

גינקולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גינקולוגיה | דצמבר 2008 - ינואר 2009 | גיליון מס' 8

A Publication of The **MEDICAL** Group



עובר תחת מעקב

- < תבניות ניטור עוברי
- < סבנה ותפקוד מערכת זרימת הדם
- < התוך גולגולתית בעובר
- < חניעת סטרפטוקוק B ביילודים

הרה תחת השפעה

- < היפראמזיס גראבידארום
- < דיכאון ירחי לידה
- < הפרעות שינה בהריון
- < טיפול פומי בהרות סוכרתיות

אישה באבינה

- < סנגווי הפעולה של האורגזמה הנשית

מ"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: אסתר קטן

עורך מדעי: פרופ' יוסי לסינג

עיצוב גרפי: רונן סאס

דבר העורך

קוראים יקרים,



בפתח גיליון זה סוקרת ד"ר אברמוב את המחקרים האחרונים בנושא האדוגומה הנשית, תחום שרב הנסתר על הגלוי בו. בהמשך, שני מאמרים חשובים מתחום האונקולוגיה: מאמרו של פרופ' בורנשטיין על ההבדלים בין החיסון הדו-ערכי והחיסון הארבע-ערכי נגד HPV וסרטן צוואר הרחם ומאמרו

הממצה של ד"ר רענני וד"ר מאירוב על הדרכים לשימור פוריות בחולות אונקולוגיות. "הריון הוא לא מחלה" אנו אומרים למטופלות שלנו, אך בהתייחס למכלול הסימפטומים והתופעות הטפניות השונות המלוות את האישה במהלך תקופה זו, יש אולי לשקול מחדש את נחוצות הדברים. בגיליון זה נוגעים כמה מהמאמרים בתופעות שכיחות למדי, חלקן הפך למובן מאליו בתהליך המעקב והטיפול באישה ההרה וזה הזמן לחדר את הבנתם:

בחילות והקאות הן אמנם שכיחות בהריון ומתרחשות ב-70-85 אחוז מכלל הנשים ההרות, אך היפראמזיס גראבידאריום הוא מצב של הקאה עיקשת שעלול לגרום לבעיה באיזון הנוזלים, האלקטרוליטיים והחומצה-בסיס, כמו גם לחסרים תזונתיים ולאיבוד משקל. ד"ר הדר כותב על הבעיה, גורמיה והטיפולים התרופתיים הניתנים לה בהתחשב בסיכון למומים עובריים. ד"ר גבעתי מתארת את קשיי השינה של הנשים ההרות, כמה מהן מצריכות התייחסות רפואית תרופתית.

לאחרונה עלה לסתירות סיפורה הטראגי של אם לתאומות שנפטרה מיד לאחר לידתן כתוצאה מסוכרת הריונית. ד"ר אלחלל מתאר את אפשרויות הטיפול הפומי בנשים הסובלות מסוכרת הריונית ומסוכרת טרום הריונית מסוג 2. ד"ר קראקרה מציג במאמרו תופעה שכיחה נוספת בקרב נשים הרות, שנראה כי לא ניתנה לה תשומת הלב הראויה והאישה ההרה לא תמיד זוכה לקבלת טיפול נאות בשל כך. המדובר בדיכאון במהלך חודשי ההריון ולא "דיכאון לאחר לידה" המוכר והמטופל יותר.

ומההרה לעובר, חלקו האחרון של גיליון זה עוסק בניטור העובר במהלך ההריון. פרופ' סמואלוב מציג בפרוטרוט את תבנית הניטור העוברי טרום הלידה, פרופ' דגני כותב על חשיבות הכרת המבנה והתפקוד של מערכת זרימת הדם התוך גולגולתית להבנת תהליכים פיזיולוגיים ופתולוגיים בעובר וד"ר שולט מצביע על שיעור גבוה של ילודים חולים בשל זיהום מסטרפטוקוק מקבוצה B ומציג כלים ודרכים מושכלות להפחתת הזיהומים בשל GBS.

פרופ' יוסי לסינג

עורך מדעי,

מנהל בית החולים לילדות ליס

מרכז רפואי תל אביב

משתתפים: ד"ר ליאורה אברמוב, פרופ' יעקב בורנשטיין, ד"ר הילה רענני, ד"ר דרור מאירוב, ד"ר אמיר הדר, ד"ר גילי גבעתי, ד"ר תאופיק קראקרה, ד"ר אנגילה רודיקה קראקרה, ד"ר אוריאל אלחלל, ד"ר עידו שולט, פרופ' ארנון סמואלוב, פרופ' שמעון דגני

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל חסיית שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוון הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כלל

כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח

גינקולוגיה

MEDICINE

הכתב העת הרפואי המדעי והמקצועי הראשון בישראל
A JOURNAL OF ISRAELI MEDICINE

עובר תחת מעקב

- תבנית ניטור עוברי
- מבנה ותפקוד מערכת זרימת הדם התוך גולגולתית בעובר
- מניעת סטרפטוקוק B בילודים

הרח תחת השמטה

- הסימפטום הראשוני
- דיכאון וירי כוונה
- המרחות שעה בהריון
- סיכוי מסי בהרות לוכדות

אישה באובדנה

- מנגנון השכיחה של האדוגומה הנשית

חדשות ראשונות	6
אורגזמה נשית - אמת ומיתוסים	8
חשיבותה להפריה ומנגנוני הפעולה של האורגזמה הנשית - סקירת מחקרים עדכניים ד"ר ליאורה אברמוב	
החיסון הדו ערכי נגד HPV וסרטן צוואר הרחם	12
במה שונה החיסון הדו-ערכי מהחיסון הארבע-ערכי פרופ' יעקב בורנשטיין	
שימור פוריות בחולות אונקולוגיות	18
סקירת השיטות הזמינות כיום לשימור פוריות ד"ר הילה רענני, ד"ר דרור מאירוב	
בחילות והקאות בהריון	22
היפראמזיס גראבידארום - הקאה עיקשת במהלך ההריון והטיפול בה ד"ר אמיר הדר	
לילות לבנים	26
הפרעות שינה בהריון, הגורמים והטיפול בהן ד"ר גילי גבעתי	
הרה בדיכאון	30
על הקושי באבחון דיכאון בנשים הרות והדילמות הטיפוליות ד"ר תאופיק קראקרה, ד"ר אנגילה רודיקה קראקרה	
טיפול פומי בסוכרת בהריון	33
השלכות הטיפול בתכשירים מסוג גליבנקלאמיד ומתפורמין ד"ר אוריאל אלחלל	
ללמוד מהאמריקאים	36
הפחתת זיהומים ביילודים בשל סטרפטוקוק מקבוצה B ד"ר עידו שולט	
מה מצב העובר	40
הערכת מצב העובר טרום הכידה ותבניות הניטור העוברי פרופ' ארנון סמואלוב	
זרימת הדם במוח העובר	46
מחקר בסיסי לשימוש קליני עדכני פרופ' שמעון דגני	
מחקרים אחרונים	50



פיתוח חדשני יזהה ויציל פגים ותינוקות עם בעיות נשימתיות

התקן טכנולוגי שהוצג על ידי ד"ר דני וייסמן מבית החולים כרמל זכה במקום הראשון בכנס השנתי הארצי של איגוד רופאי הפגים. המחקר, שהחל לפני כשנתיים, הוביל לפיתוח ההתקן החדש, "פנאומוניטור", המיועד לבדיקה וניטור נשימתי רציף ולא פולשני, המגביר בצורה מהותית את המידע על יעילות ההנשמה, במיוחד אצל תינוקות ופגים. ההתקן הוא פרי עבודת מחקר משותפת למחלקת ילודים ופגים במרכז הרפואי כרמל והפקולטה להנדסה ביו-רפואית בטכניון ונעשה על ידי ד"ר דני וייסמן ממחלקת ילודים וטיפול נמרץ פגים במרכז רפואי כרמל והפקולטה לרפואה של הטכניון, פרופ' אמיר לנדסברג וד"ר כרמית לוי, מהפקולטה להנדסה ביו-רפואית של הטכניון.

ה"פנאומוניטור" הוצג לאחרונה בכנס בינלאומי של ארגון Sociedad) SIBEN (Iberoamericana de Neonatologia, בעיר מר-דל-פליטה שבארגנטינה. הארגון מאגד את הנאונטולוגים ממדינות אמריקה וספרד ויצר רשת משותפת לשיתוף פעולה בינלאומי לקידום הטיפול בילודים ופגים.

ה"פנאומוניטור" מתבסס על שימוש בחיישנים חיצוניים זעירים המוצמדים לשני צידי בית החזה ורום הבטן של התינוק או הפג הקטן, וכך מתאפשר ניטור ובדיקת שינויים במידת כניסת האוויר לריאות או חוסר סימטריה בין שתי הריאות כתוצאה מהתפתחות הפרעה באוורור. החיישנים מוצמדים לגוף מבחוץ ללא כל התערבות פולשנית.

המערכת מתריעה על שינויים במידת האוורור של כל אחת מהריאות ומזהה התפתחות של בעיות בהנשמה בשלבים מוקדמים, עוד לפני התפתחות סימני מצוקה וסכנת חיים בשל הפרעה בחמצון הדם. בנוסף, המערכת מאפשרת זיהוי של מיקום הפרעה.

מטרת המערכת היא לזרז את האבחון והטיפול בבעיה נשימתית עוד בטרם התפתחו סימני מצוקה ונזקים בלתי הפיכים למונשם, ובכך להעלות את סיכויי ההחלמה ומניעת סיבוכים אצל החולה.

פיתוח חדש מונע דליפת שתן

בכינוס ישראלי אמריקאי ייחודי שהתקיים במרכז הרפואי רמב"ם, ניסו רופאים וחוקרים מישראל ומארצות הברית להצביע על פתרונות אפשריים לבעיה של דליפת שתן, הפוגעת קשה באיכות חייהן של נשים.

בכנס שהתקיים ברמב"ם ובנוסף חלק גינקולוגים ורופאי משפחה המטפלים בנשים שסובלות מהבעיה, הוצג מכשיר אלקטרוני המושתל (ניורסטימולטור) תחת העור באזור הגב התחתון, ובאמצעות שליחת אותות חשמליים חלשים לעצבים בעמוד השדרה, עוקף את הבעיה העצבית שגורמת לדליפת שתן אצל נשים. ד"ר ליאור לבנשטיין, מהמחלקה לגינקולוגיה ברמב"ם, הסביר כי הקוצב, הנקרא "אינטרסטיים", מבטיח 70-80 אחוז הצלחה בשליטה על דליפת שתן. הקוצב מצויד בסוללה שפועלת ברציפות חמש עד שש שנים ומושתל בניתוח

בהרדמה מקומית. המנותחת חוזרת לפעילות מלאה בתוך יום אחד. בנוסף, התקיימה בכנס סדנה ייחודית שבה נלמדו טכניקות של טיפול פיזיותרפי בתוך הנרתיק הנשי, המסייעות בשיפור השליטה ובחזקת שרירי רצפת האגן.

הפגים לבושים בוולפסון

ד"ר דוד קהלת, מנהל המחלקה לטיפול מיוחד ביילוד (מחלקת הפגים), עיצב חולצה מיוחדת המתאימה ליילודים חולים המטופלים ביחידה לטיפול נמרץ. היילודים (פגים וכן תינוקות שנולדו במועד) המאושפזים ביחידה לטיפול נמרץ הם תינוקות חולים שבמסגרת הטיפול מחוברים לצינורות, לצנתרים ולעירויים בפלג גופם העליון. לכן, החולצות הרגילות המשמשות את היילודים הבריאים אינן מתאימות להם. בהעדר חולצות מתאימות, מקובל שתינוקות המטופלים ביחידות לטיפול נמרץ שוכבים עירומים באינקובטור.

הלבשת הפג החולה היא חלק משיטה חדשה המעודדת יצירת סביבה תומכת ורגועה כבר מהשלבים הראשונים של חיי התינוק (אפילו ביחידה לטיפול נמרץ), כדי לאפשר את התפתחות התקינה. שיטה זו מוטמעת בחודשים האחרונים בפגים המאושפזים במחלקה לטיפול מיוחד ביילוד במרכז הרפואי וולפסון.

ד"ר קהלת רואה בחולצה יתרון נוסף עבור ההורים המגיעים לבקר את תינוקם המאושפז בטיפול נמרץ או שוהים ליד מיטתו. מראה פג לבוש השוכב באינקובטור מפחית את רמת החרדה של ההורים, גם כאשר מתוך החולצה מבצצים צינורות וצנתרים. החולצה נוחה מאוד לשימוש וקלה להלבשה. ניתן להלביש בה גם פגים במשקל נמוך המשתחררים לכיתם והיא יכולה לשמש תינוקות בכל גיל, מבלי צורך לטלטלם בזמן הכנסת ידיהם לשרוולים (לכן ניתן להשתמש בה ביילודים עם חולשה או שיתוק של גפיים עליונות).

הכנסת החולצות לשימוש שוטף במחלקה התאפשרה לאחר שעמותת הידידים של המרכז הרפואי וולפסון נרתמה לעזור וגייסה חברת טקסטיל, שתפרה בהתנדבות את החולצות במידות המתאימות ליילודים במשקלים של 800-4,000 גרם. מעצבת תפרה את דגם החולצה המיוחדת ורוקם אמנותי רקם "נולדתי בוולפסון" על כל חולצה.

משרד החקלאות אסר על שימוש במוצרים רעילים המסוכנים לתינוקות ולנשים בהריון אך העניק ארכה למשווקים

השירות להגנת הצומח במשרד החקלאות החליטו לאסור על מכירת תכשירי הדברה לגינה המכילים דיאזינן וכלורפיריפוס, שהם זרחנים אורגניים. ההחלטה התקבלה בעקבות סדרת מחקרים שהצביעו על כך שחשיפה של נשים בהריון ותינוקות לחומרים אלה עלולה לגרום לפגיעה בהתפתחות של עוברים ותינוקות, לירידה במשקל ובהיקף הראש של ילודים. מהמחקרים עלה שחלק מהנזקים הם בלתי הפיכים.

החלטת משרד החקלאות מצטרפת להחלטה קודמת של המשרד לאיכות

בית החולים לין: נמצא קשר בין ווסטובוליטיס לבין נוכחות ההליקובקטר שגורם לכיב קיבה

כ-16 אחוז מהנשים בגילאי 18-84 סובלות מצריבה ומכאבים חריפים בעת חדירה לנרתיק ביחסי מין. התופעה נקראה עד לאחרונה דלקת מבוא הער, למרות שאינה דלקתית ולכן כיום נקראת וולוודינה. בעבר, ייחסו את התופעה לתגובה פסיכוסומטית של הנשים, אך בעשורים האחרונים הובהר שמדובר בתופעה פיזיולוגית שבה יש רגישות רבה באזור ממוקד בער, רגישות הבאה לידי ביטוי גם בעת בדיקת גינקולוג כאשר האישה מגיבה בכאב חריף גם במגע קל, ממוקד.

הסיבה לתופעה לא ברורה עד כה והטיפול המקובל הוא במשחות, ביופידבק, דיאטה דלת אוקסלינטיים (הימנעות מעגבניות, חצילים ועוד). במקרים חריפים מבוצעת התערבות ניתוחית שבה מסירים את הקטע הרגיש בפות. ההצלחות הטיפוליות חלקיות בלבד. מדובר בבטיה שיש לה השלכות חמורות על איכות חיי הנשים שמתבטאת בפגיעה בזוגיות והימנעות מיחסי מין ולכן גם קושי להרות.

הגינקולוג ד"ר אדם גבע, מנהל המרכז לבריאות האישה של ה"כללית" בבית החולים לין, המטפל בקבוצת נשים גדולה הסובלת מהבעיה, איתר תופעה שעוררה את סקרנותו: חלק גדול מהנשים שדיווחו על וולוודינה התלוננו גם על בעיות גסטרואנטרולוגיות. תצפית זו הצטרפה לעובדה שהדיאטה המומלצת דלת האוקסלינטיים היא גם הדיאטה שהיתה נהוגה לסובלים מחולי כיב קיבה. ד"ר גבע וד"ר יוסי לוי, מנהל הגסטרואנטרולוגיה בלין, ערכו לפיכך בירור מקיף ל-15 נשים והחשד שהעלו, לפיו יש קשר בין נוכחות ההליקובקטר לוולוודינה, אושש בבדיקות דם, טסטים של נשיפה ובדיקות גסטרואנטרולוגיות. בבדיקות נמצאה נוכחות חיידק ההליקובקטר, אחד המחוללים של כיב קיבה. הנשים קיבלו טיפול משולש שניתן בעת נוכחות ההליקובקטר ומבוסס על שילוב של אנטיביוטיקות וטיפול בחומציות. בעקבות הטיפול חל שיפור משמעותי, כבר לאחר חודש, אצל 80 אחוז מהמטופלות, הן בתופעות הגסטרואנטרולוגיות והן בוולוודינה שחלפה. במעקב נוסף לאחר שלושה חודשים, התופעה חזרה רק אצל מטופלת אחת.

