

پروتکل برخورد با بیماران شناخته شده ارگانیک اسیدمی دچار کریز متابولیک در اورژانس

متیل مالونیک اسیدمی ، پروپیونیک اسیدمی ، ایزوالریک اسیدمی ، کمبود بتاکتوتیولاز

تهیه کننده: بخش غدد و متابولیسم کودکان دانشگاه علوم پزشکی شیراز؛ با همکاری بخش غدد و متابولیسم کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

ویرایش دوم، اردیبهشت ۱۴۰۰

توجه: دستورالعمل فوق متناسب با مرکزی است که فوق تخصص یا فلو غدد حضور دارد و نیز داروها و تجهیزات مورد نیاز فراهم باشد، در غیر این صورت توصیه می شود اقدامات اولیه انجام، بیمار استیبل شده و جهت اعزام به مرکز مجهز اقدام شود.

(۱) شایع ترین شکایات بیماران با کریز متابولیک:

- لتارژی و هایپوتونی
- تهوع و استفراغ
- درجات مختلف کاهش سطح هوشیاری
- تنفس اسیدوتیک
- تشنج
- درد شکم
- دهیدراتاسیون
- امتناع از خوردن

(۲) علل مستعد کننده کریز متابولیک:

- عفونت ها
- استرس جراحی
- بیوست
- مصرف پروتئین بیشتر از میزان مجاز توصیه شده
- بی اشتهایی و عدم دریافت کالری کافی

(۳) ارزیابی و اقدامات اولیه:

- چک علائم حیاتی و پایدار کردن بیمار
- چک دهیدراتاسیون و در صورت نیاز هیدراته کردن بیمار با استفاده از سرم نرمال سالین
- معاینه و بررسی شواهد عفونت از قبیل کویید ۱۹، مننژیت، سپتیسمی، گاستروانتریت و سایر علل عفونی
- معاینه کامل نورولوژیک بویژه بررسی علائم ادم مغزی (هایپرتانسیون با برادیکاردی، ادم پایی، مردمک غیر قرینه، فونتanel برجسته و...)

(۴) آزمایشات:

- (لکوپنی و نوتروپنی/آئمی / ترومبوسیتوپنی) : CBC.diff
- هایپوگلیسمی : Blood Sugar
- Bun.cr.na.k.ca.p
- Vbg: (الزاما اسیدوتیک نیستند اما وجود آن نمایانگر شدت حمله کاتابولیک است)
- Amylase & lipase: (پانکراتیت) در صورت درد شکم که با اقدامات اولیه بهبود پیدا نکند (پانکراتیت)

- Ammonia:
 - در اولین ساعات کاری صبح بیمارستان ارسال شود. در صورت مقادیر بالاتر از ۱۰۰ میکرومول در لیتر، روزانه چک شود
 - نکته مهم: ابتدا با آزمایشگاه هماهنگ شود سپس نمونه گیری بدون تورنیکه و با حداقل آسیب بافتی حین خونگیری، روی یخ نمونه به آزمایشگاه ارسال و آزمایش تا حداکثر ۱۵ دقیقه انجام شود
 - Lactate: نشانگر شدت بیماری است. حداکثر نرمال ۲۰ mg/dl است
 - نکته: شیوه نمونه گیری همانند آمونیا با حداقل آسیب بافتی، خودداری از آژیتاسیون در کودک و انتقال روی یخ است.
 - Urine analysis: کتونوری/ عفونت ادراری/ نفریت
 - Ast/Alt.PT/INR.Alb/Pro.
 - در صورت تب یا شک به سپسیس: Esr .crp. B/C .CXR.
 - EKG
 - Echocardiography: در صورت نیاز و بر اساس شرح حال و معاینه
- توجه: بر اساس شرایط بیمار و اختلالات اولیه آزمایشگاهی، توصیه می شود BUN.Cr.Na.K روزانه حداقل یک نوبت چک شود
- ۵) درمان:**

❖ مایع درمانی :

