



Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 21, Issue 2 (Spring 2019), 205- 393

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:

Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

گزارش مورد

ترومبوز ورید عمقی به عنوان اولین تظاهر کتواسیدوز دیابتی

محسن شفیعی پور^۱ (M.D)، مجید گلستانی عراقی^۲ (M.D)، محمدرضا شفیعی پور^۳ (M.D)، مهرداد وحیدیان^۴ (M.D)، مهرداد فرخ نیا^۵ (M.D)، معصومه حسینی عسکری آبادی^۶ (M.D)

۱ بخش ریه دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲ بخش بیهوشی و مراقبت های ویژه، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳ بخش ریه، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۴ بخش جراحی عمومی، بیمارستان باهنر، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۵ بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۶ مرکز بیماری های مزمن تنفسی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۴/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۱۸

نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۶۳۶۷۵۹۰۲ Hosainim60@gmail.com

چکیده

ترومبوز ورید عمقی یکی از تظاهرات شایع و تهدیدکننده حیات در بیماران بی حرکت و بستری در بیمارستان می باشد. یکی از فاکتورهای خطر ساز احتمالی بروز ترومبوز ورید عمقی، دیابت و کتواسیدوز دیابتی می باشد. در این مقاله یک بیمار دیابتی با تظاهرات اولیه کتواسیدوز دیابتی و ترومبوز ورید عمقی گزارش شده است که در طی درمان مقاومت به وارفارین وابسته به کم کاری تیروئید نیز دیده شد.

واژه های کلیدی: ترومبوز ورید عمقی، مقاومت به وارفارین، کتواسیدوز دیابتی، کم کاری تیروئید

مقدمه

ترومبوز ورید عمقی تظاهراتی از ترومبوآمبولی وریدی، یکی از بیماری های رایج و تهدیدکننده حیات در بیماران بی حرکت و بستری در بیمارستان می باشد [۱]. آمبولی ریوی یکی از عوارض مهم آن می باشد [۲]. دیابت قندی و کتواسیدوز دیابتی از فاکتورهای خطر ساز مورد بحث ترومبوز ورید عمقی می باشد [۳، ۴]. استاز وریدی ناشی از بی حرکتی یا انسداد سیستم وریدی مرکزی شایع ترین علت بروز ترومبوز ورید عمقی می باشد [۵]. فاکتورهای ارثی و اکتسابی متعددی به عنوان عوامل خطر ساز بروز ترومبوز ورید عمقی مطرح شده اند. شایع ترین فاکتورهای خطر شامل چاقی، سابقه قبلی ترومبوآمبولی، بدخیمی و بی حرکتی بوده و هر عامل افزاینده ویسکوزیته خون یا استاز وریدی می تواند ریسک ترومبوز ورید عمقی را افزایش دهد [۱، ۵].

بررسی سطح سرمی D-dimer، فاکتورهای انعقادی، و سونوگرافی ورید از ابزارهای تشخیصی ترومبوز ورید عمقی می باشد. در بسیاری از موارد ترومبوز ورید عمقی خود محدود شونده بوده و بدون هیچ مداخله ای بهبود می یابد ولی در برخی موارد می تواند به سوی وضعیت های خطرناک هم چون آمبولی ریوی و مرگ پیش روی نماید. تشخیص دقیق و به موقع آن و

درمان سریع و مناسب با استفاده از داروهای ضد انعقاد و بازگشایی عروقی می تواند از بروز عوارض شدید و یا post thrombotic syndrome پیشگیری کند [۵]. در مطالعه حاضر یک بیمار با ترومبوز ورید عمقی به عنوان اولین و مهم ترین تظاهر کتواسیدوز دیابتی معرفی شده است.

گزارش مورد

بیمار خانم ۴۰ ساله ای بودند که با شکایت درد و تورم اندام تحتانی چپ در اورژانس بیمارستان بستری شدند. در سوابق بیمار، ادم اندام تحتانی چپ طی یک سال گذشته به مرور به وجود آمده و به مرور و پس از یک مسافرت طولانی (بی حرکتی طولانی حین سفر) بدتر شده بود. درد ژنرالیزه شکمی، استفراغ پیش رونده، بی اشتهایی، پر ادراری و تپش قلب نیز از شب قبل از بستری به وجود آمده بود. بیمار سابقه بیماری خاصی نداشته و داروی خوراکی پیشگیری از بارداری (OCP) تنها داروی مصرفی بیمار بود.

در معاینه: اندکس بدنی 35 kg/m^2 ، دیسترس تنفسی خفیف در عین سمع ریوی نرمال، کاهش اشباع اکسیژن شریانی علی رغم دریافت اکسیژن از طریق لوله بینی (۹۲٪)، فشار خون ۹۰/۶۰

زمان ترومبوپلاستین (۱۲۰ ثانیه) و INR (۲/۵) به سطح مورد نظر رسید.