מסקנת הרופאים היא שהוולוודינה (דלקת מבוא הער) בחלק מהמקרים היא תגובה נלווית לנוכחות ההליקובקטר. מכאן גם שיתכן כי יש מחוללים נוספים המעוררים אותה. חשוב לציין שההליקובקטר עצמו הוא חיידק שכיח ממערכת העיכול ורק בחלק מהמקרים יש גם סימפטומים הגורמים לתופעות של כיב קיבה ועתה, מתברר, גם לוולוודינה.

מדובר בתגלית עולמית שנבעה מתצפית אקראית. עד כה לא דווח על אפשרות של קשר בין ההליקובקטר לוולוודינה, שיעורים גבוהים כאלה של הטבה לתופעה לא נרשמו בטיפולים המקובלים עד כה ועל כן התגלית מסמנת תקווה של ממש לסובלות מהבעיה. עתה מתוכנן מחקר מקיף לאישוש התופעה שאותרה בתצפיות טיפוליות.

הסביבה, לאסור על מכירת תכשירים דומים להדברה בבית המגורים ולאחר שאיסור דומה הוטל כבר לפני כמה שנים על ידי הרשות האמריקאית לאיכות הסביבה ביחס למכירת מוצרים המכילים זרחנים אורגניים בארצות הברית. למרות ההכרה בנזק החמור שעלולים לגרום חומרי ההדברה המכילים זרחנים אורגניים, החליט משרד החקלאות להעניק ליבואנים ולמשווקים ארכה של שנה וחצי להיערך לחקיקה החדשה. בתום תקופה זו הם נדרשים לפנות את כל המוצרים שלא יצליחו למכור לאתר לפינוי פסולת רעילה ברמת חובב. משמעות ההחלטה היא שנשים בהריון והורים לתינוקות ימשיכו לרכוש את חומרי ההדברה במשתלות וברשתות השיווק בלי שאיש יזהיר אותם מההשלכות שיכולות להיות לכך. מדובר בחומרי הדברה שחלקם נפוצים בגינון כמו דיזיקטול, דורסן ופירינקס.

בניתוח מורכב ונדיר הצליחו רופאי בית החולים נהריה לשמר רחם של יולדת שסבלה משליה חודרנית

אישה בת 30, תושבת הגליל המערבי ואם לילד, עברה בהצלחה רבה ניתוח מורכב ונדיר לשימור הרחם, לאחר שסבלה משליה חודרנית. הניתוח בוצע בבית החולים לגליל המערבי נהריה.

אצל האישה, שאושפזה תחילה בבית חולים אחר, אובחן מצב נדיר של שליה נעוצה אשר חדרה עמוק לתוך שריר הרחם. במקרים אלה, אחרי הלידה לא ניתן להפריד את השליה מבלי לגרום לקרע ברחם והסרת חלק ממנו, מצב המלווה בפגיעה בכלי הדם ובכיס השתן וסיכון לחי האישה. מתוך ידיעה שלבית החולים בנהריה התמחות ויכולת לטיפול במקרים אלה, תואם עם מנהל האגף לבריאות האישה פרופ' יעקב בורנשטיין, על העברתה לבית החולים נהריה ואשפוזיה ביחידה להריון בסיכון גבוה בניהולה של ד"ר אלה אופיר. ההעברה נעשתה מאחר שליחידה זו בבית החולים בנהריה ניסיון במקרים אלה, ובשיתוף היחידה לרדיולוגיה חודרנית בניהולו של ד"ר יונתן זינגר-ירדן, היה סיכוי טוב להגביר את הסיכויים לשימור הרחם.

לצורך הטיפול הוסב חדר הצנתורים של היחידה לרדיולוגיה חודרנית לחדר ניתוח לכל דבר. בסיום הפעולה המורכבת הצליח הצוות ליילד בת בריאה ולשמר את הרחם כדי לתת ליולדת את האפשרות ללדת שוב גם בעתיד.

פרופ' בורנשטיין מסביר כי שלייה חודרנית היא מצב נדיר שבה השליה חודרת לתוך קיר הרחם. לעיתים, חדירה לא מבוקרת מתרחשת במקום של צלקת ברחם, אולם במקרה זה, החדירה היתה למרות שבמקום אין צלקת. חוסר ערנות היה עלול לעלות בחיי היולדת עקב דימום מסיבי. גם במצבים שבהם נערכים לקראת הניתוח עם כל הציוד והכוליות, מסתיים ניתוח מסוג זה לא פעם בכריתת רחם, מאחר שכלי הדם המדממים מהרחם גדולים ולא ניתן לעצור את הדימום. במקרה זה, היה שילוב של כל המערכות בבית החולים בנהריה, ועקב התקנת חדר ניתוח מיוחד לניתוחים שבהם משולבת עצירת דימום בעזרת צנתור כלי דם, הצליחו המנתחים לשקם את הרחם בלי צורך בכריתתו, מה שיאפשר לאישה ללדת, כאמור גם בעתיד.

אורגזמה אמת ומיתוסים

ה" אורגזמה באישה היא תחושת שיא מגוונת וחולפת של הנאה עצומה, היוצרת מצב של ערפול הכרה ומלווה לרוב בהתכווצויות רתמיות בלתי רצוניות של השרירים המשורטטים ברצפת האגן, יחד עם התכווצויות שריר הרום וסוגר פי הטבעת. האורגזמה מסיימת את תחושת הגירוי המיני והגודש בכלי הדם (לעתים חלקית בלבד) ומלווה בתחושה טובה ובסיפוק¹.

תחושת הסיפוק וההנאה והמנגנון הפיזיולוגי של האורגזמה דומים מאוד בין הגבר והאישה, אך קיים גם שוני ברור מאוד: אם משאת נפשו של הגבר הממוצע היא למשוך את הזמן עד לאורגזמה כמה שיותר, הרי שהאישה תשאף להגיע לאורגזמה כמה שיותר מהר! בנוסף, אישה יכולה להיות מולטיאורגזמית והגבר לא. אישה יכולה להגיע למצב של אורגזמה ממושכת להבדיל מהגבר, וכשגבר מגיע לשלב האל-חזור באורגזמה, הוא אינו יכול לעצור תהליך גם אם הגירוי ייפסק. באישה, עם הפסקת הגירוי, האורגזמה תיפסק. יש גם שוני פיזיולוגי באופן ההתכווצות של שרירי רצפת אגן בין הגבר לאישה.

ברור מדוע הגבר צריך להגיע לאורגזמה, הרי בזמן האורגזמה יש שפיכה של נוזל הזרע, דבר החיוני לתהליך הרבייה, אבל לא כך הדבר לגבי האישה. מבחינה רגשית, האורגזמה אצל האישה מהווה סמן לסיום המשגל ומתגמלת אותה בהנאה עצומה, כך שהיא תרצה להמשיך ולקיים יחסי מין, למרות שבזמן המשגל היא מסכנת עצמה בכניסה להריון ובהידבקות במחלות מין. בגלל הקושי של האישה להגיע לאורגזמה, הרי כשזו מתרחשת, חלה קרבה רגשית שהיא חשה אל הגבר, דבר שעוזר לה בבחירת Mr right. האורגזמה באישה דרושה לייצור אוכך גבולות פיזי ומיזוג גופני, ושחרור אוקסיטוצין מההיפותלמוס בזמן אורגזמה (עלייה X 4) יוצר תחושות של bonding עם בן הזוג.

האורגזמה ותהליך ההפריה

מבחינת חשיבות האורגזמה בתהליך ההפריה, יש מספר תיאוריות: בזמן אורגזמה חל שחרור של vaginal tenting (התרוממות הרחם באגן הקטן ויישור צוואר הרחם בנרתיק, דבר הקורה בזמן גירוי מיני), מה שמאפשר לצוואר הרחם להיכנס למאגר הזרע בפורניקס. כמו כן, התכווצויות הרחם בזמן אורגזמה "שואבות" את הזרע למעלה. האורגזמה באישה דרושה להעצים את הגירוי המיני של הגבר ועל ידי זה להבטיח את השפיכה (ל"תפוס" את הזרע). לאחר האורגזמה יש תחושת נינוחות שמבטיחה שהאישה תמשיך לשכב אחרי המשגל, דבר שימנע את בריחת הזרע החוצה. שחרור אוקסיטוצין בזמן אורגזמה משפר תנועתיות של הרחם והחצוצרות ועל כן מחיש את מעבר הזרע. גם שחרור ADH בזמן אורגזמה

עד כמה חשובה האורגזמה הנשית לתהליך ההפריה, איך ניתן לדעת אם אישה מזייפת אביונה, מהו מנגנון הפעולה וכיצד הוא משפיע על החוץ ומה עדיף יותר לאישה, אורגזמה נרתיקית או קליטוראלית. סקירת מחקרים אחרונים בנושא אורגזמה נשית

ד"ר ליאורה אברמוב

מגביר את תנועתיות הרחם, מונע השתנה ולכן מונע דליפת זרע מחוץ לנרתיק.

האורגזמה משפרת את תקינות הנרתיק על ידי הפעלת שרירי רצפת האגן והגברת ורימת הדם לנרתיק. בזמן האורגזמה באישה, חלות בין שלוש ל-15 התכווצויות של שרירי הנרתיק בתדירות של 0.8 שניות, בעוצמה הולכת ויורדת. לעתים, התחושה הסובייקטיבית של האורגזמה מתרחשת שתי שניות עד ארבע שניות לפני תחילת ההתכווצויות. התכווצויות ממוקמות במשטח האורגזמי בנרתיק (שליש תחתון של הנרתיק), פי הטבעת ובשרירי הרחם. התכווצויות השרירים החלקים של הרחם מסיימת את האורגזמה. ככל שהאורגזמה חזקה יותר, יש יותר התכווצויות והיא נמשכת יותר זמן. קיימת וריאביליות בין אורגזמה לאורגזמה ובין אישה לאישה.

מנגנון האורגזמה

העצבים הסנסוריים המשתתפים במנגנון האורגזמה הם: גירוי מנטלי במוח; גירויי ראייה, דרך עצב הראייה למוח; גירויי ריח, דרך עצב ההרחה למוח; גירויי בשידים, דרך עצבים פריפריים לחלק הגבי של חוט השדרה ולמוח; גירוי של הדגדגן, דרך עצב הפודנדל לעצב סקלי, לחוט השדרה ולמוח; גירוי נרתיקי, דרך העצב הפלבי (ואולי גם דרך עצב הוואגוס) דרך חוט השדרה ולמוח.

העצב המוטורי המשתתף באורגזמה עובר: מגזע המוח לחוט השדרה או דרך רפלקסים ספינליים.

דרך עצב פרסימפטי (2-4S) לפלקסוס הפלבי והעצב הקברניטי הגורם לזקפה של הדגדגן ולעלייה בזרימת הדם ברקמה הספוגית. דרך עצב סימפטי (T10-L2) לעצב ההיפוגסטרי והפלקסוס הפלבי לכלי הדם בנרתיק הגורם ללובריקציה.

דרך העצב הפרסימפטי לפלקסוס הפלבי ועצב פרפריי לבלוטות פראורטליות והברטולין להגברת הפרשה בהן.

מגזע המוח דרך חוט השדרה דרך עצב ספינלי 4-S2 (עצב הפודנדל) לשרירי רצפת האגן הגורמים להתכווצותם בזמן אורגזמה.

מהיפותלמוס להיפופיזה אחורית, גורם לשחרור אוקסיטוצין, שגורם להתכווצות הרחם בזמן אורגזמה.

הורמונים שחלתיים משפיעים מההיפותלמוס על הציר היפופיזרי שחלתי.

לפי התיאוריה של Davidson מ-1980, במוח יש מרכז אורגזמה אשר קשור לקורטקס ולשרירי רצפת האגן. מרכז זה עובר הפעלה וגורם לכיווץ של שרירים משרוטים הגורמים לתחושת אורגזמה ולמצב של טשטוש הכרה. הפעלת המרכז גורמת גם לכיווץ שרירי הרחם החלקים ועל ידי כך לסיום שלב ההתעוררות המינית.²

Holstege ב-2006³ ביצע בדיקות PET SCAN ל-12 נשים במהלך אורגזמה שאותה חוו דרך גירוי קליטוריאלי על ידי בני זוגן. נמצא שבזמן אורגזמה, חלקים שלמים במוח האישה "נכבים": אזור הקורטקס הלטרלי האורביטופרונטלי, האחראי על שליטה עצמית; אזור הקורטקס הדורסומדיאלי פרה פרונטלי, האחראי על מוסר ושיפוט חברתי, ודיכוי של האמיגדלה, מצב המצביע על הורדת סף הערנות. להבדיל ממה שקורה במוח האישה הרי שבגברים יש פחות דיכוי מוחי בזמן אורגזמה.

"אם אישה רוצה להגיע לאורגזמה היא חייבת להימנע מרגשות של חשש או חרדה... ברגע האורגזמה האישה לא מרגישה כלום!" (Holstege). לתוצאות אחרות הגיעו הצוות של Komisaruk ו-Whipple, שברקו חמישה נשים עם SCI (spinal cord injury) אשר הגיעו לאורגזמה נרתיקית עמוקה דרך גירוי צוואר הרחם. הם מצאו עירור של המערכת הלימבית הכוללת את האמיגדלה וההיפותלמוס אשר משחרר את האוקסיטוצין – הורמון האהבה והקשר⁴. הם מצאו גם עירור של אזור הגרעין האקומבנס, האחראי על תחושת הפרס והנאה. כמו כן, היה עירור של הקורטקס הקדמי באזור הסינגולייט והאינסולה – אזורי מוח האחראיים לקשרי אהבה. הדבר מצביע על הקשר בין אורגזמה ורגשות אהבה לבין הזוג. סקרים בעיתונות פופוליסטית מדברים על כך שכ-95 אחוז מהנשים מזייפות אורגזמה לפחות פעם אחת בחייהן. קיים קושי בהוכחת האורגזמה מבחינה פיזיולוגית. בזמן אורגזמה, קיימות התכווצויות של שרירי הנרתיק, הרחם ופי הטבעת. אחרי האורגזמה נצפית עלייה של VPA (Vaginal Pulse Amplitude) בדופלר של כלי הדם בנרתיק ונמדדת עלייה ניכרת ברמות פרולקטין ברם. למעשה, ההוכחה היחידה שאישה הגיעה לאורגזמה היא שחרור פרולקטין¹:

רמת הפרולקטין גבוהה (X400) לאחר אורגזמה בזמן משגל מאשר באורגזמה לאחר אוננות (תחושת ההנאה גבוהה יותר), רמה שנשארת גבוהה ברם כשעה לאחר האורגזמה⁵.

בגברים, עלייה ברמות פרולקטין גורמת ליצירת תקופה פרקטורית אך לא ברור מדוע הדבר לא קורה גם בנשים.

כריתת צוואר רחם ואורגזמה

שאלה המטרידה גינקולוגים היא משמעותה של כריתת צוואר הרחם מבחינת התפקוד המיני של האישה לאחר הניתוח והאם יש עדיפות לכריתת רחם תת-שלמה. במידה מסוימת, נראה שיש חשיבות לצוואר הרחם בתגובה המינית ובאורגזמה דרך גירוי עצב הוואגוס. חולות SCI מצליחות לחוות אורגזמה דרך גירוי של צוואר הרחם. בחולות אלו נמצא שעצב הוואגוס משמש מעקף

לעצבי חוט השדרה בגירוי צוואר הרחם והנרתיק, והפעלה של עצב זה יכולה לגרום לאנלוגיה ולאורגזמה⁶. אולם, אין הוכחות שכריתת רחם שלמה בהשוואה לכריתת רחם עם שימור הצוואר משנה תגובה מינית של האישה הבריאה.

בשתי עבודות של Gimbel H, שהשווה תפקוד מיני בנשים שעברו כריתת רחם שלמה לעומת כריתת תת-שלמה, לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטי בין שתי שיטות הניתוח מבחינת התפקוד המיני של הנשים אחרי הניתוח^{7,8}.

האורגזמה הנרתיקית לעומת הקליטוריאלי

קיימים מיתוסים רבים והתייחסויות חברתיות שונות לגבי האורגזמה הנרתיקית, לכאורה האמיתית והנחשקת יותר אך הקשה יותר להשגה, לעומת האורגזמה הקליטוריאלי, הזמינה והקלה יותר אך פחות מוערכת על ידי הנשים ובני זוגן.

פרויד האמין שאישה החווה אורגזמה נרתיקית היא בעלת אישיות בוגרת ובשלה, בעוד שזו המגיעה לאורגזמה קליטוריאלי היא ילדותית ולא בשלה. כיום יודעים שכ-70 אחוז מהנשים זקוקות לגירוי של הדגדגן על מנת להגיע לאורגזמה. שילוב של הדגדגן ישירות או בעקיפין בזמן משגל חיוני אצל הנשים להשגת אורגזמה.

אורגזמה המושגת בגירוי של הדגדגן היא חזקה יותר, ממוקדת, חדה ומספקת, בעוד שאורגזמה נרתיקית היא יותר דפיוזית בתחושה, מלווה יותר בתחושה של פעימות, ממושכת יותר ומבחינה פסיכולוגית, מספקת יותר.

