



תחום: נגישות והמשכיות הטיפול מלר"ד ילדים	תחילת תוקף:
סיווג לפי האקרדיטציה:	תאריך עדכון:
הוראת עבודה מס':	דף 1 מתוך 2
מטרה:	מהדורה: 1.0
הנחיות לטיפול ב Diabetic Ketoacidosis במלר"ד	
כתיבה: ד"ר גאשי דן, ד"ר פומפ רונן	
גורם מאשר:	חתימה:
ד"ר גילעד חן, מנהל רפואה דחופה ילדים ד"ר טל אלמגור, אנדוקרינולוג אוסנת נאור, מנהלת הסיעוד ברפואה דחופה ילדים	
חלות: כלל הצוותים רפואה, סיעוד, ברפואה דחופה ילדים	
סימוכין:	
שינויים מגרסה קודמת: גרסה 1	

1. מטרות:

תיקון הדרגתי של החמצת המטבולית ורמת הסוכר תוך כדי מניעת סיבוכים אלקטרוליטריים ונירולוגיים כגון: היפו/היפרקלמיה, היפו/היפרנתרמיה, היפוגליקמיה, עודף נוזלים ובצקת מוחית.

2. הגדרה ופתופיזיולוגיה:

2.1 – סכרת הינה מחלה המאופיינת בהיפואינסולינמיה/ירידה ברגישות לאינסולין והיפרגליקמיה. כאשר המחלה אינה מאוזנת או בעת מחלה זיהומית המגבירה את הדרישה המטבולית של הגוף מתרחשת היפואינסולינמיה ועלייה בהורמוני דחק כגון אפינפרין וגלוקגון המעודדים שני תהליכים:

- גליקוליזיס וגלוקונאוגנזה בכבד התורמים להיפרגליקמיה, שיתון אוסמוטי והתייבשות.
- פירוק שומנים (ליפוליזיס) ויצירת גופי קטו התורמים לחמצת.

כפועל יוצא מהתהליכים הרשומים מעלה מתרחשות הפרעות במאזן האלקטרוליטים, העיקרית היא חסר באשלגן כלל גופי (total body potassium depletion), על אף שרמת האשלגן הראשוני עשויה להיות תקינה או אף מוגברת (בשל שחרור עם יוני מימן משנית לחמצת).

2.2 הגדרת DKA:

- היפרגליקמיה: גלוקוז מעל 200

- חמצת: $\text{pH} < 7.3$ או $\text{HCO}_3^- < 15$

- המצאות קטונים בשתן

ישנן 3 דרגות חומרה- הנגזרות מערכי הפרמטרים לעיל: קלה, בינונית וקשה – המשליכות בעיקר על מקום האשפוז – יש לאשפז DKA קשה בטני"ל ויש לשקול זאת בבינונית.

DKA קלה: PH מעל 7.2 ו/או ביקרבונט מעל 10.

DKA בינונית: PH בין 7.1 ל 7.2 ו/או ביקרבונט בין 5 ל- 10 .

DKA קשה: PH מתחת ל 7.1 ו/או ביקרבונט מתחת ל-5.



תחום : נגישות והמשכיות הטיפול מלר"ד ילדים	תחילת תוקף :
סיווג לפי האקרדיטציה :	תאריך עדכון :
הוראת עבודה מס'	דף 2 מתוך 4
מטרה : הגדרת תהליך שיטתי וקריטריונים להכנסת ילד לחדר הלם וטיפול בDKA	מהדורה : 1.0

3. אפידמיולוגיה :

3.1. אירוע של DKA יכול להיות ההתיצגות הראשונית של מחלת הסכרת, (כ-20-30% מחולי סכרת סוג 1) או אירוע שנובע מחוסר איזון משני למצב חולי או חוסר היענות לטיפול בקרב חולים עם סכרת ידועה.

3.2. תמותה- תמותה כתוצאה מסיבוכי סכרת **בדגש על בצקת מוחית** בכ- 0.5% מהמקרים (שכיחות בקרב אוכלוסיה ארה"ב).