چند روز بعد ترشحاتی از محل کاتتر و تب خفیف گزارش گردید که سونوگرافی بافت نرم سلولیت گزارش شد. بیمار از ابتدای کاتترگذاری آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دریافت می‌نمود که با بروز علائم سلولیت، علاوه بر خروج کاتتر و دبریدمان زخم، دوز دارو نیز به سطح درمانی افزایش یافت ولی تغییری در تب بیمار رخ نداد. در بررسی‌های بالینی هیچ منبعی از عفونت یافت نشد از این‌رو همه آنتی‌بیوتیک‌های بیمار با شک به تب ناشی از دارو قطع شد که در پی آن تب بیمار نیز برطرف شد. بیمار در نهایت با انسولین، وارفارین ۵ میلی‌گرم در روز و لووتیروکسین ۰/۱ میلی‌گرم در روز ترخیص شد. در پیگیری ۶ ماه بعد بیمار ۱۵ کیلوگرم کاهش وزن داشته و با وارفارین ۵ میلی‌گرم در روز سطح INR قابل قبول بود. وضعیت گلاسمیک بیمار نیز بدون استفاده از انسولین در رنج نرمال بود.

بحث و نتیجه‌گیری

ترومبوز ورید عمقی یکی از بیماری‌های شایع و تهدیدکننده حیات با فاکتورهای خطر ساز اکتسابی و ژنتیک متعدد می‌باشد. استاز وریدهای محیطی ناشی از استاز وریدی مرکزی و بی‌حرکتی طولانی از شایع‌ترین عوامل و اندام تحتانی شایع‌ترین محل درگیری می‌باشد [۵].

دیابت و وضعیت‌های هایپرگلاسمیک به عنوان فاکتور خطر ساز ترومبوز ورید عمقی [۶] و یا عاملی برای پیش‌آگهی بد معرفی شده‌اند [۷]. وضعیت هایپرگلاسمیک با استاز وریدی مرتبط بوده و عامل صدمه به لایه اپیتلیال وریدی و افزایش انعقادپذیری بوده و در نهایت منجر به افزایش احتمال بروز ترومبوز ورید عمقی و افزایش طول اقامت در بیمارستان و نیاز به درمان و افزایش ریسک بروز و عود سندرم post-thrombotic می‌باشد [۷-۹].

برخی از محققین مطالعات مورد-شاهدی طراحی کرده و دیابت را پس از کنترل سایر فاکتورهای خطر ساز ترومبوز ورید عمقی (هم‌چون چاقی) به عنوان فاکتور خطر مستقل در بروز ترومبوز ورید عمقی بررسی کرده و نشان داده‌اند که دیابت فاکتور خطر ساز مستقل بروز ترومبوز ورید عمقی نیست [۱۰] ولی به نظر می‌رسد نوع ارتباط دیابت و ترومبوز ورید عمقی به خوبی مشخص نشده است.

چاقی، بی‌حرکتی طولانی‌مدت، سفر طولانی و مصرف داروی ضدبارداری خوراکی از سایر عوامل خطر ساز بروز ترومبوز ورید عمقی بود که در بیمار معرفی شده وجود داشت [۱]. بیمار از بیماری دیابت خویش آگاه نبوده و کتواسیدوز دیابتی اولین تظاهر

میلی‌متر جیوه، تاکی کاردی (۱۳۵ ضربه در دقیقه) بدون murmur، تاکی پنه (۳۵ سیکل در دقیقه)، ادم بدون گوده‌گذاری (۴ سانتی‌متر در ست چپ در مقایسه با اندام تحتانی راست) به دست آمد. نبض شریان‌های دورسالیس پدیس و پوستریور تیبیالیس قابل لمس بود.

نتایج ارزیابی‌های پاراکلینیک به شرح ذیل بود: قند خون، ۴۳۹ mg/dl، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) ۸/۴ درصد، لکوسیتوز در شمارش گلبول‌های خونی ۲۸۰۰۰ سلول در میلی‌لیتر، اوره ۶۲ mmol/L، کراتینین ۲/۳ mg/dL، سدیم ۱۳۷mmol/L، پتاسیم ۴/۵ mmol/L، آنزیم‌های کبدی نرمال، سطح سرمی آمیلاز نرمال، زمان پروترومبین (PT) ۱۴ ثانیه، زمان ترومبوپلاستین (PTT) ۳۵ ثانیه، INR ۱/۴ و D-dimer نیز ۲۰ ng/ml. در ارزیابی ادرار Blood +2 و کتون ۲+ گزارش شد. با توجه به اسیدوز متابولیک (PH 7.26, PCO2 33, HCO3 14.8) گزارش شده در ارزیابی گاز خون وریدی (VBG)، قند خون بالا و تظاهرات بالینی درمان با تشخیص کتواسیدوز دیابتی آغاز شده و علائم بیمار طی ۴۰ ساعت برطرف شد.