- **DW ۱۰٪ ۱,۵* Maintenance (for neonate ۱۵۰ cc/kg) MAX: ۲۵۰۰ cc/day**
- توجه: به کفایت سیستم قلبی ریوی برای تجویز مایع توجه کنید. (مقدار مایع در بازه برابر مینترنس تا ۱/۵ برابر مینترنس قابل تجویز است)
- Na: VVmeq/lit (if there is hyponatremia or Brain edema it can be increased up to ۱۵۵meq/lit)
- K: ۲۰ meq/lit (if there is hypokalemia it can be increased up to ۶۰ meq/lit with heart monitoring)
- چک قند با گلوکومتر هر ۶ ساعت صورت گیرد. (سطح مطلوب قند خون برای سهولت کار ۱۰۰-۲۰۰ در نظر گرفته شود). برای قندهای خارج از رنج:
 - قند کمتر از ۵۰: سرم ۲ cc/kg ۱۰٪ DW بصورت بولوس
 - قند بیشتر از ۲۵۰: (در صورت تکرار) شروع انسولین رگولار با هماهنگی فلوانکال غدد یا اتندینگ غدد بصورت زیر:
- انسولین رگولار ۲ واحد در ۲۰ سی سی سرم نرمال سالین حل شود سپس با استفاده از پمپ انفوزیون با سرعت ۱ cc/kg/hr ، به مدت اساعت انفوزیون شود.
- ✓ توجه: در صورت تداوم بالای بودن قند بیشتر از ۲۵۰، این دستور رامی توان تا ۳ نوبت به فاصله هر ۶ ساعت تکرار کرد. بعد از آن باید دستور انسولین انفوزیون ۲۴ ساعته گذاشته شود
- ✓ توجه: لاکتات بیشتر ۵ مصرف انسولین با احتیاط باشد

❖ اصلاح اسیدوز:

- در صورت وجود اسیدوز متابولیک؛ تا عدد بیکربنات ۱۲ meq/lit بصورت حاد اصلاح شود. بعد مجدد VBG چک شود و تا بیکربنات ۲۰ در سرم ۲۴ ساعته اصلاح شود.
- توجه: به ازای هر meq بیکربنات در سرم ۲۴ ساعته ، از میزان NaCl سرم کاسته شود.

فرمول اصلاح بیکربنات: $(\text{target Hco}_3^- - \text{serum hco}_3^-) * 0.6 * \text{wt}$

- ✓ توجه: در شرایط هایپرآمونیا، تجویز بیکربنات با احتیاط صورت گیرد زیرا هم خطر ادم مغزی را افزایش می دهد هم دفع آمونیا از طریق ادرار را کاهش می دهد.

❖ تجویز کالری:

- در طی ۲۴ ساعت اول بستری ، پروتئین تجویز نمی شود بلکه کالری بدن را با تجویز سرم قندی، اینترالیپید و در صورت PO بودن با مکمل های فاقد پروتئین (همانند شیر carbomeal) تامین می کنیم.
- Intralipid: first day ۱ gr/kg - second day ۲ gr/kg infusion

توجه: تجویز محلول اینترالیپید نیاز به شرایط استریل در آماده سازی و تزریق دارد. قبل تجویز به شواهد سپسیس از قبیل تب، لکوسیتوز و بالای بودن ESR توجه نمایید.

توجه: با تجویز اینترالیپید سطح تری گلیسرید و پلاکت بیمار مانیتور شود.

- از روز دوم بیماری و پایداری نسبی می توان شیر مخصوص بیمار را شروع کرد.
- از روز سوم بیماری و پایدار شدن وضعیت بیمار، پروتئین با کمتر از دوز معمول بتدریج با مشورت کارشناس تغذیه بیمارستان به غذا اضافه شود.

❖ کارنیتین:

۷۰ mg/kg q ۸hr IV

- در صورت عدم دسترسی به فرم وریدی، دوز خوراکی گاوآژ یا PO داده شود.
- بعد از بهبودی شرایط حاد، دوز تا ۱۰۰ mg/kg روزانه کاهش یابد.

❖ مترونیدازول:

۵ mg/kg PO q ۸hr

توجه: قبل تجویز مترونیدازول QT interval محاسبه شود و در صورت QTc طولانی تجویز نشود.