Schober (2004) בדק הערכה עצמית של נשים לגבי איברי המין והגירוי המיני. רוב הנשים טענו שהאורגזמה הקלה והעוצמתית ביותר מושגת על ידי גירוי של הדגדגן וסביבתו. הן תיארו פחות רגישות של הנרתיק בהשוואה לדגדגן⁹.

בשנת 2005 עשתה הלן או'קונל מהפכה בהתייחסות לדגדגן. דרך חתכים אנטומיים בגוויות של נשים היא הוכיחה שהדגדגן הוא איבר תלת ממדי הוזה במבנהו ההיסטולוגי לפין הגברי ולא נופל ממנו בגודלו. היא מצאה שהדגדגן קשור במרכזו לשופכה ולנרתיק. הוא מכיל גופים ארקטיליים (זוג גופים מחילתיים וזוג פקעיות הנמשכים מרגלי הדגדגן) ואת ראש הדגדגן. ראש הדגדגן נמצא במרכזו ומהווה רקמה עצבית צפופה, והוא החלק היחידי בדגדגן הנראה חיצונית שאינו עובר זקפה בזמן גירוי מיני. העצב יוצא מעצב הפודנדל ואפשר לזהות בחתכים בבירור כי הוא יחסית עבה, 2 מ"מ. קשה לזהות את העצב האוטונומי כי הוא דק מאוד¹⁰.

נקודת G ושפיכה נשית

לא הוגדרה נקודה אנטומית מסוימת ולא נמצא ריכוז יתר של עצבים באזור המתואר כנקודת G,

וקיימות הוכחות ביוכימיות להפרשת אציד פוספטזה פרוסטטית מבלוטות אלו.

בקרב נשים המתארות שפירה נשית, נמצא בחלקן הפרשה של אציד פוספטזה כמרכיב אופייני ולא מרכיבים ביוכימיים של שתן, דבר המצביע על כך שאין זו בריחת שתן. גם בעבודה של Cartwright (2007) נבדקו נשים המתארות שפירה בזמן אורגזמה. בירור אורודינמי היה תקין ושלל בריחת שתן¹⁴. Wimpissinger F. (2007) בדק נשים עם שפירה אורגזמית. בירור אולטראסאונד, אורטוסקופיה ופרמטרים ביוכימיים אישרו שפירה שאינה שתן מבלוטה פראורטלית¹⁵. לעומת זאת, בנשים שסובלות מבריחת שתן נמצא GSI ב-92 אחוז מאלו שסבלו מבריחת שתן בזמן אורגזמה¹⁶.

נראה שבחלק מהנשים המתארות דליפת נוזל בזמן אורגזמה מדובר בבריחת שתן Incontinence Coital ואילו אצל אחרות תהיה באמת שפירה. לסיכום, ההתייחסות החברתית לאורגזמה של האישה עברה מהפך במאה האחרונה, עם הופעת המחקרים של פרויד, קינסי, ומאסטרס וג'הנסון ושר הייט. מתברר שבתרבויות שבהן ציפו מהנשים ליהנות ממין כמו גברים, יותר נשים הגיעו לאורגזמה מאשר בתרבויות ששללו מהנשים את ההנאה המינית. הפקטורים הפסיכולוגיים הקשורים ליכולת האורגזמית של האישה כוללים: גיל, מצב סוציאקונומי, דת, אישיות וקשר זוגי. התפישת הסטריאוטיפית היא שגברים הם ממקדי מטרה בעוד שלנשים חשוב יותר הקירבה האינטימית והמזיווג הגופני מאשר חוויית האורגזמה עצמה. אולם, עבודות מ-1994 הראו ש-43.3 אחוז מהנשים ציינו שמין ללא אורגזמה אינו מספק אותן. סביר להניח שכיום, בעידן השחרור המיני, האחוזים אף גדולים יותר¹⁷.

20 אחוז מהנשים עדיין מתקשות להגיע לאורגזמה ומקוות למצוא פתרון קל וזמין כמו תרופה או טכניקה שיפתרו את מצוקתן. לחוקרים, האורגזמה הנשית מהווה עדיין אניגמה, שאלות רבות נותרו לא פתורות ויש מקום למחקר עתידי מקיף.

ד"ר ליאורה אברמוב, המרפאה לטיפול מיני, בית החולים לילדות לים, המרכז הרפואי תל אביב

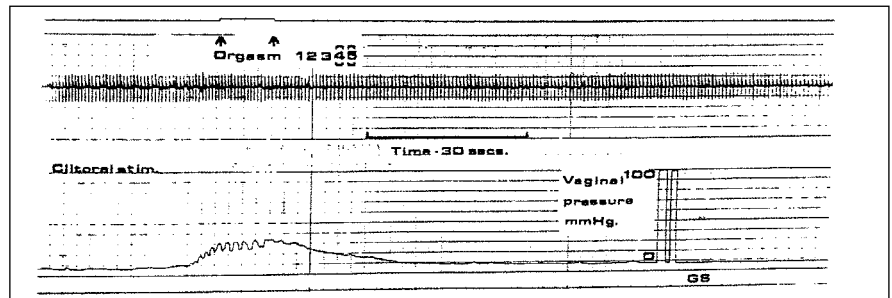
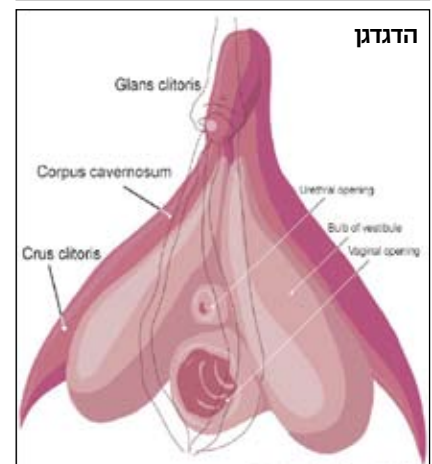


Figure 1 : Recording of changes in vaginal luminal pressure measured by a water-filled balloon (diameter 1.5 cm, length 3.5 cm) during self-induced orgasm by clitoral stimulation. The rise in muscular tone followed by 10-11 individual clonic contractions is clearly seen. The upper trace is the ECG recorded by telemetry. The start and finish of the orgasm (from the subject's reports) is shown by the two arrows while the subjective grading of the orgasm (on a scale of 1=poor to 5=excellent) is given as 4.5.

הנמצא בקיר קדמי של הנרתיק. Pauls R (2006) ביצע ב-21 נשים 110 ביופסיות שנלקחו מנרתיק קדמי ואחורני, פרוקסימלי ודיסטלי, פורנקסים וצוואר הרחם. הוא מצא שבחלקים היסטולוגיים מאזורים שונים בנרתיק, לא היה הבדל בצפיפות תאי עצב¹¹. למעשה, החלק הדיסטלי בקיר קדמי של הנרתיק הוא אזור ארוגני ורקמה ספוגית, המהווים חלק מהמשטח האורגזמי והמשך של רקמת הדגדגן לפי החתכים של אוקונל. לאחרונה פורסמה עבודה של Gravina R¹² אשר ביצע בדיקת US למדידת עובי הספטום האורטרוגינלי ב-20 נשים. הוא מצא התאמה בין עובי הספטום ליכולת להגיע לאורגזמה נרתיקית, בייחוד באזור הספטום הדיסטלי. הדבר מצביע על כך שבנשים המצליחות להגיע לאורגזמה נרתיקית, אזור הספטום האורטרוגינלי (שהוא חלק מהמשטח האורגזמי) מעובה יותר. הדבר מסביר למה יש נשים המגיעות לאורגזמה נרתיקית בקלות רבה יותר מאחרות. נשים המתארות אורגזמה מגירי של האזור המתואר כנקודת G מתארות גם שפירה נשית. 1,200 נשים מילאו שאלונים שבידדו האם יש להן שפירה בזמן אורגזמה. 40 אחוז תיארו שהן חוות שפירה בזמן אורגזמה. 82 אחוז מהנשים שציינו שהנקודה הרגישה שלהן היא בקיר קדמי של הנרתיק תיארו גם שפירה בזמן אורגזמה¹³.

קיימות הוכחות אנטומיות ופיזיולוגיות לקיום בלוטות פראורטליות בנשים (בלוטות ע"ש סקנה)

g-spot מיתוס או מציאות?



1. men and women I. Sexual Medicine - sexual dysfunctions in Women's Orgasm - C.M Metson edition 2004
2. Davidson JM: The psychobiology of sexual experience. In Davidson JM, Davidson RJ: 'The psychobiology of consciousness. NY: Plenum Press 1980
3. Regional cerebral blood flow changes associated with clitorally induced orgasm in healthy women: Georgiadis JR, Kortekaas R, Kuipers R, Nieuwenburg A, Pruim J, Reinders AA, Holstege G Eur J Neurosci. 2006 Dec;
4. Functional MRI of the brain during orgasm in women: Komisaruk BR, Whipple B. Annu Rev Sex Res. 2005
5. The post-orgasmic prolactin increase following intercourse is greater than following masturbation and suggests greater satiety: Brody S, Krüger TH Biol.Pscho.2006
6. Functional MRI of the brain during orgasm in women. Komisaruk BR, Whipple B Annu Rev Sex Res. 2005
7. Total versus subtotal hysterectomy: an observational study with one-year follow-up: Gimbel H, Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005
8. Total or STH for benign uterine disease? a met-analysis Gimbel H. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007
9. Self-assessment of genital anatomy, sexual sensitivity and function in women: implications for genitoplasty: Schober JM, Meyer-Bahlburg HF, Ransley PG. BJU Int. sep.2004
10. Anatomy of the clitoris: O'Connell. HE J Urol. 2005
11. A prospective study examining the anatomic distribution of nerve density in the human vagina. :Pauls R. j. sex.med.2006
12. Measurement of the thickness of the urethrovaginal space in women with or without vaginal orgasm: Gravina GL. j.sexual med. 2008
13. Female ejaculation: perceived origins, the Grafenberg spot/area, and sexual responsiveness: Darling CA, Davidson JK Sr, Conway-Welch C. Arch Sex Behav. 1990 Feb
14. Do women with female ejaculation have detrusor overactivity? Cartwright R, Elvy S, Cardozo L. j. Sex. Med. 2007
15. The female prostate revisited: perineal ultrasound and biochemical studies of female ejaculate: Wimpissinger F, Stifter K, Grin W, Stackl W. J Sex Med. 2007
16. Urinary leakage during coitus in women: Moran PA, Dwyer PL, Ziccone SP. J Obstet Gynaecol. 1999
17. "Sexual Behavior in Britain" Wellings K.et Al London.Penguin Books.1994

החיסון הדו-ערכי כנגד HPV וסרטן צוואר הרחם. האם אותה הגברת בשינוי אדרת?

לאחרונה נכנס לשימוש בישראל חיסון דו-ערכי
כנגד נגיפי הפפילומה האנושי מזנים 16 ו-18,
הקרוי Cervarix. הוא התווסף לחיסון האחר,
הארבע-ערכי כנגד נגיפי הפפילומה האנושי
מזנים 6, 11, 16 ו-18, הנקרא Gardasil.
האם החיסונים שונים זה מזה

פרופ' יעקב בורנשטיין

במה שונה החיסון הדו-ערכי מהחיסון
הארבע-ערכי?

החיסון הדו-ערכי, פרט לכך שהוא
מכון כנגד הנגיפים HPV 16 ו-18, מבוסס על קונספט אימונולוגי שונה
מזה של החיסון הארבע-ערכי. המניע לכך
היתה התפישת כי החיסון אמור למנוע הדבקה
בנגיפי הפפילומה באמצעות נוגדנים מסוג
IgG1 הנוודים ממחזור הדם לתאי הבסיס של
אפיתל צוואר הרחם. מכאן, שכל שנגרם
לעלייה רבה יותר ברמת הנוגדנים בעקבות
החיסון, תגבר יעילותו של החיסון. בנוסף, יש
צורך לשמור על רמת הנוגדנים הגבוהה לזמן
ארוך ככל האפשר, שכן ירידה ברמת הנוגדנים
עלולה לפגוע בתגובת המיידית לזיהום ולמנוע
יכולת חיסון לטווח ארוך. כדי להשיג מטרות
אלו, פעלו המדענים להגביר את האימונוגניות
של החיסון על ידי שימוש באדג'ובנט חזק.
אדג'ובנט הוא תרכובת כימית שעליה נספח
ה"חלקיק דמוי נגיף" ותפקידו להגביר את
התגובה החיסונית. ואמנם, החיסון Cervarix
כולל, פרט ל"חלקיק דמוי נגיף", את מערכת
האדג'ובנט המכונה ASO4¹. מערכת ייחודית
זו מורכבת ממנופוספוליפיד (MPL-A) A
שמוצר מדופן החיידק סלמונלה מינסוטה.
חומר ביולוגי זה נספח לאלומיניום הידרוקסיד,
זאת לעומת החיסון הארבע-ערכי המכיל
כאדג'ובנט אלומיניום-הידרוקסיפוספאט
סולפאט בלבד.

הזרקת החיסון לגוף גורמת ש"תאים מציגי
אנטיגן" ינדרו מיד לאזור ההזרקה. "תאים
מציגי אנטיגן" אלה, שבעבר כונו "המערכת
הרטיקולו-אנדוליתאית", הם שומרי הסף
של מערכת החיסון. הם קולטים את האנטיגן,

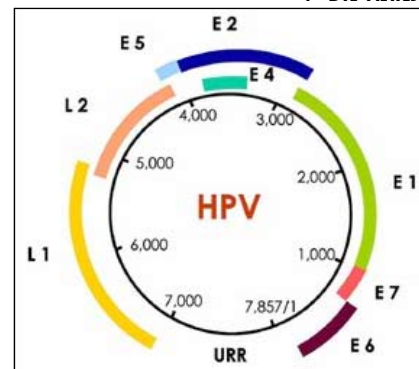
הנוגדנים תישאר גבוהה למשך זמן ארוך, בניגוד
לחיסון שבו האדג'ובנט לא מכיל MPL-A^{3,2}.
כיצד גורם זיהום נגיפי לסרטן צוואר הרחם?
זיהום בנגיפי הפפילומה הוא שכיח מאוד. 300
מיליון נשים חדשות נדבקות מדי שנה בזני
נגיף הפפילומה האנושי. כ-490 אלף נשים
חולות בסרטן צוואר הרחם כל שנה בעולם
ו-230 אלף נשים נפטורות מדי שנה עקב מחלה
זו⁴. לפני מספר שנים התברר שהגורם לסרטן
צוואר הרחם הוא נגיף הפפילומה האנושי
HPV (Human Papillomavirus)². בדנ"א של
נגיף הפפילומה האנושי - הדנ"א - מספר
גנים האחראים על חלוקת הנגיף ושכפולו
ומסומנים באות E, וגנים אחרים המסומנים
באות L, העיקרי שבהם הוא L1, האחראים
ליצירת חלבון קופסית הנגיף (תמונה מס' 2).
במידה שהדנ"א הטבעי של נגיף הפפילומה
האנושי, הכולל את הגנים מהקבוצה E,
נפתח וחודר לתוך אחד הכרומוזומים של
תאי צוואר הרחם ומשתלב בו (אינטגרציה),
מתחילים להיווצר על ידי הגנים E6 ו-E7
חלבונים הקושרים ומפסיקים את הביטוי של
גנים הקרויים "גנים מונעי ממאירות (tumor
suppressor genes), P53 ו-Rb, שנמצאים בכל
תא אדם ותפקידם לאחות את הדנ"א התאי
ולמנוע בכך השתנות ממאירה. לאחר נטרול
הגנים מונעי ממאירות על ידי הנגיף, עלולה
להיווצר ההתמרה הממאירה⁵.

יותר מ-100 זנים של נגיף הפפילומה האנושי
ידועים כגורמים להדבקה בבני אדם. הזנים
שונים אחד ממשנהו בלפחות 50 אחוז מרצף
הבסיסים של החומר הגנטי, הדנ"א. מתוכם,
כ-35 זנים נוטים להדביק את מערכת המין.
הזנים הללו מחולקים לשתי קבוצות על בסיס

מפרקים אותו לאנטיגנים ומציגים את
האנטיגן L1 ללימפוציטים בבלוטות הלימפה.
לימפוציטים אלה מסוג B יצרו בתגובה תאי
זיכרון שבעתיד יזהו את האנטיגן ויתחילו ליצר
מחדש נוגדנים עם חדירתו. פרט לרצפטורים
הקולטים את הנגיף כמות שהוא, קיימים על
ה"תאים מציגי אנטיגן" גם רצפטורים מיוחדים
הנקראים Toll-like receptors (תמונה מס' 1).
רצפטורים אלה מאפשרים זיהוי מדויק ומהיר
של אנטיגנים - הם מעין ברקוד. תפקידם
העיקרי הוא לזרז את התהליך החיסוני אם
חודרים זיהומים ואנטיגנים מסכני חיים.
למשל, כאשר חיידקים גרם-שליליים
חודרים לגוף, מזהה הרצפטור Toll like 4 את
הליפופוליסכריד (LPS) של הדופן של החיידק
באופן מדויק וכך מביא להגברת והחשת ייצור
הנוגדנים כנגדו.