در سونوگرافی شکم شواهدی به نفع پانکراتیت گزارش نشد. در سونوگرافی داپلر وریدهای اندام تحتانی ترومبوزهای متعدد لوکال در ورید صاف بزرگ، محل اتصال ورید فمورال مشترک چپ و ورید فمورال سطحی چپ، و ورید پوپلیتال چپ گزارش شد. نتایج ارزیابی وریدی اندام تحتانی راست نرمال بود. هپارین با وزن ملکولی پایین (۵۰۰۰ IU stat ۱۰۰۰ IU/h و ادامه) و وارفارین ۵ میلی‌گرم در روز جهت مدیریت ترومبوز ورید عمقی در نظر گرفته شد.

علی‌رغم شروع درمان با داروی آنتی‌کواگولان درد بیمار در اندام تحتانی چپ طی ۴ روز بستری در بیمارستان بدتر شد. ادم بیمار تشدید شده و نبض دورسالیس پدیس و پوستریور تیبیالیس قابل لمس نبود. سونوگرافی داپلر شریانی اندام تحتانی چپ نرمال بوده و سونوگرافی داپلر وریدها بدون تغییر بود.

مشاوره ارتوپدی بروز سندرم کمپارتمان را رد کرده و بروز phlegmasia cerulea dolens را پیشنهاد نمود. ترومبکتومی ورید فمورال سطحی، و ورید ایلپاک داخلی و خارجی انجام شده و جهت انفوزیون هپارین کاتتر تعبیه شد. دوز هپارین به ۲۰۰۰ واحد در ساعت و وارفارین به ۱۵ میلی‌گرم در روز افزایش یافت ولی INR و زمان ترومبوپلاستین (PTT) به سطح مورد نظر نرسید (به ترتیب ۱/۴ و ۳۱ ثانیه).

با توجه به عدم پاسخ درمانی مورد انتظار به درمان با آنتی‌کواگولان، تست‌های تیروئیدی ارزیابی شد و لووتیروکسین با توجه به کم‌کاری تیروئید گزارش شده در آزمایشات (TSH 49 mIU/L, T4 11.6 µg/dl) آغاز گردید. پس از ۸ روز

اقامت طولانی در بیمارستان، تغییر در سبک زندگی و درمان کم‌کاری تیروئید باشد.

در مطالعه حاضر یک بیمار دیابتی با کتواسیدوز دیابتی و ترومبوز ورید عمقی به عنوان اولین تظاهر دیابت معرفی شد. بیمار مقاومت به وارفارین در همراهی با کم‌کاری تیروئید نیز نشان داد که با درمان کم‌کاری تیروئید برطرف شد. ظن بالینی قوی برای تشخیص ترومبوز ورید عمقی و کم‌کاری تیروئید به عنوان علت مقاومت به وارفارین لازم است.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم بیمارستان مسیح دانشوری بابت همکاری در طرح تشکر و قدردانی می‌شود

منابع

- [1] Samama M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. the sirius study. Arch Intern Med 2000; 160: 3415-3420.
- [2] Russell MW, Taylor DC, Cummins G, Huse DM. Use of managed care claims data in the risk assessment of venous thromboembolism in outpatients. Am J Manag Care 2002; 8: S3-9.
- [3] Chung WS, Lin CL, Kao CH. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. Thromb Haemost 2015; 114: 812-818.
- [4] Burzynski J. DKA and thrombosis. CMAJ 2005; 173: 132-133.
- [5] Deep venous thrombosis (DVT). <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview#a6>. Last updated Jul 06, 2017.
- [6] Petruskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. Diabetologia 2005; 48: 1017-1021.
- [7] Zhang Y, Shi Y, Ye R, Shao N, Pan F, Lin Y, et al. Diabetes mellitus-associated hyperglycemia is a risk factor for recurring deep vein thrombosis and post-thrombotic syndrome-a cohort study. Int J Clin Exp Med 2016; 9: 17739-17749.
- [8] Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, Takemura Y. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator inhibitor-1. Metabolism 2002; 51: 471-476.
- [9] Murakami H, Okazaki M, Amagasa H, Oguchi K. Increase in hepatic mRNA expression of coagulant factors in type 2 diabetic model mice. Thromb Res 2003; 111: 81-87.
- [10] Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? a population-based case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 1399-1495.
- [11] Ho J, Pacaud D, Hill MD, Ross C, Hamiwka L, Mah JK. Diabetic ketoacidosis and pediatric stroke. CMAJ 2005; 172: 327-328.
- [12] Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. Cleve Clin J Med 2009; 76: 724-730.
- [13] Standards of medical care in diabetes 2017. care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.../DC_40_S1_final.pdf.
- [14] Tomisti L, Del Re M, Bartalena L, Tanda M, Pucci A, Pambianco F, et al. Effects of amiodarone, thyroid hormones and CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin metabolism: a review of the literature. Endocr Pract 2013; 19: 1043-1049.