4. תסמינים:

- 4.1 כללים- כאבי בטן, הקאות, חולשה כללית, כאבי ראש, נשמת .
- 4.2 במידה ולא ידוע על רקע של סכרת – יש לגלות עירנות ולבצע בירור ראשוני בנוכחות תסמיני שיתון יתר, פוליפאגיה, פולידיפסיה, עייפות, חוסר ריכוז או ירידה בהישגים אקדמיים.
- 4.3 בחולה סכרת ידוע- יש לגלות ערנות בנוכחות מחלה זיהומית פעילה, תוכנית אינסולין עדכנית או היענות ירודה לטיפול.

5. הערכה וטיפול בחשד ל DKA:

5.1 הערכה ראשונית: **יש לשקול לבצע את ההערכה והטיפול הראשוני בחדר הלם.**
סקר ראשוני (PRIMARY SURVEY) לפי עקרונות ה APLS **בדגש על הערכת דרגת ציחיון ומצב הכרה.**

דגשים לסקר ראשוני-

A- הערכת יכולת המטופל לשמור על נתיב אויר – במידה ויש חשש לנתיב אויר **שימוש ב AIRWAY ובמידת הצורך אינטובציה מהירה לפי פרוטוקול RSI.**

B- **הערכת אופי נשימה וחמצון**, שימוש בעזרי הנשמה חיצוניים ו/או חמצן לפי צורך.

C- **הערכת פרפוזיה** - מילוי קפילרי, טורגור, פריפריה, מישוש דפקים. **הערכת לחץ דם ודופק הן בשאלה של שוק מפוצה/לא מפוצה והן בשאלה של סימני הרניאציה (ברדיקרדיה/לחץ דם גבוה).**
פתיחת שני עירויים בעלי קוטר גדול כמידת האפשר - אחד למתן נוזלים ושני למתן אינסולין.
לקיחת בדיקות כמפורט בסעיף 5.2 ו- 5.3 . החלטה על מתן בולוס נוזלים ראשוני לפי דרגת ציחיון כמפורט בסעיף 5.5.

D- **הערכה של מצב נוירולוגי לפי סקלת APVU** ובדיקת אישונים בשאלה של סימני הרניאציה , בדיקת דקטורוז.

E- **הפשטה, מדידת חום פומי/רקטלי (בשאלה של הליך זיהומי).** בנוכחות חום יש לשקול משאבת אינסולין כמקור לספסים ולנתקה בעת הצורך.

5.2 בירור מעבדתי מיידי - **בדיקת גזים כולל לקטט , כימיה (כולל סידן, מגנזיום וזרחן), ס"ד .** בדיקת שתן לקטונים. **בנוכחות חום יש להשלים תרבית דם.**

5.3 בדיקות דם נוספות בנוכחות סכרת חדשה :

Insulin level, HbA1c, Islet cell antibodies, c-peptide, insulin antibodies, thyroid antibodies (Anti TPO, Thyroglobulin Ab), thyroid function tests, and celiac screen (endomiesial antibody or tissue transglutaminase and total immunoglobulin IgA).

בסה"כ (כולל הדמים המידיים) יש לקחת 2 מבחנות סגולות ו-6 מבחנות צהובות+ מבחנת גזים.

5.4 קווים מנחים לטיפול:

יש לנהל מעקב אחר מצב החולה ולעדכן בקמיליון.

אחת לשעה: בדיקת גלוקומטר, הערכה נוירולוגית (בתיכפות גבוהה יותר אם יש ערפול הכרה)

אחת לשעתיים: בדיקת גזים, כימיה רחבה

העברת חולה למחלקה/טיפול נמרץ תהה העברה קריטית – בכל מקרה אין להפסיק בשום שלב טיפול באינסולין לפני חלוף החמצת.

בדיקת ECG- בהתאם לבדיקות מעבדה (אשלגן מעל 5.5 או מתחת ל 3.5) , בהמשך ניטור לבבי רציף (מוניטור), בדיקת ECG חוזרת כתלות במצב הקליני ובדיקות המעבדה.