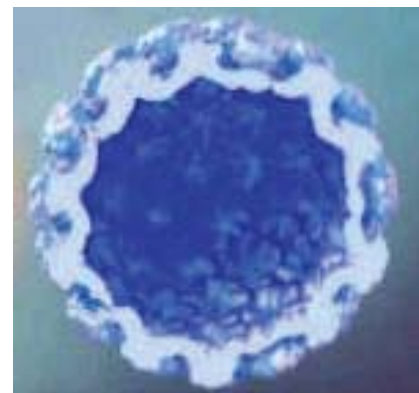
מערכת האדג'ובנט ASO4 מכילה, כאמור,
ליפופוליסכריד MPL-A הנקשר גם הוא
לרצפטור Toll like 4 שעל ה"תאים מציגי
אנטיגן". תאים אלה נודדים לבלוטת הלימפה
הקרובה ושם מציגים את אנטיגן L1 לתאי T.
שפעול ה-Toll like receptor מגביר פעילות
המערכת התאית, ולימפוציטים מסוג T הופכים
לתאי Helper T cell. בכך מתגברת הפעילות
הרגילה של ה"תאים מציגי אנטיגן", שגורמת
לתאי B לזהות את האנטיגן ולעבור דיפרנציאציה
לתאי פלזמה או לתאי זיכרון המסוגלים לייצר
נוגדנים כנגד L1. תאי הפלזמה נכנסים לדם
ומתחילים לייצר את הנוגדנים שינטרלו את
האנטיגן. עם הזמן מספר תאי הזיכרון יירד,
אך הם לא נעלמים ורמתם הנמוכה מאפשרת
ייצור קבוע של נוגדנים. החיסון הדו-ערכי,
עקב מערכת האדג'ובנט ASO4, גורם שרמת

תמונה מס' 1



שרטוט סכמתי של הרצפטורים מסוג "Toll like".
לרצפטור מס' 4 מתקשר המונופוספוליפיד המהווה
חלק ממערכת האדג'ובנט ASO4 של החיסון
הדו-ערכי

תמונה מס' 2



סכימה של נגיף הפפילומה האנושי ובתוכו דנ"א
טבעתי. הגנים E6 ו-E7 הם אלה שגורמים להתמרה
הממאיר

יכולתם לגרום לממאירות: נגיפי הפפילומה
האנושי ברי סיכון גבוה ונגיפי הפפילומה
האנושי ברי סיכון נמוך. דוגמה לזנים ברי
סיכון גבוה: 16, 18, 31, 45, 52, 70 אחוז
מסרטן תאי קשקש של צוואר הרחם ו-80
אחוז מאדנוקרצינומה של צוואר הרחם נגרמים
על ידי זני נגיף הפפילומה 16 ו-18 (תמונה
מס' 3). דוגמה לזנים ברי סיכון נמוך: 6, 11.
הזנים מסיכון נמוך קשורים להתפתחות יבלות
חרוטות במערכת הרבייה.

רוב ההדבקות בנגיף הפפילומה האנושי הן
זמניות וחולפות בתוך שנה -שנתיים.

**מדוע מכון החיסון דווקא כנגד זני נגיף
הפפילומה האנושי 16 ו-18?**

למרות שהמחלה המשמעותית הקשורה לנגיף
הפפילומה האנושי היא סרטן צוואר הרחם,
זני נגיף הפפילומה האנושי מסוגים 16 ו-18
גורמים גם ממאירות תוך אפיתלית (מת"א)
בצוואר הרחם, עריה, לזן וסביב פי הטבעת -
סרטן עריה וסרטן הלדן, פי הטבעת והאנוס.
נגיפי הפפילומה האנושי 16 ו-18 גורמים 70
אחוז מהגידולים בצוואר הרחם.

כאשר מתגלה סרטן צוואר הרחם, הטיפול
המקובל בו הוא כריתה רדיקלית של הרחם עם
צוואר הרחם ובלוטות לימפה מהאגן - ניתוח
המביא לאובדן הפוריות. כשהגידול פורץ
מעבר לצוואר הרחם, אין כבר אפשרות לנתח
ויש לטפל בקרינה משולבת בכימותרפיה.

קיימת מערכת גילוי מוקדם של סרטן צוואר
הרחם המכוונת לאתר מצבים טרום ממאירים
(מניעה משנית). היא מורכבת מבצוע
משטחים תקופתיים מצוואר הרחם לבדיקה
ציטולוגית. במשטחים אלה, המכונים "פאפ
סמיר", ניתן לאתר תאים טרום ממאירים.
במקרה זה מופנית האשה לבדיקת צוואר
הרחם במכשיר אופטי המכונה "קולפוסקופ",
נלקחות ביופסיות מהנגעים והאשה עוברת
טיפול הכולל כריתה של חלק מצוואר הרחם
באמצעות לולאה חשמלית. למרות שתכניות
סקר צוואר הרחם מופעלות במספר רב של
מדינות, הן לא הצליחו לגרום להיעלמות
סרטן צוואר הרחם. חסרונן גם בכך שהן
יקרות, כרוכות בסבל גופני ויצירת מתח נפשי
לנבדקות ומצריכות המשך מעקב צמוד אחרי
הנשים לאיתור הישנות. בישראל, לא קיימת
מערכת לאומית המזמנת נשים באופן מסודר
לעבור סקר צוואר הרחם, והבדיקות נעשות
באופן "אופורטוניסטי", כלומר כאשר אישה
מגיעה לבדיקה אצל רופא נשים, המודע
לצורך לקחת את הבדיקה.

מהי ההוכחה שבחיסון אין דנ"א נגיפי מסרטן?
פריצת הדרך שהביאה לפיתוח החיסון
והתרחשה לפני כעשור היתה פיתוח היכולת
לייצר את חלבון המעטפת L1 של נגיף
הפפילומה האנושי וגיבושו לקופסית נגיף ללא
דנ"א - "חלקיק-דמוי-נגיף" (תמונה מס' 4).
חלקיק-דמוי-נגיף זה דומה בחיצוניותו לנגיף
הפפילומה האנושי המקורי. גוף האדם אליו
מוזרק החיסון, הכולל חלקיק-דמוי-נגיף וכן
אדג'ובנט לתגבור התגובה החיסונית, מזהה את
החלקיק כאילו הוא נגיף הפפילומה האנושי
עצמו ומייצר תגובה נוגדנית. החלקיק-דמוי-
נגיף אינו גורם לממאירות.

החיסון הראשון שפותח כנגד נגיף הפפילומה
האנושי מזה 16 נוסה במאות נשים. עקרונות
גיוס המטופלים והמעקב אחריהם דומים בין
המחקרים השונים: המשתתפים, ברובן נשים
בגילאי תשע עד 26, קיבלו שלוש מנות של
החיסון או אינבו (פלצבו) ונשארו במעקב
ממוצע, עד כה, של חמש שנים, שכלל
בדיקות תקופתיות לאיתור נגיף הפפילומה
האנושי והתפתחות ממאירות תוך אפיתלית
באיברי המין. במחקרים אלה לא התפתחו,
בין מקבלות החיסון, מקרים של ממאירות
תוך אפיתלית - המצב הטרום ממאיר בצוואר
הרחם^{7,6}. לעומת זה, נשים מתוך אלו אשר

קיבלו את תכשיר האינבו ועמדו בכל דרישות
הפרוטוקול פיתחו מת"א דרגה 2 ו-3 המיוחסות
לנגיף הפפילומה האנושי 16. ההבדלים
היו משמעותיים. תוצאות אלו מעידות כי
חיסון באמצעות חלקיק-דמוי-נגיף של נגיף
הפפילומה האנושי מזה 16 יעיל באופן מוחלט
הן במניעת היוותרות (פרסיסנטיות) של נגיף
הפפילומה האנושי מזה 16 והן במניעת הופעת
ממאירות תוך אפיתלית מתקדמת (CIN 2-3),
שהיא הסמן לסרטן צוואר הרחם.

**האם הוכח שהחיסונים כנגד מספר זני נגיף
הפפילומה האנושי יעילים?**

שתי חברות יצרניות חיסונים גדולות:
Merck ו-GSK (GlaxoSmithKline) פיתחו
חיסונים כנגד מספר זני נגיף הפפילומה:
חברת Merck הרכיבה חיסון ארבע-ערכי
(Gardasil). לעומתה, חברת GSK הפיקה
חיסון דו-ערכי (HPV 16/18) (Cervarix).

תוצאות המחקר האקראי, כפול סמיות המבוקר
באינבו, שבו השתמשו בתכשיר הכפול המכיל
חלקיקים דמויי נגיף הפפילומה האנושי 16/18
של GSK בעשרות אלפי נשים, היו מוצלחות.
החיסון היה יעיל בכ-100 אחוז במניעת
היוותרות נגיפי הפפילומה האנושי 16/18 או
שניהם ובמניעת נגעים טרום סרטניים הנגרמים
עקב זנים אלה. תופעת לוואי היתה כאב באזור
ההזרקה, ללא תופעות לוואי רציניות¹⁵⁻⁸.

**האם החיסונים יעילים גם כלפי זני HPV
נוספים?**

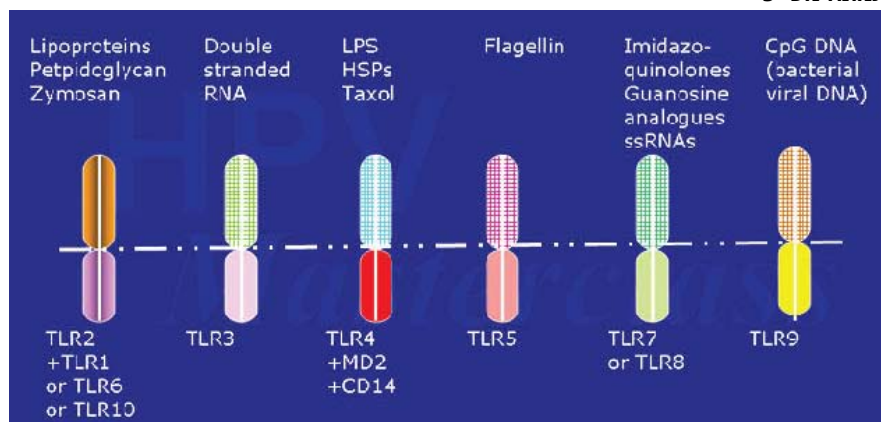
האם יש לשוני בין שני החיסונים משמעות
קלינית? ייתכן. שתי יצרניות החיסונים מצאו
כי החיסון שכל אחת מהן פיתחה גורם ליצירת
נוגדנים לא רק כנגד הזנים HPV 16 ו-HPV
18, אלא גם כנגד הזנים HPV 45, HPV 31
ו-HPV 52^{16,11}. ההגנה הצולבת (Cross
protection) כנגד זנים אלה אינה מגיעה ל-100
אחוז התנגדות ל-HPV 45 הגורם לכחמישה
אחוזים מהגידולים הממאירים בצוואר הרחם,
משמעותית יותר בעקבות החיסון הבי-
ולנטי, כנראה מאחר שמהחלבון L1 המרכיב
את החלקיק דמוי נגיף שבחיסון Cervarix
הורדו בעת הכנתו 35 חומצות אמינו מקצה
ה-C שלו, כך שהאפיוניות לנגיף מסוים פחות
ספציפית. ייתכן שגם האימונווגניות המוגברת
המושגת באמצעות מערכת האדג'ובנט ASO4
תורמת להיווצרות התנגדות הצולבת. תנגודת
צולבת זו מסבירה מדוע החיסון הבי-ולנטי
משיג יעילות של כ-72 אחוז לזמן ארוך
כנגד Cervical Intraepithelial Neoplasia
2-3 שהוא המצב הטרום ממאיר, הנגרם על
ידי כל זני הנגיף, למרות שרק חצי מנגעים
אלה נגרמים על ידי HPV 16 ו-HPV 18¹⁶.
עם זאת, עדיין לא הסתיים המחקר המשווה
ישירות בין שני החיסונים. עד כה, במעקב של

יותר ממשש שנים, שני החיסונים הוכחו שיעילותם לא יורדת. למעשה, בחיסון להפטיטיס B נשמרת אפקטיביות גבוהה, למרות שרמת הנוגדנים יורדת עם הזמן עד כדי כך שאינה ניתנת למדידה. **האם ניתן לחסן גם נשים מעל גיל 26?**

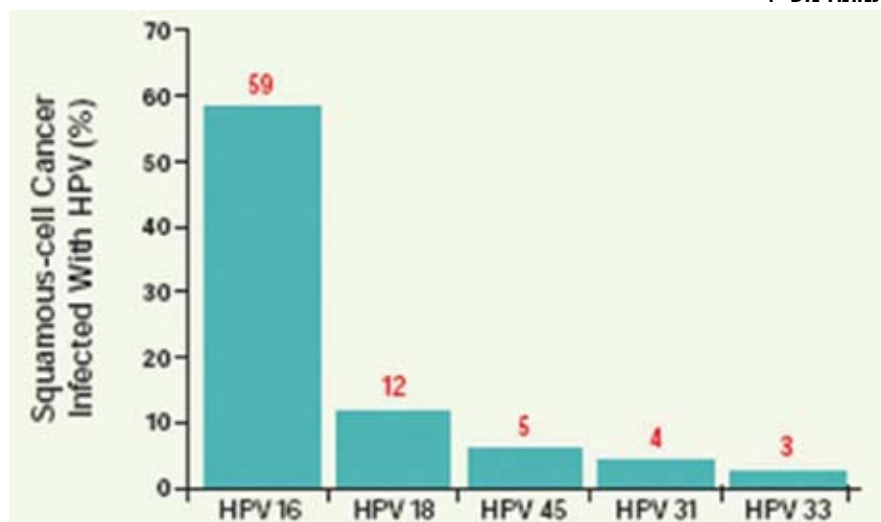
המחקרים הראשונים שבדקו את יעילות החיסון הארבע-ערכי נערכו בין הגילאים תשע שנים ו-26 שנה, ועל כן נרשם החיסון הארבע-ערכי לשימוש בטווח גילאים זה. עם זאת, נמצא כי שני החיסונים יעילים גם מעבר לגיל 26^{17,11,8} והחיסון הדו-ערכי נרשם מעל גיל 26 ועד גיל 45. בטווח הגילאים שבין 27 עד 45 שנה, אין עדיין תוצאות יעילות לזמן ארוך. ידוע שככל שהגיל של המחווסנת עולה, התגובה החיסונית חלשה יותר, והמחקר צריך לקבוע איזה חיסון הוא בעל יכולת אימונוגנית רבה יותר בגיל המבוגר.

מסקנות: שני החיסונים המונעים כנגד זני נגיף הפפילומה האנושי הראו יכולת למניעת התפתחות נגעים טרום ממאירים בצוואר הרחם ומכאן שהם חיסונים יעילים כנגד סרטן צוואר הרחם. מחקרים מעידים על כך שהחיסונים נסבלים היטב, מביאים לרמת נוגדנים גבוהה ומונעים רכישת זיהום מתמשך בנגיף הפפילומה האנושי והמחלות הקשורות לו בצוואר הרחם. קיים הבדל בין החיסונים בתחום היקף המניעה שהם מעניקים כנגד זנים שונים ובסוג התגובה האימונית שהם גורמים. ההשלכות הקליניות של ההבדלים צריכים עדיין להתברר.

פרופ' יעקב בורנשטיין, מנהל האגף לכריאות האשה, בית חולים לגליל המערבי, נהריה.
חבר הנהלת האיגוד הבינלאומי והחברה הישראלית למחלות צוואר הרחם



נגיפי הפפילומה העיקריים הגורמים לסרטן צוואר הרחם, על פי שכיחות



סכימה של VLP - חלקיק דמוי נגיף, הכולל את קופסית הנגיף, ללא הדינ"א. חלקיק זה מיוצר בעזרת הנדסה גנטית. הוא מהווה את החיסון נגד נגיף הפפילומה האנושי

.....[רשימת מקורות].....

- Baldrige IR, McGowan P, Evans JT et al. Taking a toll on human disease: toll-like receptor 4 agonists as vaccine adjuvants and monotherapeutic agents. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004;4:1129-1138.
- Giannini et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (ASO4) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-5949.
- Brown D. for the FUTURE study group HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross protection against persistent infection, CIN and AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. *Interscience Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Sep 2007.
- Bosch F.X.(ed). HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006;24:s1-s262.
- Bornstein J, Rahat M, Abramovici H. The etiology of cervical cancer: Current concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:146-154.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- Mao C, Koutsky L, Ault KA et al. Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia, A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-78.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet* 2006;367:1247-1255.
- Pavoonen J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus like particle vaccine against infection with HPV 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369: 2161-70.
- The FUTURE 2 Study group - Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus -like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 , and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomized clinical trials *Lancet* 2007;369:1861-1868.
- Joura E.A et al -Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 like particle vaccine against high -grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials - *Lancet* 2007; 369:1693-1702.
- Garland SM et al for the FUTURE I investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.
- The FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007;356:1915-1927.
- Harper D et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related 6.4 years in women vaccinated with cervarix. *Gynecol Oncol* 2008;109:158-159.
- Luna J and Future III study group. Safety, efficacy, immunogenicity of quadrivalent HPV Vaccine (Gardasil) in women 24-45 :24Th International Papillomavirus congress. Nov 3-9 ,2007 Beijing , China

שימור פוריות בחולות אונקולוגיות

בשנים האחרונות עלתה המודעות לתחום שימור הפוריות הן בקרב הרופאים ההמטולוגים והאונקולוגים המטפלים בחולים והן בקרב רופאי הפרייון. ד"ר הילה רענני וד"ר דרור מאירוב מציגים את השיטות השונות הזמינות כיום לשימור פוריות

ד"ר הילה רענני, ד"ר דרור מאירוב

התפתחות טכנולוגיות ההקפאה ושיטות ההפריה החוץ גופית ובעיקר החדרת תא זרע בודד לביצית (ICSI), הפך תהליך הקפאת זרע בגברים לפני טיפולים אונקולוגיים לתהליך מובן ושיעורי ההצלחה גבוהים¹.

