygulandığı belirtilmiştir. Replasman solüsyonu olarak %20 human albumin ve %0,9 NaCl kullanıldığı söylenmiş ve gelişen bir yan etkiden ya da komplikasyondan bahsedilmemiştir (7).

Özbeç ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Graves tanısı olan ve medikal tedavi kontrendike olan ya da medikal tedaviye dirençli dört hastada tiroidektomi öncesi terapötik plazmaferez uygulandığı belirtilmiştir. Replasman solüsyonu olarak sentetik kolloid solüsyonlar (HES), human albumin, kristaloid solüsyonlar ve TDP kullanılmıştır. Bu çalışmada da terapötik plazmaferez esnasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir (9).

Laurberg ve ark. ise yaptıkları çalışmada, Graves tanısı olan gebe kadınların tedavisinde, antitiroid ilaçlardan ve cerrahi tedaviden bahsetmişler ve bu tedavi yöntemlerinin çalışmalarında bahsettikleri Graves tanısı olan iki gebe kadın ve fetus üzerine etkilerini ele almışlardır (20).

Bu yazıdaki TMNG tanısı olan gebe olgumuzda TDP replasmanı ile yapılan plazmaferez esnasında anafloktik reaksiyon gelişmiş olup, sonrasında solunum arresti olan hasta başarılı bir şekilde resüsite edildikten sonra replasman sıvısı olarak %5 albumin kullanılmıştır. Cerrahi işlemi de sorunsuz geçen hasta yoğun bakımdan taburcu edilmiştir.

Kan ürünlerinin transfüzyonu ile birlikte gelişen solunum sistemi problemlerinde transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) da değerlendirilmelidir. Transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI) kan ürünleri uygulandıktan hemen sonra veya 6 saat içerisinde, intravasküler sıvı artışı ve kalp yetmezliği olmaksızın gelişen, hipoksi ve bilateral akciğer ödemi ile karakterize bir immün-inflamatuvar akciğer hastalığıdır. Hastalarda solunum yollarında köpüklü sekresyon, hipotansiyon, ateş ve siyanoz gelişir. Ayırıcı tanısında transfüzyona bağlı aşırı sıvı yüklenmesi başta gelir

ve ayırımı zor olabilir (21). Sunduğumuz olguda plazmaferez esnasında TDP replasmanı başladıktan hemen sonra solunum problemleri başladığı için transfüzyona bağlı aşırı sıvı yüklenmesi düşünülmemiştir. Hastamızda köpüklü sekresyon olmaması, entübasyon sonrası yapılan muayenesinde bilateral akciğer seslerinin doğal olması ve çekilen akciğer grafisinin normal olarak değerlendirilmesi nedeni ile TRALI tanısından da uzaklaşmıştır.

Literatürde TP ile birlikte gelişen komplikasyonlardan bahsedilmekle birlikte nadir gelişen anafaktik reaksiyon çok az sayıda vakada bildirilmiş. Ayrıca yapılan çalışmalarda anafaktik reaksiyon gelişen hastalarda plazmafereze son verildiği belirtilmiştir. Sunduğumuz vakada ise TDP sonrası gelişen anafaktik reaksiyon ile ani bradikardi, hipotansiyon

ve solunum arresti başarılı bir şekilde resüsüite edilmiş ve replasman solüsyonu olarak kullanılan TDP değiştirilerek yerine %5 albumin kullanılmış ve plazmafereze devam edilmiştir. Üç seans uygulanan terapötik plazmaferez sonrası hasta sorunsuzca ameliyata alınmıştır.

Sonuç

Terapötik plazmaferez, ciddi tirotoksik hastaları operasyona hazırlama aşamasında diğer tedavi seçenekleri kontrendike olduğunda alternatif yöntemdir. TDP ile yapılan TP'de ortaya çıkan advers etkiler göz önüne alındığında replasman sıvısı olarak human albumin kullanılması pahalı bir tedavi yöntemi olmasına rağmen uygulanabilir diğer bir seçenektir.

Kaynaklar

- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362(9382):459-68.
- Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoğlu İ, Yıldırım S. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Apher* 2009;24(3):111-4.
- Tazegül A , Şimşek B. Gebelikte tiroid hastalıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2010;26(2):63-7.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):267-88.
- Susan J, Mandel SC, David SC. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2354-9.
- Tsai WC, Pel D, Wong TF, Wu DA , Li JC, Wei CL, et al. The effect of combination therapy with propylthiourasil and cholestyramin in the treatment of graves hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(5):521-4.
- Pasimeni G , Caroli F, Spriano G, Antonini M ,Baidelli R, Appetecchia M. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast agents treated with treapeutic plasma exchange a case report. *J Clin Apher* 2008;23(2):92-5.
- Braithwaite SS, Brooks MH , Collins S, Bermes EW. Plasmapheresis:anadjuet to medical management of severe hyperthyroidism. *J Clin Apher* 1986;3(2):119-23.
- Ozbey N, Kalayoğlu-Besisik S, Gul N, Bozboru A, Sencer E, Molvalılar S. Therapeutic plasmapheresis in patients with severe hyperthyroidism in whom antithyroid drugs are contraindicated. *Int J Clin Pract* 2004;58(6):554-8.
- Meurisse M. Gologly L, Degaugue C, Fumal I, Defecheraux T, Hamoir E. Iatrogenic thyrotoxicosis:causal circumstances,pathophysiology and principles of treatment-review of the literatüre. *World J Surg* 2000;24(11):1377-85.
- Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. *South Med J* 2002;95(5):493-505.
- Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(2):519-34.
- Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K, Manoharan A, Luk A. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Intern Med J* 2004;34(6):369-70;author reply 370-1.
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandrenko N, Kim HC, Linenberger ML, Margues MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence- based approach from the Appheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25(3):83-177.
- McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012;52 Suppl 1:38-44.
- Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid : A Fundamental and clinical Text*. 8th ed. Philedlphia, Lippincott Williams &Wilkins; 2000. p. 10620.
- Oral M, Yılmaz AA. Plazmaferez. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2008;6(1):19-24.
- Aydın Y, Ateş Tütüncü Y, Berker D, Işık S, Özoğuz U, et al. Preoperative therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients who did not effectively treated with antithyroid drugs ,iodine and corticosteroid. *Duzce Medical Journal* 2010;12(3):50-4.
- Muller C, Perrin P, Faller B ,Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 2011;15(6):522-31.
- Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Managenet of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function and caution against surgical thyroidec-tomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009;160(1):1-8.
- Ayyıldız O. Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarlanması. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2013;6(3):103-6.