תחום : נגישות והמשכיות הטיפול מלר"ד ילדים	תחילת תוקף :
סיווג לפי האקרדיטציה :	תאריך עדכון :
הוראת עבודה מס'	דף 3 מתוך 4
מטרה : הגדרת תהליך שיטתי וקריטריונים להכנסת ילד לחדר הלם וטיפול בDKA	מהדורה : 1.0

מעקב שתן - כאמור יש לקחת שתן לקטונים בהקדם. במידה ושינוי במצב ההכרה או אוליגוריה/אנווריה- הכנסת קטטר שתן. יודגש כי אין לתת טיפול בתמיסת אשלגן בחולה אנוריה!

לאחר האבחנה של DKA יש להתחיל טיפול בבולוס נוזלים ראשוני למשך שעה ולאחר מכן תוכנית נוזלים ואינסולין במקביל **ובשאיפה לאותו עירוי תוך שימוש בברז**, כמפורט בסעיף 5.5-5.8, במקביל יש ליידע את היחידה לטיפול נמרץ ילדים על פי חומרת החמצת. במידה ויש סימנים לשינוי במצב ההכרה- בנוסף לאמור לעיל בסעיף 5.1 יש להכניס זונדה לריקון קיבה, קטטר שתן לשלפוחית, **בחשד להרניאציה טיפול כמפורט בסעיף 6.3**. כאשר יש חשד לתהליך זיהומי, השלמת בירור מעבדתי- תרבויות דם ומשטחים בהתאם לממצאים באנמזה ובבדיקה גופנית.

5.5. הטיפול בנוזלים:

בשלב הראשון, טרם התחלת הטיפול בנוזלים יש להעריך את מצב הציחיון של החולה. דרגת הציחיון ניתנת להערכה על פי יובש ריריות, טורגור עורי, מילוי קפילרי, מדדי דופק ולחץ דם. פרוטוקול זה נוקט בגישה פשוטה שעיקרה התאמת הטיפול לפי 2 דרגות ציחיון: קלה (5%) ובינונית-קשה (5-10%). יש לתת את **יש להתחיל טיפול בבולוס נוזלים ראשוני למשך שעה דרך IVAC** תוך שימוש בתמיסת **NACL 0.9% - כמות נוזל מירבית לבולוס בודד - 1 ליטר**. בדרגת ציחיון קלה לפי: 10 מ"ל/ק"ג. בדרגת ציחיון בינונית ומעלה מתן לפי 20 מ"ל/ק"ג. במידה ולאחר בולוס נוזלים המטופל עדיין בשוק היפולמי ניתן לתת בולוס נוזלים נוסף. לאחר השעה הראשונה קצב הנוזלים יהיה מינון אחזקה $1.5 \times$ (ללא צורך בהחסרת הבולוס הראשוני וללא קצב מקסימלי) – סוג הנוזלים ייקבע כמפורט בסעיף 5.5-5.8. במקביל לנוזלים יינתן עירוי אינסולין. מתן נוזלים והסיכון לבצקת מוחית: על פי הספרות העדכנית לא נמצא קשר בין קצב מתן הנוזלים וריכוזם (תמיסות של 0.9% / 0.45% NACL) לסיכון יתר להתפתחות בצקת מוחית (לפירוט ראה נספח ספרות).

5.6. הפרעות במשק אשלגן:

טיפול באינסולין מוביל להיפוקלמיה ע"י שינוע מהיר של האשלגן אל תוך התאים, לכן טרם התחלת הטיפול באינסולין חשוב להעריך את רמות האשלגן בסרום. **היפוקלמיה של 3.5 meq/L ומטה הינה התווית נגד מוחלטת להתחלת טיפול באינסולין!**

תיקון היפוקלמיה ע"י תמיסת KCL, בהתאם לרמות אשלגן:

מעל 5- אין צורך בתוספת בעירוי הנוזלים

בין 3.5-5 meq/L 40

(במידה ויש בעיית זמינות ניתן לפי שיקול דעת לתת תמיסת 20 meq/L , תמיסת 60 meq/L לאחר ייעוץ כונן מיון/אנדו)

אין לתת נוזלים עם אשלגן לחולה שאינו נותן שתן!