כאשר מדובר בילדה, נערה או אישה העומדת בפני מצב רפואי העשוי לפגוע בפוריותה, תהליך השימור מורכב ועל כן יש צורך "לתפור חליפה אישית" לכל אחת, בהתאם למספר גורמים משפיעים שאותם נסה להבהיר בסקירה זו.

עם התפתחות הטיפולים האונקולוגיים ועלייה בשיעור ההחלמה בעקבות טיפולים כימותרפיים ורדיותרפיים, עלה באופן ברור הצורך לתת את הדעת לנושאי איכות החיים של המטופלות ונושא הפרייון בנשים צעירות הוא גורם ראשון במעלה. בזכרים, בשנות ה-50 של המאה הקודמת, החלו להקפא זרע אנושי. על פי מידע הקיים כיום, נולדו יותר מ-250 אלף איש מזרע שהוקפא החל מ-1996.

מיצוי זרע הוא תהליך פשוט יחסית ועם



השפעת מחלת הסרטן על הפוריות

פוריות האישה תלויה בתפקוד השחלת, המהווה תנאי ליצירת הפריה, ומתפקוד הרחם, המהווה אינקובטור לגידול העובר. השחלה מתפקדת כל עוד קיים בה מאגר של ביציות השמורות בתוך הזקיקים הראשוניים (primordial follicles). במשך חיי האישה חלק מהזקיקים מתפתחים לביציות בשלות אך רוב מאגר הזקיקים מתנוון. ככל שחולפות השנים, מאגר הזקיקים מידלדל עד שמספרם מגיע לרמה קריטית קטנה, המחזור מפסיק והאישה נכנסת לגיל המעבר. מקובל להניח כי הביציות אינן יכולות להתחלק ולגדול במספרן, על כן אין תחליף לביציות שנהרסו. אם בגיל צעיר מאגר הביציות בשחלה נפגע עד לרמה קריטית נמוכה המחזור ההורמונלי נפסק, האישה לא תוכל להרות. אולם, אף במקרים בהם הווסת ממשיכה ומופיעה באופן סדיר לאחר הטיפול, קיימת שכיחות מוגברת של אי פיריון מוקדם והפסקה של המחזור בגיל צעיר מהממוצע² עקב הידלדלות מאגר הזקיקים.

השפעת הטיפול האונקולוגי על הפיריון

כשל שחלתי מוקדם מוכר כאחת מתופעות הלוואי ארוכות הטווח השכיחות הפוגעות בנשים בגיל הפיריון המטופלות בחומרים כימותרפיים או בקרינה ישירה לאגן. עבודות היסטולוגיות בבעלי חיים ובשחלות הומאניות הדגימו שהתוצאה הסופית של נזקים מכימותרפיה היו אטרופיה שחלתית והרס הזקיקים הפרהמורדיאלים^{3,4}. ידוע כי מנגנון ההרס אינו "הכל או לא כלום"⁵ וכי מספר הזקיקים הנותר חיוני לאחר חשיפה לכימותרפיה ונמצא ביחס הפוך למינון התרופות. מכנים הפגיעה עדיין אינו מובן כל צורכו אך נמצא נזק מושרה לתאי פרהגרנולוזה והודגמו תהליכי אפופטוזיס במהלך הרס הביציות והזקיקים^{6,7}. ברמת רקמת השחלה, הודגם נזק לכלי הדם ויצירת מוקדי הצטלקות בקורטקס השחלה. מאזורים אלה, הזקיקים נעלמו. ירידה משמעותית במאגר הזקיקים הודגמה בחיות שבייצו כביכול באופן "נורמלי"⁸. הגורמים המשפיעים על כושר הפוריות הם הגיל בזמן החשיפה לטיפולים, פרוטוקול הטיפול ובעיקר שימוש בכימותרפיה ממשפחת האלקלואידים, מינון וחשיפה לטיפולים קודמים (תמונה 1). כאמור, גם הישנות מחזורי וסת עם סיום הטיפולים אינה מבטיח פוטנציאל פוריות נורמלי. בסקירה שפורסמה⁹ הוסק כי הסיכוי להריון ספונטני מוערך בכ-28 אחוז בנשים שחלו לפני גיל 20 ורק בחמישה אחוזים אם חלו אחרי גיל 25; במקרים של השתלת מח

עצם, כשל שחלתי מופיע ביותר מ-80 אחוז, גם אם הטיפול בוצע בגיל הילדות. במידה שיש סכנה ממשית לפגיעה בפוריות, חשוב כי האישה תקבל ייעוץ לגבי האפשרויות השונות לשימור פיריון לפני התחלת הטיפול.

תכשירים כימותרפיים

הנזקים הקשים ביותר נגרמים לרקמת השחלה על ידי alkylating agents כמו ציקלופוספמיד. חומרים אלה מאיצים את תהליך הרס הביציות, אחראיים לנזק המשמעותי ביותר למאגר הביציות ולפיכך גורמים להפסקת המחזור ולכשלון השחלה. אצל נשים שטופלו בעברן (למעלה משנה) בחומרים אלה, לא נמצאה עלייה בשיעור הפלות או עלייה בסיכון למומים מולדים¹⁰. גם לתרופות מקבוצת Cisplatin and-Analogues יכולת פגיעה משמעותית במאגר הביציות. לעומת זאת, לתרופות ממשפחת ה-anti metabolics יכולת פגיעה נמוכה ביותר. למרות שאין עבודות אפידמיולוגיות נרחבות לגבי קבוצת ה-taxol, עבודות בבעלי חיים ובחולות סרטן השד מעידות כי תכשירים אלה הם טוקסיים למאגר הזקיקים. סיכום המידע לגבי מידת הפגיעה של תכשירים כימותרפיים בנשים בתלות בפרוטוקול ובגיל האישה, (מופיע במאמרים¹¹⁻¹³ ובטבלה 1).

השפעת רדיותרפיה על פיריון האישה

קרינה ישירה לאזור האגן פוגעת בתפקוד השחלות, דבר העלול להביא להפסקת הפרשת הורמוני המין, מצב הדומה לניתוח לכריתת שחלות. מידת הפגיעה תלויה במינון הקרינה הישירה ובמידת החשיפה לקרינה בסמוך לשדה הקרינה (4-50 Gy). קרינה לבטן (total body irradiation) במינון של 20-30 Gy גורמת ל-97 אחוז כשלון שחלה בנשים ועד 70 אחוז כשלון שחלה בילדות טרם בשלות מינית¹⁵⁻¹³. הרחם עלול להיפגע מקרינה לבטן לאגן או בקרינה, כתלות במינון ובגיל בעת ההקרנה. בילדות שהוקרנו טרם גדילת הרחם, עם ההתבגרות המינית נמצא נזק קטן של הרחם. פגיעה בתפקוד הרחמי עלולה להיגרם בחשיפה למנות קרינה של 14-30 Gy כתוצאה מפגיעה הנגרמת לכלי הדם הפוגעת באלסטיות של שריר הרחם. אפילו במינוני קרינה נמוכים יותר, כמו ב-TBI, נראה פגיעה בגדילת הרחם ובזרימות הדם ברקמה. טיפול קרינתי אף לאחר ההתבגרות המינית גורם לפגיעה בריית הרחם ועל כן קיימת הפרעה ביכולת ההשרשה של העובר. בהריונות שנקלטו מדווח על שיעור הפלות מוגבר, לידות מוקדמות ועל הפרעות בתפקוד השליה. נסינות לשפר תפקוד הרחם לאחר TBI על ידי

מתן טיפול הורמונלי תחליפי הביאו לשיפור מסוים שהתבטא בהתעבות רירית הרחם ובמידת זרימת הדם, אולם עבודתו של לרסן הדגימה כי הנזק הקרינתי שנגרם לרחם במינוני קרינה ישירה היה בדרך כלל בלתי הפיך^{13-16,18}.

הריון עתידי

ההחלטה לגבי כניסה להריון לאחר טיפול במחלת הסרטן היא מורכבת. יש להביא בחשבון מספר גורמים על מנת להגיע להחלטה. מבין השיקולים החשובים יש לציין: מהו פרק הזמן הנדרש על מנת להגיע לסבירות גבוהה של החלמה, מתי מתרחשות עיקר החזרות של המחלה, מהו המעקב הרפואי הנדרש אחרי הישנות מחלה ומתי והאם הריון יפריע לבדיקות מעקב אלו. מהו פרק הזמן שבו האישה פורייה ועדיין יכולה להרות וללדת. נתון חשוב זה קשור לגיל ולטיפולים כימותרפיים קודמים. אחד הגורמים החשובים המובאים בחשבון הוא הרצון להרות, ללדת ולקיים משפחה. אחת השאלות החוזרות הקשורה להריון היא לגבי הסיכוי להצלחת ההריון ותקינות העובר. עבודות רבות הדגישו שאין שכיחות מוגברת של הפלות או מומים מולדים בנשים שטופלו בעבר (למעלה משנה) בתרופות כימותרפיות^{19,10}.

אפשרויות לשימור פיריון בחולות סרטן

כיום קיימים ברשותנו מספר כלים לשימור פוריות. היכולת להשתמש בכלי זה או אחר או בשילוב מספר שיטות תלויה, כמובן, במספר גורמים שאותם עלינו להביא בחשבון כמו גיל החולה, המחלה הבסיסית ופרוטוקולי הטיפול המקובלים בה, התקדמות המחלה והאם קיימת אפשרות לרחיית התחלת הטיפול, מצב בריאותי בעת הייעוץ ורצון האישה והמשפחה²⁰⁻²². **הפריית ביציות ושימור עוברים** – שימור עוברים בחנקן נוזלי למשך תקופה ארוכה הוכח כיעיל ונמצא בשימוש רוטני בטיפולי פוריות. במידה שניתן, מומלץ לנשים לעבור טיפולי הפריה חוץ גופית (IVF) והקפאת עוברים לפני מתן טיפול הפוגע בשחלות. לא ניתן ליישם טיפול זה בילדות ובנערות. בנשים לא נשואות, יש להשתמש בזרע תורם למטרות ההפריה. ניתן לשמור עוברים בהקפאה למשך שנים רבות, אף למשך יותר מעשר שנים. על מנת להשיג מספר רב של עוברים, יש צורך במתן טיפולים הורמונליים על מנת לגרות את השחלות. הטיפול גורם לעלייה ברמת האסטרוגן בדם, המהווה מצב היפרקואגולבילי. כמו כן, יש צורך בהתייחסות מיוחדת לנשים החולות בסרטן השד או בגידולים אחרים המושפעים מהורמונים. לשם כך קיימות תכניות טיפול מיוחדות לגירוי השחלות כמו מתן

תמונה 1. הערכת גורמי סיכון לשלון שחלה באישה המטופלת בכימותרפיה

The risks of ovarian failure in Woman treated with chemotherapy



שהבשילו ניתן להקפיא או להפריד ולהקפיא כעוברים²³.

הקפאת ביציות בשלות - ניתן לשאוב ביציות בשלות מתוך השחלה במחזור הפריה חוץ גופית (IVF) ולהקפאן ללא הפריה עם זרע. אין צורך בכך זוג ואין צורך להשתמש בבנק הזרע על מנת להקפיא ביציות. מבחינת הגירוי השחלתי, שאיבת הביציות, דחייה במתן הטיפול הכימותרפי והסכנת ההורמונליות, הטיפול הזה לטיפול המתואר בהקפאת עוברים. אולם, ההקפאה אינה יעילה באותה מידה, אם כי לאחרונה דווח על עלייה בשיעורי ההצלחה (כרבע לעומת הקפאת עוברים. שיעור ההריונות - ארבעה אחוזים לביצית מוקפאת שהופשרה).

הסטת שחלות - במידה שצפויה קרינה ישירה לאזור האגן, ניתן לבצע הסטת שחלות בניתוח לפרוסקופי. בשיטה זו מקבעים את שתי השחלות גבוה בגבול העליון של עצמות האגן על ידי תפר או מאחורי הרחם. חשוב לדעת לפני הפרוצדורה את שדה הקרינה המיועד על מנת להוציא את השחלות מחוץ לאזור זה. במהלך ההסטה נשמרת אספקת הדם לשחלות. במקרים רבים תיתכן נפילת השחלות חזרה למקומן המקורי. לכן, רצוי לבצע ניתוח בסמוך ככל האפשר למועד ההקרנה.

חסרונות השיטה: 1. צורך בניתוח. 2. כישלון בקיבוע ובחשיפת השחלות לקרינה. 4. פגיעה וסקולרית הגורמת לפגיעה בשחלה והפסקת תפקודה. 5. היווצרות ציסטות שחלתיות. 6. סיכוי נמוך מאוד להריונות ספונטניים וכך כלל יש צורך בשימוש בהפריית מבחנה בעתיד לצורך הריון. בשל גורמים אלה מדווח על שיעור גבוה של כשלונות, 30-50 אחוז, ובשל כך אנו ממליצים לשלב את הניתוח עם הקפאת רקמת שחלה (תמונה 2).

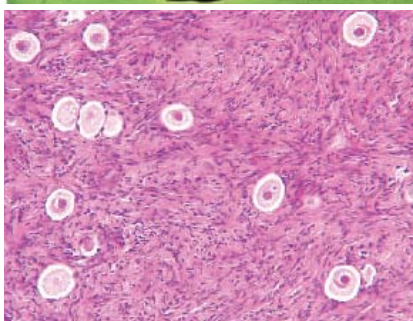
הקפאה והשתלת רקמת שחלה - במידה שצפויה פגיעה בסבירות משמעותית בפוריות האישה עקב הטיפולים הכימותרפיים, ניתן לבצע ניתוח לפרוסקופי שבו מוציאים מקטע ממעטפת שחלה לצורך הקפאה. בשיטה זו מונעים חשיפת הרקמה לגורמים הטוקסים. את מקטע השחלה חותכים לחתיכות קטנות, חלקן נשלח לבדיקה פתולוגית לשלילת הימצאות תאי סרטן. מקטעים אלה מכילים ביציות המוקפות בתאי גרנולוזא וטקה החיוניים לשמירה על איכות הביציות.

את תהליך ההקפאה שורדות כ-70 אחוז מהביציות שהוקפאו. מרקמת השחלה ניתן למצות ביציות ולהבשילן במעבדה (IVM) לקראת תהליך הפריה חוץ גופית. את רקמת השחלה ניתן להשתיל חזרה לגוף במיטת השחלה, בסמוך לה בחלל הבטן, או במקום אחר מתחת לעור.

הקפאת רקמת שחלה מבוצעת בעולם במרכזים רבים זה כעשר שנים והערכה היא כי מאות נשים עברו עד היום פרוצדורה זו. בארץ בוצעו הקפאות

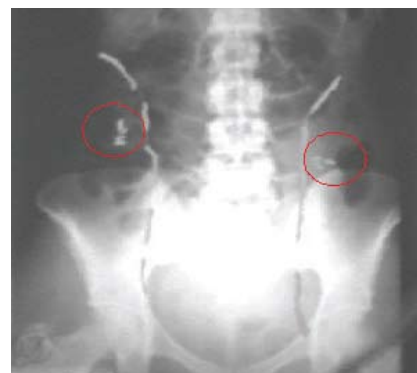
תמונה 3. הקפאה והשתלת רקמת שחלה

- 1 קטעי רקמת שחלה לפני הקפאה
- 2 זקיקים פרימורדיאליים בשחלה
- 3 השתלת רקמת שחלה



נשאבות בעיקר ביציות בלתי בשלות ויש לנסות להבשילן מחוץ לגוף. שטה זו נקראת IVM (in-vitro Maturation). בשיטה זו, אחוז ההפריית נמוך יותר ויעברו עוד מספר שנים עד ששיטה זו תבטיח יעילות דומה לזו הקיימת בהפריה חוץ גופית של ביציות בשלות. כמו כן, עדיין אין מידע מספק לגבי בטיחות השיטה. את הביציות

תמונה 2. הסטת שחלות בפרוסקופיה לפני טיפול קרינתי. שדה הקרינה מסומן, השחלות מחוץ לשדה הקרינה מסומנות



טמוקסיפן החוסם את הרצפטורים לאסטרוגן או פרוטוקול עם מעכבי ארומטז המונע עלייה ברמות אסטרוגן בזמן הגירוי השחלתי ויכול להתאים לנשים עם סרטן שד או גידול רגיש להורמוני מין.