منجر به مراجعه به مرکز درمانی وی بود. جوزفین هو (Josephine Ho) و همکارانش کودک ۶ ساله‌ای با کتواسیدوز دیابتی و سکنه ترومبولیک یک روز بعد از بستری در بیمارستان معرفی کردند [۱۱]. بورزونسکی (Burzynski J) در تکمیل مطالعه جوزفین به خطر وضعیت هایپراسمولار در بدو بستری و افزایش خطر ترومبوز اشاره کرده است [۴]. بیمار ما در بدو بستری در کنار سایر تظاهرات ترومبوز ورید عمقی و یافته‌های سونوگرافی داپلر وریدها، وضعیت هایپراسمولار نیز داشت.

تشخیص ترومبواسمولی وریدی نیازمند شک بالینی قوی و وجود فاکتورهای خطر ساز بیماری است که پزشک را به استفاده از روش‌های تشخیصی هم‌چون سونوگرافی داپلر عروق و بررسی D-dimer ترغیب نماید [۵].

درمان ترومبوز ورید عمقی شامل تجویز داروهای ضد انعقادی و ترومبولیز مکانیکی با هدف درمان یا کاهش عوارضی چون آمبولی ریوی و post thrombotic syndrome می‌باشد [۵]. در بیمار گزارش شده هپارین و وارفارین با دوز حداکثر و ترومبکتومی انجام شد. مقاومت به داروی ضد انعقاد در بیمار ما سبب شد علل احتمالی بررسی شود. در بیماران نیازمند به وارفارین بیش از ۱۵ میلی‌گرم در روز باید به مقاومت به دارو شک کرده و علل آنرا بررسی نمود [۱۲]. علل مادرزادی (هم‌چون جهش ژنتیکی) و علل اکتسابی (هم‌چون سو جذب دارو و تداخلات دارویی) از علل مقاومت به وارفارین می‌باشند [۱۲]. بیمار ما با کتواسیدوز دیابتی ناشی از دیابت کشف نشده مراجعه نموده بود. بر اساس گایدلاین انجمن دیابت آمریکا و مقاومت به وارفارین مشاهده شده در بیمار عملکرد تیروئید ارزیابی شد [۱۳]. در مقاله‌ای که در سال ۲۰۱۳ منتشر شد عوامل ژنتیک، تداخلات دارویی و پرکاری تیروئید به عنوان عوامل موثر بر مقاومت به وارفارین و تغییر در کلیرانس وارفارین (که مانع از رسیدن به هدف درمانی می‌شود) معرفی شده است [۱۴]. در بیمار ما کم‌کاری تیروئید وجود داشت که پس از کشف آن و شروع لووتیروکسین، زمان ترومبوپلاستین (PTT) و INR به سطح درمانی مورد نظر رسید. مقاله مشابهی یافت نشد و به‌نظر می‌رسد اختلالات تیروئید به صورت کم‌کاری و پرکاری می‌تواند در اثربخشی وارفارین موثر باشد.

عدم دسترسی به آزمایشات قبلی بیمار از محدودیت‌های مطالعه بود.

در پیگیری شش ماه بعد وضعیت گلاسمیک بیمار بدون دریافت انسولین نرمال بود و کاهش وزن قابل توجهی داشت که می‌تواند ناشی از وضعیت ماه عسل (honeymoon state) و یا

Case Report

Deep vein thrombosis as the first presentation of diabetic ketoacidosis

Mohsen shafiepour (M.D)¹, Majid Golestani Eraghi (M.D)², Mohammadreza Shafiepour (M.D)³, Mehrdad Vahedian (M.D)⁴, Mehrdad Farokhnia (M.D)⁵, Masoumeh Hoseini Askarabadi (M.D)^{*6}

1- Dept. of Pulmonology Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Dept. of Anesthesiology and Critical Care, Hazrat Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Dept. of Pulmonology Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

4- Dept. of General Surgery, Bamonar Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Dept. of Internal Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

6- Chronic Respiratory Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 9163675902 hosainim60@gmail.com

Received: 14 Jul 2018; Accepted: 10 Oct 2018

Deep vein thrombosis (DVT) as a manifestation of vein thromboembolism is a frequent and potentially life-threatening disease especially in hospitalized and immobile patients. Diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis (DKA) are of its reported, challenging risk factors. Here, we reported a diabetic patient presented with DKA and DVT who showed hypothyroidism-induced warfarin resistance.

Keywords: Venous Thrombosis, Warfarin Resistance, Diabetic Ketoacidosis, Hypothyroidism.