5.7. הטיפול באינסולין ותוספות גלוקוז:

5.7.1 התחלת טיפול זה לאחר השלמת רה הידרציה למשך שעה ראשונה.

אין להתחיל טיפול באינסולין עד לקבלת תשובת כימיה של רמות אשלגן!

היפוקלמיה מתחת ל-3.5 הינה התווית נגד מוחלטת למתן אינסולין.

האינסולין יינתן בעירוי רציף במקביל לעירוי הנוזלים ובשאיפה דרך אותו עירוי תוך שימוש בברז או סט Y.

תחום : נגישות והמשכיות הטיפול מלר"ד ילדים	תחילת תוקף :
סיווג לפי האקרדיטציה :	תאריך עדכון :
הוראת עבודה מס'	דף 4 מתוך 4
מטרה : הגדרת תהליך שיטתי וקריטריונים להכנסת ילד לחדר הלם וטיפול בDKA	מהדורה : 1.0



הכנת תמיסת אינסולין למתן IV

להוסיף 50 יחידות אינסולין קצר טווח (Insulin Regular-Lilly, Insulin Actrapid-Novo) ל- 50 מ"ל 0.9% NaCl (מיהול סופי 1 מ"ל = 1 יחידה).

מתן לפי $0.1 \text{ ml/kg/hr} = 0.1 \text{ units/kg/hr}$

במשאבת syringe pump או IVAC.

*ניתן לשקול מתן 0.05 units/kg/hr בילדים קטנים, בגלוקוז מתחת ל 150 או באופן זמני במידה והתיקון מהיר יותר מ 200 mg/dL בשעה או במידה וניתן טיפול באינסולין סמוך להגעה למיון.

5.7.2 יעד המטרה הוא להוריד את רמות הגלוקוז ב $75-100 \text{ mg/dl}$ בשעה. היעד הסופי הוא ערכי גלוקוז בסרום בטווח של 100-180 – ובכל מקרה אין לרדת מ- 100 mg/dl בזמן טיפול תוך ורידי באינסולין. יש לעקוב אחר רמות הגלוקוז בכל שעה ע"י בדיקת גלוקומטר ואחת לשעתיים ע"י בדיקת כימיה.

רמות גלוקוז $> 300 \text{ mg/dL}$

יש להוסיף גלוקוז 5% לתמיסת החזר הנוזלים (לרוב 0.9% NaCl, אלא אם יש היפרנתרמיה ואז תמיסת הבחירה תהיה 0.45% NaCl). קצב מתן אינסולין ללא שינוי.

רמות גלוקוז $> 200 \text{ mg/dL}$ - יש להוסיף גלוקוז 10% לתמיסת החזר הנוזלים (לרוב NaCl 0.9%, אלא אם יש היפרנתרמיה ואז תמיסת הבחירה תהיה 0.45% NaCl). קצב מתן אינסולין ללא שינוי.

רמות גלוקוז $> 150 \text{ mg/dL}$ - יש להוסיף גלוקוז 10% או תמיסה מעושרת יותר לפי המלצת אנדוקרינולוג/כונן מיון ולשקול הורדת קצב מתן אינסולין ל 0.05 units/kg/hr .

5.7.3 הפסקת טיפול באינסולין:

אין להפסיק טיפול באינסולין בשום שלב לפני חלוף החמצת.

הפסקת הטיפול באינסולין תתבצע לרוב באשפוז כאשר הושג ייצוב של החולה מבחינה קלינית ומעבדתית (מוגדר כ: רמות PH מעל 7.3, גלוקוז מתחת ל 200 החולה יציב ובהכרה מלאה, מסוגל לאכול).