יתרונות השיטה: זוהי השיטה שצברה את הניסיון הרב ביותר עם אחוזי הצלחה ידועים התלויים בגיל האישה ובפרמטרים מוכרים אחרים של פוריות הזוג.

חסרונות השיטה: 1. דחייה של הטיפול האונקולוגי למשך מספר שבועות. לעתים, המצב הרפואי אינו מאפשר דחייה בטיפול לתקופה כה ממושכת. 2. גירוי הורמונלי של השחלות. 3. הצורך בזרע (בן זוג או תורם). 4. שאיבת ביציות נעשית בהרדמה מלאה ויש להביא בחשבון סיכויים לסיבוכים (אם כי נמוכים) של דם תוך בטני והתפתחות זיהום תוך אגני.

* לאחרונה ניתן במקרים מסוימים לבצע שאיבת ביציות ללא גירוי הורמונלי מקדים. במקרה כזה, זמן הטיפול מתקצר במספר ימים ואין סיכון הגדול ממצב היפראסטרוגני, אך בשיטה זו

טבלה 1. הערכת הסיכון לשלון שחלה בנשים

High risk	Stem cell transplant, external beam irradiation to fields including the ovaries, breast cancer adjuvant combination chemotherapy regimens containing cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin in women > 40 years
Intermediate risk	Breast cancer adjuvant chemotherapy regimens containing cyclophosphamide in women 30-39 years, or doxorubicin/ cyclophosphamide in women > 40 years
Low risk (<20%)	Combination chemotherapy regimens for NHL, ALL, AML, breast cancer adjuvant chemotherapy regimens containing cyclophosphamide in women < 30 years or, or doxorubicin/ cyclophosphamide in women < 40 years
Very low risk or no risk	Vincristine, methotrexate, fluorouracil
Unknown risk*	Paclitaxel, taxotere, oxaliplatin, irinotecan, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, erlotinib, imatinib

טבלה 2. הערכת רזרבה שחלתית

Basal serum follicle stimulating hormone (FSH) level
Basal serum estradiol (E2) level
Serum inhibin B level
Serum antimüllerian hormone (AMH) level
Sonography: Total antral follicle count (AFC)
Sonography: Ovarian volume
Ovarian biopsy
Response to ovarian stimulation

בהרמיה מקדימה. היסטולוגיה לפני ההקפאה לא הראתה סימני מחלה מינימלית אצל אף אחת מהנשים ולאחר ההפשרה נמצאה בדיקת PCR חיובית רק באישה אחת עם היסטוריה של CML (תמונה 4). בדיקה זו מנעה השתלת קטעי רקמה חזרה בגוף האישה. מסקנות העבודה היו כי שילוב כל האמצעים הנ"ל ימנע הקפאת רקמת שחלה עם מעורבות אונקולוגית וכן יאפשר השתלת רקמה ללא שארית מחלה²⁹.

שיטה זו, על יתרונותיה וחסרונותיה, מוצעת כיום לנשים שהסיכון לאובדן פוריות משמעותי, כמו לפני טיפול השתלת מח עצם או פרוטוקולים אנטיכיים.

דיכוי שחלתי – דיכוי שחלתי במנגנון היפותלמי היפופיזרי ניתן להשיג במתן זריקות תקופתיות של תכשירי דקהפפטי. מטרת הטיפול להקטין חשיפת שחלה לא פעילה לטוקסיות של החומרים הכימותרפיים.

יש עבודות בספרות המעידות כי דיכוי פעילות השחלה בזמן טיפולים כימותרפיים עשוי להגן על השחלות מפני הפגיעה השחלתית הנגרמת מטיפולים כימותרפיים. לעומתם, יש עבודות

לפרוסקופי במצב שהאישה אינה בשיא בריאותה (לפני התחלת הטיפולים). יש להתייעץ עם הרופא המטפל ומרדים בכיר להקטנת הסיכונים הכרוכים בניתוח. 2. השיטה נסיונית ועד כה דווח על מספר הריונות קטן בעולם.

על מנת להקטין את הסיכון בהחזרת תאים סרטניים לגוף האישה עם השתלת רקמה שלא עברה חשיפה לטיפול האונקולוגי, יש להקפיד על פרוטוקול בדיקות לפני הקפאת הרקמה ולבצע בדיקות מעמיקות טרם ההשתלה. בעבודה שפרסמנו לאחרונה, 58 חולות עם ממאירות המטולוגית שהופנו לביצוע הקפאת רקמת שחלה לפני טיפול אונקולוגי, עברו בדיקות הדמיה לפני הניתוח הלקוסקופי וכן בדיקה היסטולוגית של קטעי שחלה לאחר הניתוח. לאחר הפשרת קטעי הרקמה, בוצעו בדיקות אימונהיסטוכימיות לגילוי מרקרים אופייניים לשלילת שארית מחלה מינימלית. מתוך 58 נשים, אצל שתיים נתגלתה מעורבות שחלתית

מאז 1996. שיטה זו נחשבת עדיין לנסיונית מאחר שההפשרות וההשתלות חזרה לגוף הנשים בוצעו רק במספר קטן של מקרים. עד היום דווח על חמש לידות (שתי לידות של הריונות ספונטניים ושלוש של הריונות IVF), מספר הריונות שעדיין לא ילדו וכן על מספר הריונות שהסתיימו בהפלות. דווח על מספר הריונות לאחר השתלת שחלה (ללא הקפאה) בין תאומות מונוזיגויות. הלידה הראשונה לאחר השתלת רקמת שחלה ו-IVF דווחה בבית החולים שיבא. לא ידוע מהו מספר נסיונות ההשתלה שכשלו ולא דווחו²⁸⁻²⁴.

יתרונות השיטה: 1. ניתן לבצע ניתוח זה ללא דיכוי, ללא צורך להתחשב במחזור ההורמונלי של האישה. 2. ניתן להתחיל הטיפול האונקולוגי כבר מספר ימים ספורים לאחר הניתוח. 3. ניתן לבצע גם בנשים שטופלו בזמן האחרון בכימותרפיה. 3. ניתן להציע הקפאת שחלה גם לנערות לא נשואות ולילדות שתרם קיבלו מחזור וסת ראשון.

חסרונות השיטה: 1. צורך בהרמיה ובניתוח

טבלה 3. טיפולים לשימור והשגת פוריות בנשים החולות במחלת הסרטן

סוג טיפול	המרה	העחת
הקפאת עוברים	שאיבת ביציות, הפריית מבחנה, הקפאת עוברים כדי לאפשר החזרה לרחם בעתיד.	השיטה שבה נצבר הניסיון הרב ביותר. יש צורך בנרטיב שחלתי (שבועיים ממחזור), התייחסות מיוחדת לנשים עם גידולים התלויים בהורמונים, יש צורך בזרע בן זוג או בנק זרע
הקפאת ביציות	שאיבת ביציות, הקפאת ביציות לא מופרות להפשרה והפריה בעתיד	שיעור הצלחה נמוך משמעותית מהקפאת עוברים. אין צורך בזרע להפריה. ההכנה כמו בהקפאת עוברים
ביציות לא בשלות	שאיבת ביציות ללא גירוי שחלתי, הכשלתן בתנאי מעבדה	שיטה נסיונית המיושמת לאחרונה. ניתן להשיג את הביציות משאיבה או מרקמת שחלה. לאחר הבשלת הביציות, להכרות ולהקפיא, או להקפיא את הביציות הבשלות
הקפאת רקמת שחלות	ניתוח ללקיחת מקטע משחלה והקפאתו, הפשרה והשתלה חוזרת לגוף לאחר טיפול במחלת הסרטן על מנת לאפשר כריון	ניתוח לפרוסקופי. ניתן להתחיל טיפולים מיד לאחר הפעולה. ניתן לבצע בילדות ונערות. ניתן לבצע לאחר התחלת טיפול כימותרפי. נסיון, לא לבצע בנשים שיש סכנה של הימצאות סרטן בשחלות
הסטת שחלות	ניתוח להזזת שחלות משדה קרינה על מנת שלא תיפגענה	ניתוח לפרוסקופי. ניתן להתחיל טיפולים מיד לאחר הפעולה. השגת בחלק מהנשים השחלות אינן מתפקדות לאחר הניתוח. מוריות על ידי החזרת השחלות לאגן או במחזורי הפריה חוץ גופית
תרומת ביציות	נשים ששחלותיהן אינן פעילות לאחר טיפולים יכולות לקבל מאישה תורמת ביציות שנלקחו במחזור הפריה חוץ גופי. הביציות יופרו עם זרע בן הזוג והעוברים יוחזרו לרחם המקבלת	נשים שלא שימרו כריון, השחלות נכנסו אך הרוחם לא. האישה נושאת את ההריון ויולדת את בנה, הזרע מבן הזוג, ההרכב הגנטי הוא של תורמת הביצית. יש צורך בהסכם חתום.
מונדקאות	ביציות יישאבו מנשים ששחלותיהן לא נכנסו אך הרוחם הוצא או נכנס מקרינה. הביציות יופרו במחזור הפריה חוץ גופית עם זרע בן הזוג והעוברים יוחזרו לרחם המונדקאית על מנת שתישא את ההריון	אישה שאינה יכולה לשאת הריון לאחר טיפולים בסרטן. שאיבת ביציות והפריה חוץ גופית עם זרע בן הזוג, החזרת העוברים לרחם מונדקאית על מנת שתישא את ההריון ותלד. יש צורך בהסכם חתום.

מפורט לגבי סיכונים ואפשרויות לשימור פוריותו ורצוי מאוד לפני תחילת הטיפול האונקולוגי.

בשנים האחרונות עלתה המודעות בעולם לתחום שימור הפוריות הן בקרב הרופאים ההמטולוגים והאונקולוגים המטפלים בחולים והן בקרב רופאי הפריין. סיכום השיטות השונות הזמינות כיום לשימור פוריות מוצג בטבלה 3. על מנת לקדם את התחום ולעזור למטופלות, יש צורך בשיתוף פעולה הדוק בין קבוצות רופאים בעלי התמחויות שונות. על כן הוקמו קבוצות עניין וארגונים העוסקים בתחום שימור הפוריות.

השנה הוקם ארגון בינלאומי ששם לו למטרה לקדם את התחום, וכן הוקם אתר אינטרנט המכיל את האנפורמציה העדכנית ביותר שנכתבה על ידי מומחים בתחום זה:

(International Society fertility Preservation) ISFP
www.isfp-fertility.org
אתר פורום לשימור פוריות של האגודה
למלחמה בסרטן: www.cancer.org.il/forums

**ד"ר הילה רענני, ד"ר דרור מאירוב, שירות
לשימור פוריות, שיבא תל השומר**

הרחם. שיטות להערכת רזרבה שחלתית מופיעות בטבלה 2.

במידה שקיים רצון להרות לאחר סיום הטיפול האונקולוגי, יש צורך בהערכת פוטנציאל הפריין והערכת מצב בריאותה הכללי של האישה עקב חשיפה לחומרים כימותרפיים היכולים להשפיע על פעילות הלב, הכליות ומערכת גוף אחרות¹⁰. במידה שקיים כשל שחלתי מוקדם (היעלמות הווסת בנוכחות גונדוטרופינים גבוהים), ניתן להציע לאישה הפריה באמצעות תרומת ביצית. בהליך זה נלקחת ביצית מאישה תורמת, מבוצעת הפריה חוץ גופית בזרע בן הזוג והעוברים מוחזרים לרחם האישה המקבלת. במידה שקיים חשש לפגיעה ביריית הרחם (בעיקר עקב הקרנה ישירה לאגן), ניתן לבצע באישה הפריה חוץ גופית ולהחזיר את העוברים לאחר הפריה לרחם של פונדקאית.

לסיכום, השפעת תהליך אונקולוגי על פוטנציאל הפריין העתידי של המטופלת הוא מולטיפקטוריאלית ותלוי בעיקר בגיל האישה בעת הטיפול, סוג הטיפול, פרוטוקול הטיפול ומשכו. יש חשיבות רבה לערב את האישה ומשפחתה בדין

אחרות שלא הוכיחו הגנה על השחלות. טיפולים אלה מיועדים רק לנעדרות ולנשים לאחר ההתבררות המינית ולא לילדות שטרם החלו לווסת³⁰. הטיפול ניתן בוריקות של GNRH-a depo במרווחים של ארבעה שבועות. רצוי להתחיל את הטיפול לפני התחלת הטיפול הכימותרפי.

יתרונות השיטה: 1. בטווח הקצר, בהיות האישה בסיכון לאנמיה או טרומבוציטופניה, יש יתרון ברור למניעת דם³¹. 2. אמצעי יעיל למניעת הריון במהלך כימותרפיה.

חסרונות השיטה: 1. יעילות הטיפול לא הוכחה עדיין. 2. גלי חום, לאחר מספר שבועות תחושת יובש בנרתיק, הפרעות בשינה ושינויים במצבי רוח. 3. מתן ממושך מעל שישה חודשים משפיע לרעה על מסת העצם המאפיין מצב היפואסטרואי ממושל.

לאחר סיום הטיפולים במחלת הסרטן, יש חשיבות רבה למעקב ספציפי אחרי התפקוד השחלתי. ידוע כי גם הישנות מחזורי הווסת אינה בהכרח מבטיחה יכולת פריין רגילה. מעקב זה יכול לבדיקות דם לפרופיל הורמונלי ומעקב סונוגרפי להדמיית נפח השחלות, פעילות הורמונלית ותגובת יררית

.....(רשימת מקורות).....

1. D Meirou, I Hardan, J Dor, E Friedman, S Elizur, H Ra'anani, et. al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum. Reprod. May;23(5):1007-13.
2. Sklar C, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2006;98:890-6.
3. Familiari, G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Rita Di Benedetto M, Motta PM. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Hum Reprod 1993;8:2080-2087.
4. Himmelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Morphological study of the ovaries of leukaemic children. Br J Cancer 1978;38:82-7.
5. D Meirou, H Lewis, D Nugent, M Epstein. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. Hum. Reprod.14:1903-1907,1999.
6. Marcello MF, Nuciforo G, Romeo R, Dino GD, Russo I, Russo A. et al. Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. Cancer 1990;66:2099-2104
7. Perez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsmeyer SJ and Tilly JL (1997) Apoptosis-associated signalling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. Nat Med 3,1228-1232.
8. D Meirou, J Dor, B Kaufman, A Shrim, Y Rabinovici, E.Schiff, H. Raanani, J. Levron, E Fridman. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Hum. Reprod.22:pp.1626-33,2007.
9. Lobo RA.. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005;353:64-73
10. D Meirou, E Schiff. Impact of maternal exposure to chemotherapy on embryos and offspring. J. National Cancer Institute Monograph.(34):21-5,2005.
11. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV and Oktay K (2006) American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin Oncol 24,2917-2931.
12. D Meirou, J Dor. Epidemiology and infertility in cancer patients. In: Preservation of Fertility Editors: Togas Tulandi & Roger Gosden. Taylor and Francis Publishing.pp.21-38,2004.
13. H. Wallace D. Meirou. Gonadal function in Children and Young People treated for Cancer. and. International International Society fertility Preservation (ISFP) web site. http://www.isfp-fertility.org. 2008
14. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 2003; 18: 117-121.
15. Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. Clin Oncol 1989; 1: 75-79.
16. Critchley HO, Wallace WHB, Shalet SM, Mamtara H, Higginson J, Anderson DC. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 392-394.
17. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WHB. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1265-1272.
18. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Muller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83:96-102.
19. J Arnon, D Meirou, H Lewis-Roness, A Ornoy. Genetic and Teratogenic Effects of Cancer Treatments on Gametes and Embryos. Hum. Reprod. Update.7(4):pp.394-403,2001
20. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. Hum Reprod Update. 2006;12:519-35.
21. Roberts JE, Oktay K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:57-9.
22. O Kutluk, D Meirou. Planning for fertility preservation before cancer treatment. Sexuality, Reproduction and Menopause (SRM).5:pp.17-22,2007.
23. Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, Son WY, Holzer HE, et.al. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul 26. [Epub ahead of print]
24. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004; 364: 1405-10.
25. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et.al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005;353:318-21.
26. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. Oncologist. 2007 Dec;12(12):1437-42.
27. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et.al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod. 2008 Jul 3.
28. Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ, Pineda JA, Gorman KS, Friez MJ, Crawford EC, Gosden RG. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):58-63.
29. D Meirou, I Hardan, J Dor, E Friedman, S Elizur, H Ra'anani, et.al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum. Reprod. May;23(5):1007-13. Epub,Mar 27,pp.1-7,2008.
30. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil Steril. 2008. ;89:166-73.
31. D Meirou, J Rabinovici, D Katz, R Or, D Ben-Yehuda. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. Cancer. 107:pp.1634-41,2006.



פילורי נתמך על ידי מספר מקרים של נשים עם היפראמזיס גראבידארום שלא הגיבו לטיפולים המקובלים במחלה, אך הקלה מלאה בתלונות הושגה עם טיפול נגד החיידק^{6,7}. זיהום בחיידק כגורם למחלה יכול להיות הסבר לעוצמת התלונות השונה בין הנשים הסובלות מהמחלה (ביחס לריכוז החיידקים) ולשונות של שכיחות התופעה בקבוצות אתניות שונות (ביחס לשיעור הזיהום בחיידק באוכלוסיות השונות)¹. יחד עם זאת, יש לציין כי רוב הנשים בהריון עם זיהום בהליקובקטר פילורי הן אסמפטומטיות.