❖ درمان هایپرآمونمی:

✓ در مورد شناخته شده مقادیر بیشتر از ۱۰۰ میکرومول در لیتر مهم است. اگرچه مقادیر نرمال بر اساس

سن متفاوت است. بر اساس مقدار آمونیا درمان بدین صورت است:

- ✓ قطع مصرف پروتئین و شروع سرم: (neonate ≤ ۱۵۰) Upper limit normal age but ≤ ۱۰۰ قندی
- ۱۰۰-۲۰۰: NA-Benzoate ۲۵۰ mg/kg PO stat then ۸۰ mg/kg q ۸hr PO (در صورت هوشیاری مناسب و تحمل خوراکی)
- ۲۰۰-۳۰۰: NA-Benzoate ۲۵۰ mg/kg IV stat then ۸۰ mg/kg IV infusion in ۹۰ min
- > ۳۰۰: NA-Benzoate same IV+Nephrologist consultation for need emergency dialysis

✓ سدیم بنزوات را در ۱۰٪ Dw ۳۰ cc/kg حل کرده در طی ۹۰ دقیقه انفوزیون می کنیم.

✓ توجه کنیم سدیم بنزوات میزان سدیم خون را افزایش می دهد. به ازای هر ۱ گرم دوز روزانه، ۷ meq از سدیم سرم کم کنیم.

✓ حداکثر دوز سدیم بنزوات ۱۲ گرم در روز است.

توجه: در بیماران ارگانیک اسیدمی، تجویز فیل بوتیرات یا فنیل استوآتات، باعث کاهش ذخایر گلوتامین و گلوتامات می شود. بنابراین برخلاف بیماران با اختلالات سیکل اوره، تجویز آن در بیماران ارگانیک اسیدمی توصیه نمی شود.

✓ اندیکاسیون دیالیز: افزایش سریع امونیا یا عدم پاسخ به دارو درمانی اولیه یا پایدار ماندن آمونیا بیشتر از ۳۰۰-۴۰۰ mmol/lit

❖ درمانهای پیشنهادی در بیماران دارای اسیدوز:

- Vit C ۱۲۰ mg/kg daily IV or PO
- Vit B1 (tiamine) ۱۰۰ mg daily IM or PO

❖ سیتوپنی:

- در صورت نیاز برای اصلاح هموگلوبین Packed Cell تزریق کنید
- در صورت نیاز برای ترومبوسیتوپنی یا اختلال خونریزی دهنده PLT تزریق کنید
- در صورت نیاز برای نوتروپنی (بانظر فلو غد یا اتندینگ): G CSF ۱۰ μ/kg S.C daily *۳ day

❖ هیدروکسی کوبالامین: (در بیماران متیل مالونیک اسیدمی)

۰,۳ mg/kg IM/IV daily (amp: ۱۰ mg)

- قبل تزریق عضلانی به کفایت پلاکت و PT بیمار توجه نمایید.
- فرم سیانوکوبالامین مناسب نمی باشد.
- در صورتی که بیمار از قبل مورد غیر پاسخ دهنده به B۱۲ بوده، نیازی به کوبالامین ندارد.

❖ **گلیسین: (در بیماران ایزوالریک اسیدمی)**

۲۵۰ - ۱۵۰ mg/kg /day بصورت خوراکی داده می شود

❖ **بیوتین (بیماران پروپیونیک اسیدمی)**

۱۰-۴۰ mg/ day

❖ **سکته متابولیک:**

در صورت کاهش هوشیاری عمیق یا علائم لترالیزه MRI و مشاوره نورولوژی را در نظر داشته باشید

❖ **درمان ضد استفراغ:**

می توان اندانسترون (۰,۱۵ mg/kg) یا متوکلروپروماید تجویز کرد.
توجه: قبل از تجویز اندانسترون از طولانی نبودن QTc مطمئن شوید.

❖ **تجویز آنتی بیوتیک:**

در صورت هرگونه شک به عفونت، آنتی بیوتیک وسیع الطیف تجویز و آزمایشات مرتبط پیگیری شود.

❖ **داروهای ممنوعه:**

گلوکوکورتیکوئیدها - والپرات سدیم - استامینوفن در صورت اسید کبدی