ניתן להעביר לטיפול באינסולין SC . ההעברה תבוצע בשיטת החפיפה באופן הבא:

מתן אינסולין רגולר SC וארוחה קלה בהמשך כחצי שעה לפני ביצוע הפסקת אינסולין IV.

לאחר פרק זמן של זה ובמידה והחולה יציב ובדיקת גלוקומטר תקינה, העברה לטיפול SC

טיפול SC ינתן אחת ל 4-6 שעות בהתאם לצריכה קלורית ודרישת אינסולין יומית (לפי המלצות אנדוקרינולוגיה).

5.8 הפרעות במשק הנתרן:

משנית להיפרגליצמיה רמת נתרן בבדיקת המעבדה אינה משקפת את ריכוזו האמיתי בסרום.

יש לבצע תיקון לפי הנוסחה הבאה:

על כל עלייה של 100 מ"ג/דציליטר בערך גלוקוז מעל לערך 100 יש להוסיף פקטור תיקון של

1.6mEq לרמות NA בסרום בכדי לקבלת את רמתן הנתרן האמיתית.

(דוגמא: במטופל עם סוכר 600 מ"ג/דציליטר ותשובת נתרן ראשונית של 130, ערך הנתרן האמיתי יהיה $130 + 5 \times 1.6 = 138$).



תחום : נגישות והמשכיות הטיפול מלר"ד ילדים	תחילת תוקף :
סיווג לפי האקרדיטציה :	תאריך עדכון :
הוראת עבודה מס'	דף 5 מתוך 4
מטרה : הגדרת תהליך שיטתי וקריטריונים להכנסת ילד לחדר הלם וטיפול בDKA	מהדורה : 1.0

במידה וערך נתרן מתוקן מעל 140 יש לעבור לתמיסת בסיס $\text{NACL } 0.45\%$ ולהאט במידת הצורך את קצב זילוף הנוזלים, בכדי להימנע מהיפרנתרמיה איאטרוגנית.

5.9 מתן ביקרבונט:

מומלץ להימנע ממתן טיפול בביקרבונט. טיפול זה ישקל בכובד ראש, במצבים בהם החמצת המטבולית עיקשת ($\text{HCO}_3^- < 5$, $\text{Ph} < 7$) עם סימני שוק היפולמי למרות טיפול בנוזלים ואינסולין. החלטה על מתן ביקרבונט והמינון של טיפול זה באישור כונן מיון בלבד!

6. סיבוכי DKA:

6.1 היפוגליקמיה:

תיקון אגרגסיבי מדי של DKA יכול לצניחה בערכי הסוכר מתחת ל 60 .
מתן בולוס ראשוני של גלוקוז $25\% \text{ IV}$ במינון של 2 מ"ל/ק"ג והערכה האם קיימת עדיין חמצת.
6.1.1 במידה ו PH עדיין בטווחי חמצת: יש להוריד קצב מתן אינסולין ל 0.05 units/kg/hr ולתת תמיסת גלוקוז מועשרת (ראה סעיף 5.7.2).
6.1.2 במידה ו PH תקין- החולה בהכרה ומסוגל לשתות: הפסקת עירוי אינסולין, מתן שתייה מתוקה או בולוס כמפורט ובהמשך אכילה או עירוי נוזלים מועשר בגלוקוז לפי צורך.

6.2 היפוקלמיה: (ראה סעיף 5.6).

דגש: תו"כ מתן טיפול בתמיסת KCL יש לוודא ניטור לבבי ותרשים אק"ג (בקבלה, בהמשך אחת ל 5 שעות או מוקדם יותר בהתאם למצב החולה).

6.3 בצקת מוחית: סיבוכ נדיר ומסכן חיים, היכול לגרום למוות או נזק נוירולוגי בלתי הפיך. יכולה להתרחש גם מספר שעות לאחר התחלת הטיפול.