סברה חדשה לפתוגנזה של היפראמזיס גראבידארום מיוחסת להפרעה בתנועתיות של מערכת העיכול בחולות⁸⁻¹¹. הפרעה זו מאופיינת בגלי תנועה הפוכים מהקיבה לתריסריון, הגורמים לזרימה חוזרת של תוכן תריסריון לקיבה ולוושט וכתוצאה מכך לבחילה והקאה. מצב זה בולט יותר בתוכן נוזלי ממוצק ומוסבר על ידי השינויים ההורמונליים בהריון. השערה נוספת מייחסת היפראמזיס

נחקרו כגורמים להיפראמזיס גראבידארום. שינויים פיזיולוגיים בתגובה החיסונית להריון הוצעו כאחראים להפרעות שונות בהריון. הוצע כי היפראמזיס גראבידארום הוא תוצאה של הפעלת יתר של המערכת החיסונית, שיכולה להיות קשורה בחלקה לייצור יתר של הורמוני הריון³. מספר מחקרים מצאו כי בחולות היפראמזיס גראבידארום הרמה של מספר גורמים חיסוניים גבוהה יותר, כדוגמת IL-6⁴ (interleukin-6) ו-TNFα⁵ (tumor necrosis factor-alpha). וזאת בקשר ישיר לעלייה ברמת hCG. לא ניתן להסיק מתוצאות ראשוניות אלו לגבי חשיבות המערכת החיסונית בפתופיזיולוגיה של היפראמזיס גראבידארום ונחוץ המשך מחקר בכדי לבסס השערה זו. שכיחות גבוהה יותר של זיהום בהליקובקטר פילורי נמצאה בחולות היפראמזיס גראבידארום¹. הממצא המתואר העלה פתוגן זה כגורם אפשרי למחלה. הקשר בין היפראמזיס גראבידארום וזיהום בהליקובקטר

הגורם להיפראמזיס בהריון אינו ידוע. היפראמזיס גראבידארום שכיח ביותר בשבועות שבהם הן הגופיף הצהוב והן השליה מייצרים הורמונים (human-hCG, chorionic gonadotropin), כמו גם פרוגסטרון, אשר קושרו להיפראמזיס גראבידארום. בנוסף, שכיחות היפראמזיס גראבידארום היא מרבית במצבים הקשורים לריכוזים גבוהים של hCG כמו הריונות תאומים והריונות מולה. בכל אופן, לא קיימת תמיכה חד משמעית לקשר שכזה במחקרי ניסוי, ומנגנון הפעולה של החומרים הללו לא ידוע.

גורמים אנדוקריניים נוספים שהוצעו כאפשריים בתווך המחלה הם אסטרוגנים, הורמוני בלוטת המגן, לפטין ACTH, (adrenocorticotrophic hormone), קורטיזול, הורמון הגדילה, פרולקטין וסמנים שלייתיים אחרים^{1,2}.

בנוסף להשערות האנדוקרינולוגיות, גורמים אימונולוגיים, זיהומיים (כדוגמת, הליקובקטר פילורי), עצביים, תזונתיים ופסיכולוגיים

בחילות והקאות בהריון

בחילות והקאות הן שכיחות בהריון ומתרחשות ב-70-85 אחוז מכלל הנשים ההרות. היפראמזיס גראבידארום, מצב של הקאה עיקשת במהלך ההריון, מוביל לבעיה באיזון הנוזלים, האלקטרוליטיים והחומצה-בסיס, כמו גם לחסרים תזונתיים ולאיבוד משקל. מהם הגורמים, הסיבוכים ואילו טיפולים תרופתיים ניתנים בהתחשב בסיכון למומים עובריים

ד"ר אמיר הדר



תסמינים וסיבוכים

לפני הטיפול בהידרציה תוך ורידית, היפראמזיס גראבידארום היה גורם עיקרי לתמותה אימהית. המקרה הידוע ביותר הוא של שרלוט ברונט שנפטרה ב-1855 מבחילות והקאות חמורות בחודש הרביעי של הריונה⁹. כעת, תמותה היא נדירה ביותר, אך התחלואה האימהית הנובעת מהחסרים המטבוליים יכולה לכלול, פרט לירידה משמעותית במשקל, אנצפלופתיה על שם וורניקה (עקב חוסר בויטמין B1, הפרעות קרישה ונירופתיות פריפריות. בנוסף, קרעים על שם מאלורי-וויס, קרעים בוושט ופנאומוטורקס עלולים להתרחש כתוצאה מהכוויות המכאניות הקיימים בזמן ההקאה^{18,2}. אחוז נשים גבוה (60 אחוז) מפתח דיכאון משני²⁰. חשוב להזכיר את ההשלכות השניוניות האפשריות כגון פגיעה בתפקוד היומיומי בבית ובעבודה, בחיי החברה ובזוגיות. יש לציין שכמעט אין השפעה על העובר, מלבד, במקרים קשים, משקל נמוך של העובר בלידה ולידה מוקדמת²¹.

מאוד ששיעור המחלה משתנה בין תרבויות. 0.8 אחוז מהנשים הסובלות מהתופעה יאושפו עם ממוצע של 1.3 אשפוזים לכל חולת היפראמזיס, כאשר ממוצע של משך האשפוז הוא 2.6-4 ימי אשפוז^{17,16}. היפראמזיס גראבידארום שכיחה יותר באוכלוסיה עירונית, צעירות, סובלות ממשקל יתר, לא מעשנות, כהות עור, הריונות מרובי עוברים, הריון ראשון, היסטוריה של הבעיה בהריונות קודמים, בנות משפחה מדרגה ראשונה שסבלו מהתופעה, עובר ממין נקבה, טריפלואידיות, טריומיה 21 ומחלות טרופובלסטיות. נשים עם היסטוריה של מחלת ים, מיגרנות, מחלות פסיכיאטריות, סוכרת טרום הריונית, היפרתירואידזם, חוסר בפרדוקסין ובעיות במערכת העיכול בעלות סיכון גבוה יותר לסבול מהיפראמזיס גראבידארום^{18,17}. מחקרים אפידמיולוגיים מצביעים כי לנשים הסובלות מבחילות ומהקאות בהריון יש סיכון מופחת באופן משמעותי סטטיסטי של הפלות ב-20 השבועות הראשונים של ההריון^{18,2}.

גראבידארום לחוסרים של מרכיבים כמו ויטמין B6 (pyridoxime) ואבץ. לא קיימות עבודות המוכיחות קשר זה¹. היסטורית סברו כי יש קשר בין היפראמזיס גראבידארום לקונפליקטים פסיכולוגיים הקשורים להריון^{1,2}. עבודות רבות לא מצאו שוני בשכיחות של הפרעות פסיכולוגיות בין נשים הסובלות מהמחלה לאלו שאינן סובלות ממנה. יתרה מכך, מחקרים על נשים עם היפראמזיס גראבידארום לא מצאו קשר למשתנים כמו מצב משפחתי, תכנון ההריון ותחושות לגבי ההריון^{12,13}. מחקרים אחרונים מציעים שתלונות פסיכולוגיות הן תוצאה של הלחץ והקושי של המחלה^{14,15}.

אפידמיולוגיה וגורמי סיכון

היפראמזיס גראבידארום לרוב מתרחש בין השבוע הרביעי לשבוע ה-12 להריון ומסתיים ב-90 אחוז מהמקרים עד לשבוע 20 להריון^{1,2}. שכיחות של היפראמזיס גראבידארום נעה בין 0.3 ל-1.5 אחוז מכלל לידות החי^{1,2}. מקובל

טבלה 1. המלצות מקובלות לגבי תזונה

לשתות כמויות קטנות לעתים קרובות
לשתות נוזלים אחרים סבילים יותר ממים כולל לימונדה, מיצי פירות מדוללים, סודה, תה, מרק צה
לאכול כמויות קטנות של מזון לעתים קרובות
להימנע משתייה מידית לאחר אכילה
לאכול בשיבה ולהימנע משכיבה מיד לאחר האוכל
להימנע ממצב של קיבה ריקה. לאכול חטיפים בין הארוחות
בחילת בוקר מוקדמת תוקל על ידי אכילת ביסקוויט לפני קימה מהמיטה
לאכול מאכלים מעט מלוחים שעשויים להקל
לאכול מאכלים עשירים בקרוהידרטים כולל דגנים, תפוחי אדמה אפויים, מצות, לחם, אורז ופסטה
לאכול מאכלים עשירים בחלבון כולל בשר רזה, דג צלוי/משומן, שעועית רתוחה, ביצים
להימנע ממזונות שומנים, עשירים בטעם ומתובלים

טבלה 2. המלצות מקובלות לגבי סגנון חיים

לאכול טוב כאשר מרגישים טוב או בכל מצב כשמורגשים רעבים
אם ריח של אוכל חם גורם לתחושה רעה, לנסות לאכול אוכל קר
להימנע מהיחשפות לבישול
לשכב בזמן בחילות
לקום לאט מהמיטה ולהימנע מתנועות פתאומיות
לשהות במקומות מאווררים
להימנע ממצבי לחץ

לפעולה המרכזית של אצטילכולין ומפחיתים
גירויים במרכזים שונים במוח, כולל מרכז
ההקאה. מספר מחקרים תומכים בבטיחות
השימוש באצטילכולינרגיים, אך נדרשות
עבודות נוספות לאמת הצהרה זו.^{25,24,18}

פנותיאזינים הם נוגדי בחילה והקאה יעילים
שפועלים במנגנון אנטגוניזם לדופאמין במערכת
המרכזית.^{25,24,18} אין סיכון מוגבר של מומים
מולדים כתוצאה משימוש בהם.²⁶ נשים צעירות
רגישות במיוחד לתופעות לוואי שלהם כולל
דיסטוניה והשפעות אקסטרה-פירמידליות.
אנטיהיסטמינים, כדוגמת diphenhydramine,
משמשים בטיפול מניעתי לתופעות הלוואי
המופיעים בטיפול בפנותיאזינים. לפיכך,
שימוש משותף בשתי קבוצות התרופות, לא
רק מהווה טיפול אפשרי בבחילות והקאות,
אלא ימנע תופעות לוואי.¹⁸

פרמין, חומר פרו-מוטילי, נמצא כיעיל
בטיפול בהיפראמזיס גראבידארום.²¹ החומר
מעלה את הלחץ בסוגר התחתון של הושט
וכך מוריד זרימה חוזרת (רפלוקס) מהקיבה
לחושט. כמו גם, מזרז את ריקון הקיבה ופועל
ישירות במרכזים במוח. התרופה לא נמצאה
קשורה לשכיחות מוגברת של מומים מולדים.
בדומה לפנותיאזינים, תופעות הלוואי של
פרמין כוללות דיסטוניה והשפעות אקסטרה-
פירמידליות. לפיכך, גם כאן מומלץ שימוש
משותף עם אנטיהיסטמינים.

תרופות נוספות היעילות בהקלה של צרבת
הם חוסמי הקולטן-2 להיסטמין. תרופות אלו
מפחיתות ייצור חומצה בקיבה על ידי חסימה
תחרותית של החיישנים להיסטמין בתאים
הפריטאליים בקיבה.¹⁸

Ondansetron, אנטגוניסט סלקטיבי לקולטן-3
לסרוטונין, משמש נגד בחילות והקאות קשות
המלוות טיפולים כימותרפיים.²⁷ קיימים
נתונים מוגבלים לגבי הבטיחות והיעילות של
השימוש בו בהיפראמזיס גראבידארום, אך
השימוש בו נמצא בעלייה.²⁸ מגבלה חשובה
בהחלטה על שימוש בו היא מחירו הגבוה.

בחולות המציגות תסמינים קשים ועיקשים
של היפראמזיס גראבידארום תחת הטיפול
שפורטו לעיל, יש לטפל בהזנה אנטרלית
(למערכת העיכול - נאזוגסטרי/נאזודואדנאל/נאזוגאנגנאל) או פראנטרלית (לתוך כלי
הדם).^{30,29} מחקרים רבים מציגים את היעילות
הרבה בטיפול בהזנה אנטרלית בהיפראמזיס
גראבידארום.^{32,31} המחקרים מציגים הפחתה

והקאות.^{2,18} טבלאות 1 ו-2 מסכמות את
ההמלצות המקובלות לגבי תזונה וסגנון חיים,
בהתאמה. יש לציין, כי אין מחקרים קליניים
להמלצות הללו והן ניתנות על בסיס מסורתי.
ייעוץ עם תזונאית יינתן במקרים קשים כדי
להבטיח צריכה של תזונה נאותה.
לנשים מיובשות (קטונים מעל 2 בבדיקת שתן)
הכרחי לתת נוזלים תוך ורידית עם תוספת
של אלקטרוליטים וויטמינים בהתאם לצורך.
נשים רבות מפסיקות להקיא לאחר הידרציה
טובה.^{18,2}

לנשים שאינן מגיבות לנוזלים בלבד, יש
לשקול מתן טיפול תרופתי. נשים, בני
משפחותיהן ואף רופאים נוטים להפריז
בסיכון למומים עובריים של תרופות נגד
בחילות והקאות וכתוצאה מכך טיפולים אלה
נמצאים פחות בשימוש. טבלה 3 מסכמת את
התרופות האפשריות לשימוש בהיפראמזיס
גראבידארום.

The American College of Obstetrics and
Gynecology ממליצים על pyridoxine כקו
טיפול ראשון בבחילות ובהקאות בהריון.
Pyridoxine יעיל מאוד בהפחתה של הקאות
קשות.^{23,22}

מספר אנטיהיסטמינים יעילים מאד נגד בחילות
והקאות. חומרים אלה הם אנטגוניסטיים

ממצאים מעבדתיים אופייניים כוללים
שתן מרוכז עם קטונים מלווה ב-BUN
(blood urea nitrogen) גבוה; המטוקריט גבוה
אשר מצביע על ריכוז של נפח דם; שינויים
אלקטרוליטריים כולל ירידה ברמות נתרן,
אשלגן כלוריד ומגנזיום. בחלק מהחולות
תימצא עלייה בתפקודי כבד. אם ההרה איננה
מסוגלת לאכול כלל תקופה ממושכת, קיימת
סכנה של חסרים בוויטמינים הכרחיים.¹⁸

אבחנה מבדלת

בחילות והקאות יכולות להיות תסמין של
מחלות אחרות שאותן חייבים לשלול, כולל
גסטרואנטריטיס, כיב פפטי, מחלות כיס
מרה, דלקת כבד, דלקת לבלב, אי ספיקת
כליות, מחלות בלוטת המגן, היפרקלצמיה
והיפרפארתירואידזם.¹⁸

טיפול

טיפול מוקדם בבחילות והקאות יכול למנוע
את ההחמרה עד למצב של היפראמזיס
גראבידארום. הערכה של חומרת המצב
על ידי בדיקת קטונים בשתן חשובה כיוון
שחומרת ההתייבשות תקבע את הניהול
הטיפולי. המלצות בנוגע לתזונה ולסגנון חיים
יינתנו לנשים הרות עם תלונות של בחילות

לסיכום, טיפול בהיפראמזיס גראבידארום צריך לשלב הרגלי אכילה נכונים ומתן נוזלים ואלקטרוליטים דרך הווריד. כאשר החולה ממשיכה להקיא תחת טיפולים אלה, טיפול תרופתי יינתן לפני התחלה של הזנה חלופית למערכת העיכול או לכלי הדם. שילוב של מספר תרופות, כולל אנטיהיסטמינים, פנותאיזינים, חוסמי החיישן-2 להיסטמין, חוסמי החיישן-3 לסרוטונין ו-metoclopramide, יעיל ומפחית את הסיכוי לתופעות לוואי. רצון האישה ייקבע את השימוש בטיפולים חלופיים כולל עשבי תה, זנגביל ו/או אקופונקטורה.

ד"ר אמיר הדר, מחלקת נשים, בית החולים יולדות ע"ש ליס, המרכז הרפואי תל אביב

טבליות זנגביל של 250 מ"ג הנצרכות ארבע פעמים ביום נמצאו יעילות נגד בחילה והקאה בהריון כשהושאו לפלצבו, ללא הוכחות של תופעות לוואי והשפעות שליליות על תוצאות ההריון. בכל אופן, אין מחקרים קליניים או ניסויים על ההשפעות של החומר על ההריון. זנגביל זמין במספר צורות, כולל תה, עוגיה, גביש או מסוכר. תה עשבים שמוצע כעוזר נגד בחילות והקאות כולל תה מעלי פטל ותה קוממיל.

אקופונקטורה היא דרך חלופית נוספת המקובלת מאוד בטיפול בבחילות והקאות בהריון ברפואה הסינית המסורתית^{37,36}. נקודות גירוי יעילות הן נקודת P6 Neiguan (נקודה זו ממוקמת בתוך שורש כף היד) והאוזניים. הנתונים לגבי אקופונקטורה נגד בחילות והקאות אינם חד משמעיים.