- 6.3.1 תסמינים וסימנים: כאבי ראש, סחרחורת, הקאות, שינוי במצב ההכרה, אישונים לא שווים או תגובתיות ירודה לאור, לחץ דם גבוה, ירידה בדופק, נשימות לא סדירות או הפסקות נשימה.
- 6.3.2 מעקב: יש לבצע הערכות נוירולוגיות של המטופל לפי סקלת GCS או AVPU, אחת לשעה במהלך הטיפול או במידת הצורך בתכיפות גדולה יותר (אחת לחצי שעה) כתלות במצב החולה –יש לעדכן את הממצאים בקמיליון.
- 6.3.3 אבחנה מבדלת : בכל חשד למצב היכול להדמות לבצקת מוחית יש לשקול ולשלול אתילוגיות אחרות בדגש על היפוגליקמיה, הפרעות אלקטרוליטריות אחרות ושוק על רקע היפולמי/ספטי. יש ליידע את כונן המיון ולפעול בהתאם להנחיותיו.
- 6.3.4 טיפול:

א. הרמת ראש מיטה ל 30 מעלות

ב. יש לתת $20\% \text{ Mannitol}$ במתן תוך ורידי במינון של $1 - 0.5 \text{ g/kg}$ במשך 15 דקות. התגובה למנה זו אמורה להתרחש בתוך 15 דקות. במידה ואין תגובה למנה הראשונית, ניתן לחזור על מתן מניטול באותו המינון.

ג. לחלופין ניתן לתת בולוס סליין היפרטוני $3\% \text{ NaCl}$ במינון 5 מ"ל לק"ג במשך 15 דקות. ג. לשקול הפחתת קצב עירוי נוזלים IV .

ד. ביעוץ כונן מיון יש לשקול אינטובציה מהירה לפי פרוטוקול RIS (RAPID SEQUENCE INTUBATION), בעיקר עם יש למטופל קושי לשמור על דרכי אויר או במידה ואינו מצליח לפצות באמצעות בססת נשימתית. לאחר האינטובציה יש לנטר את רמות ETCO_2 ולהתאים ה RR כך שיתאם את הפיצוי הנשימתי הראשוני של המטופל (לפעמים הגעה עד ערכי PCO_2 של 10-20 מ"מ"כ בחמצת קשה ולא יותר מ-35 מ"מ"כ).

תחום : נגישות והמשכיות הטיפול מלר"ד ילדים	תחילת תוקף :
סיווג לפי האקרדיטציה :	תאריך עדכון :
הוראת עבודה מס'	דף 6 מתוך 4
מטרה : הגדרת תהליך שיטתי וקריטריונים להכנסת ילד לחדר הלם וטיפול בDKA	מהדורה : 1.0



ה. לאחר ייצוב החולה **השלמת בדיקת CT ראש דחופה**, העברה להמשך טיפול ביחידה לטיפול נמרץ ילדים או מרכז רפואי אחר (במידת הצורך ובהתאם להחלטת כונן מיון, רצוי מרכז שלישוני עם יחידה נוירוכירורגית).

7. נספחים

נספח א' - תרשים זרימה לטיפול בDKA במלר"ד.

8. ביבליוגרפיה:

1. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis.
Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, Myers SR, Nigrovic LE, Garro A, Brown KM, Quayle KS, Trainor JL, Tzimenatos L, Bennett JE, DePiero AD, Kwok MY, Perry CS 3rd, Olsen CS, Casper TC, Dean JM, Glaser NS; PECARN DKA FLUID Study Group. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2275-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1716816.
2. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents.
Joseph Wolfsdorf, Nicole Glaser, Mark A. Sperling
Diabetes Care May 2006, 29 (5) 1150-1159; DOI: 10.2337/dc06-9909.
3. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. Long B, Koyfman A.
J Emerg Med. 2017 Aug;53(2):212-221. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014. Epub 2017 Apr 12. Review. PMID: 28412071.
4. Nelson Textbook of Pediatrics,. Robert Kliegman, Bonita Stanton, Joseph St. Geme, Nina Schor. 20th edition (2015) . Chapter 589, p 2773-2775.
5. Fleisher & Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency medicine,. Kathy N. Shaw, Richard G. Bachur. 7th edition (2016). Chapter 97, p 692-694.