משמעותית של בחילות והקאות ועלייה במשקל בתוך מספר ימים מצומצם. ברוב המקרים, הוצאת הצינורית ממערכת העיכול איננה מלווה בחזרת התסמינים. ניתן לשחרר את הנשים עם הצינורית להמשך טיפול אמבולטורי. בנוסף, מיעוט הסיבוכים של שיטה זו מהווה יתרון מכריע על פני הזנה פראנטרלית. סיבוכים מסכני חיים של הזנה פראנטרלית, כולל טמפונדה פריקארדילית, פנאומוטוראקס, פגיעה בעורק סבקלאוויאן, הפרעות מטבוליות וזיהומים קשים, מוצאים שיטה זו מאפשרות הטיפול המקובלות³³. יש נשים המסרבות לטיפול תרופות בהריון או לחלופין מעוניינות בשילוב עם טיפולים חלופיים. זנגביל (ג'ינג'ר) הוא חומר שכיח ומקובל לטיפול בבחילות והקאות בהריון^{35,34}.

.....(רשימת מקורות).....

1. M.F.G.Verberg, D.J.Gillott, N.Al-Fardan and J.G.Grudzinskas. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Human Reproduction Update. 2005. Vol.11, No.5 pp. 527-539.
2. Penny Sheehan. Hyperemesis gravidarum assessment and management. Australian Family Physician. 2007. Vol. 36, No. 9, 673-784.
3. Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T, Bannai M, Oya H, Hatakeyama K and Abo T. Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. Cell Immunol. 1999. 196,1-13.
4. Kuscuk NK, Yildirim Y, Koyuncu F, Var A and Uyanik BS. Interleukin-6 levels in hyperemesis gravidarum. Arch Gynecol Obstet. 2003. 269,13-15.
5. Kaplan PB, Gucer F, Sayin NC, Yuksel M, Yuce MA and Yardim T. Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. Fertil Steril. 2003. 79,498-502.
6. El Younis CM, Abulafia O and Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. Am J Perinatol. 1998. 15,533-534.
7. Jacoby EB and Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. Am J Perinatol. 1999. 16,85-88.
8. Devitt NF. Hyperemesis gravidarum: a case report suggesting new concepts and research needs. Family Practice Res J. 1991. 11:279-82.
9. Koch KL, Creasy GW, Dwyer A, et al. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. Dig Dis Sci. 1987. 32: 917.
10. Dubois A. Gastric dysrhythmias: Pathophysiologic and etiologic factors. Mayo Clin Proc.1989. 64:246-50.
11. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, et al. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: A cutaneous electrogastric study.
12. Singer AJ, Brandt LJ. Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy. Am J Gastroenterol. 1991. 86:1695-1712.
13. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence based review. J Perinat Neonat Nurs. 2004. 18:312-28.
14. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK and Buckwalter JG. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. J Womens Health Gend Based Med. 2001. 10,471-477.
15. Munch S. Women's experiences with a pregnancy complication: causal explanations of hyperemesis gravidarum. Soc Work Health Care. 2002. 36,59-76.
16. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. Am J Obstet Gynecol. 2005. 193(3 Pt 1):811-4.
17. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstet Gynecol. 2006. 107(2 Pt 1):277-84.
18. Debra K. Gardner, Pharm.D. Hyperemesis Gravidarum. U.S. Pharmacist.
19. Rhodes P. A medical appraisal of the Brontes. Bronte Soc Trans. 1972. 16:101-9.
20. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2002. 186S:184-9.
21. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 2006. 107(2 Pt 1):285-92.
22. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2003. (4):CD000145.
23. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Obstet Gynecol. 1991. 78(1):33-6. 1991.
24. Child TJ. Management of hyperemesis in pregnant women. Lancet. 1999. 353(9149):325.
25. Dickson MJ. Management of hyperemesis in pregnant women. Lancet. 1999. 353(9149):325.
26. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol. 1977. 128:486-8.
27. World MJ. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. Lancet. 1993. 341:185.
28. Sullivan et al. IV ondansetron for hyperemesis. Am J Obstet Gynecol. 1996. 174:1565-68.
29. Charlin V, Borghesi L, Hasbun, et al. Parenteral nutrition in hyperemesis gravidarum. Nutrition. 1993. 9:29-32.
30. Zibell-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in hyperemesis gravidarum. J Perinatol. 1990. 10:390-5.
31. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasogastric feeding in hyperemesis gravidarum-a preliminary study. Clin Nutr. 2004. 23(1):53-7.
32. Gulley RM, Vander PN, Gulley JM. Treatment of hyperemesis gravidarum with nasogastric feeding. Nutr Clin Prac. 1993. 8:33-5.
33. Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, Porter TF, Varner M. Hyperemesis in pregnancy: an evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2008 Jan;198(1):56.e1-4.
34. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. Life Sci. 2004. 74(23):2889-96.
35. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991. 38(1):19-24.
36. Hoo JJ. Acupressure for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol. 1997. 176(6):1395-7.
37. Zhao CX. Acupuncture treatment of morning sickness. J Tradit Chin Med. 1988. 8:228-9.



ליחות לבנים

כ-66 עד 94 אחוז מהנשים מדווחות על הפרעות שינה כלשהן בזמן ההריון. ההפרעות נעות מעייפות מוגברת עד לאינסומניה, נחרות ואף תסמונת הרגל העצבנית. על הגורמים לתופעות הללו והטיפול בהן

ד"ר גילי גבעתי

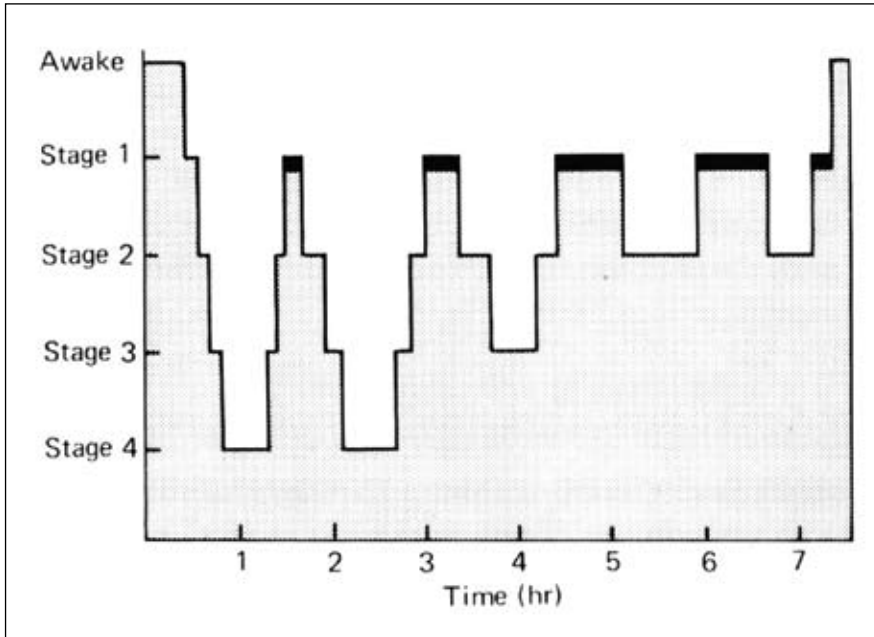
היא כמה שעות צריך לישון בלילה? ההנחה הרווחת בעבר היתה שטווח שעות השינה הרצוי נע בין שש לתשע שעות ליממה, עם ורבייליות בין אנשים. העדויות המצטברות בשנים האחרונות מראות שמשך שינה של 7.5 שעות בלילה מוביל לתוחלת חיים ארוכה יותר בהשוואה לשינה פחותה יותר או שינה עודפת. בנושא זה אוסיף שבמידה שניתן לנבדקים לישון כפי צורכם, רובם יעדיפו שינה של שמונה שעות. החברה המערבית, החיה בחסך שינה מתמיד, אינה מאפשרת משך שינה כזה ורוב האנשים מסתובבים עם הצטברות עייפות ניכרת.

השינה מחולקת למחזורי שינה הנעים סביב 1.5 שעות, כל מחזור שינה מורכב מכל שלבי השינה: שינה בינונית (שלב 2), שנת גלים איטיים (שלב 3-4 - SWS) ושנת חלום

רפואת השינה היא מקצוע צעיר אשר החל להיחקר ב-50 השנים האחרונות, עם בדיקת השפעת חסך שינה על תפקוד בעלי חיים. בשנים האחרונות, בעקבות אפשרויות האבחנה והטיפול בהפרעות שינה, יש עלייה מתמדת במספר הפונים למעבדות שינה ובמספר המטופלים. בישראל קיימות כיום מעבדות שינה רבות הפרושות מחיפה בצפון ועד באר שבע בדרום, המספקות שירותי אבחון, טיפול וייעוץ רפואי בתחום השינה. כ-30 אחוז מהאוכלוסייה יסבלו מהפרעת שינה כלשהי במהלך חייהם, אך רק חלק קטן מהם יפנה לחיפוש עזרה. בסקירה זו אפרט את הפרעות השינה השונות תוך שימת דגש על ההפרעות הנפוצות בתקופת ההריון.

משך זמן ושלבי השינה

השאלה הפותחת כל שיחה עם רופא שינה



אינסומניה - הפרעות בהירדמות ו/או קושי בשימור שינה (שימור שינה הוא יכולת ההירדמות לאחר יקיצה במהלך הלילה). אינסומניה היא הפרעה שכיחה ביותר, בעיקר בקרב נשים אך גם בקרב גברים. ההפרעה מחולקת לשלב אקוטי - עד חודש וכווני - יותר מחודש.

בדרך כלל ההפרעה מתחילה עם תקופת מתח נפשי כגון אובדן מקום עבודה, פרידה מבן זוג וכדומה, אך יכולה להופיע גם באופן ספונטני.

הסובלים מאינסומניה פונים לטיפול רפואי רק בשלב ממושך של ההפרעה. בהתחלה יש שימוש בחומרים טבעיים, בהמשך טיפול בתרופות שינה "קלאסיות" מקבוצת הבנזודיאזפינים שנרשמות על ידי רופאי משפחה ורק עם הפרעה ממושכת, יש פנייה למעבדת שינה. להפרעה נלווית לעתים תחלואה נפשית כגון הפרעות דיכאון וחרדה, שיכולות להקדים את ההפרעות הנפשיות במספר שנים.

הטיפול באינסומניה כולל שימוש בתרופות אך גם שינוי התנהגותי ושיפור היגיינת השינה. במסגרת מעבדת שינה יש אפשרות לאבחון וטיפול בהפרעה על כל מרכיבה בשילוב של טיפול נפשי לפי הצורך.

פארסומניה - אירועים הקורים במהלך השינה ואינם משנים את זמן השינה ומופיעים לרוב בילדים. האירועים כוללים: הליכה בשינה, דיבור בשינה, הפרעות בזמן שנת חלום (REM Behavioral disorder), כולל תנועות

השונים.

האירועים הנשימתיים במהלך הלילה כוללים: 1. אפנאה - הפסקה מוחלטת של הנשימה למשך עשר שניות ויותר - יכולה להיות חסימתית כתוצאה מסגירת דרכי האוויר וכתוצאה מצניחה של השרירים, מרכזית, בשל הפרעה במרכז בקרת הנשימה או מעורבת.

2. היפופנאה - הפחתה של נפח הנשימה ב-50 אחוז או יותר.

3. יקיצה הנובעת ממאמץ נשימתי. respiratory effort related arousal - RERA.

קביעת חומרת ההפרעה מתבצעת באמצעות אינדקס האירועים הנשימתיים החסימתיים בשעת שינה. חומרת ההפרעה מתחלקת לשלוש קטגוריות: קל - חמישה עד 15 אירועים נשימתיים חסימתיים בשעה; בינוני - 15-30 אירועים נשימתיים חסימתיים בשעה; קשה - יותר מ-30 אירועים בשעה.

ההשלכות של דום נשימה חסימתי בשינה נכללות בשתי קטגוריות עיקריות. האחת, הפרעה נירוקוגניטיבית הכוללת ישנוניות וירידה באיכות החיים כתוצאה ישירה של היקיצות הרבות הנגרמות במהלך הלילה (פרגמנטציה של השינה), והשנייה, תחלואה קרדיווסקולרית מוגברת הכוללת אירועי אוטם לבבי, יתר לחץ דם, אי ספיקת לב ואירועי מוח איסכמיים חריפים.

הטיפול המקובל בדום נשימה חסימתי בשינה כולל שימוש ב-CPAP, מכשיר שמזרים אוויר בלחץ חיובי קבוע על מנת לשמור על דרכי נשימה פתוחות.

(REM). לכל שלב שינה אפיונים אחרים מבחינת גלי ה-EEG, תנועות העיניים ומתח השריר. כמו כן, לכל שלב שינה יש תפקיד פיזיולוגי אופייני. שלב הגלים האיטיים הוא השלב שבו מופרשים הורמוני הגדילה וטרנסמיטורים שונים המשפיעים על תפקוד המערכת החיסונית. בשנת חלום יש עיבוד המידע הנצבר ומכך נובעת השפעת שלב זה על הלמידה ועל הקונסולידציה של הזיכרון. סיכום שלבי השינה נקרא היפוגרם.

הפרעות שינה

הפרעות שינה מחולקות למספר קבוצות:

- ◀ הפרעות נשימה בשינה, OSA (Obstructive Sleep Apnea).
- ◀ אינסומניה - קשיי הירדמות או קושי בשימור שינה ("נדודי שינה").
- ◀ פראסומניה - אירועים המופיעים במהלך השינה שאינם משנים את משך זמן השינה, כגון דיבור בשינה והליכה בשינה.
- ◀ תנועות רגליים מחזוריות בשינה, PLMS, ותסמונת הרגל "העצבנית", Restless Leg syndrome.

◀ הפרעות במחזוריות ובתזמון השינה.

◀ היפרסומניה - שינה עודפת.

הפרעות נשימה בשינה, OSA - דום נשימה חסימתי בשינה הוא הפרעה שכיחה בקרב האוכלוסייה הבוגרת, המאופיינת בצניחות חוזרות של דרכי האוויר בזמן שינה. הערכות כיום מצביעות על כך שכארבעה עד עשרה אחוזים מאוכלוסיית הגברים וכשני אחוזים עד חמישה אחוזים מאוכלוסיית הנשים, סובלים מהפרעה זו. התסמונת מאופיינת בהפסקות נשימה או בהפחתות נשימה על רקע חסימה בדרכי אוויר (להבדיל מהפסקות נשימה על רקע מרכזי, central sleep apnea) אשר מתרחשות בזמן השינה ומלוות בדרך כלל בנחורות. אירועי הפסקות הנשימה מסתיימים על ידי יקיצה ומלווים בירידת רוויון החמצן בדם. החולים הסובלים מתסמונת דום נשימה חסימתי בשינה יתלוננו בדרך כלל על נחירות, עייפות יום מוגברת, קושי בריכוז ובביצוע מטלות מורכבות, נטייה להירדמות ואף על מעורבות בתאונות דרכים כתוצאה מהירדמות. הפנייה לבדיקת שינה מתבצעת כאשר החולה או בני משפחתו מתלוננים על נחירות עזות, על אירועי השתנקות תוך כדי שינה או אף על הפסקות נשימה אשר נצפות על ידי בן הזוג במהלך השינה.

כדי לאבחן דום נשימה בשינה יש צורך לבצע בדיקת שינה לילית. בבדיקת שינה מלאה, פוליסומנוגרפיה, ניתן לאתר את אירועי הפסקות הנשימה שמתרחשים בשלבי השינה

רבות ואף אלימות בשנת חלום - שכיח בקשישים וכן השתנה בשינה.

תנועות רגליים - PLMS (Periodic Limb Movment Syndrome) - ההפרעה כוללת תנועות רגליים מחזוריות במהלך השינה אשר גורמות לעייפות יום מוגברת. בדרך כלל, ההפרעה מדווחת על ידי בני הזוג אשר מספרים על קפיצות הרגליים במהלך השינה או שהנבדק/ת באים לבירור של עייפות יום. הטיפול להפרעה זו הוא תרופתי ופשוט.

RLS (Restless Leg Syndrome) - תחושת עקצוצים ונמלול ברגליים המקשה על ההירדמות. התסמונת בעלת מספר מאפיינים, לעתים החולה ידווח רק על חלק מהסימפטומים אשר כוללים:

Focal Akathisia- Paresthesias/Dyesthesias

החמרה בשכיבה

הקלה בזמן תנועה

תבנית מחזורית של החמרה בערב והקלה בשעות הבוקר

הפרעה זו שכיחה בקרב הסובלים מהפרעות כלייתיות, מחסר בברזל ובנשים בהריון בלי קשר לחסר בברזל.

חלק מהמקרים הוא אידיופטי וחלקם משפחתי. גם חולים וגם מטפלים שמו לב להופעה משפחתית של RLS בהופעה המשפחתית להבדיל מהאידיופטית. תיתכן הופעה בגיל צעיר ואף בילדות. יש המייחסים את "כאבי הגרילה" של ילדים להפרעה זו ומוצאים בני משפחה אחרים הסובלים מכך.

באבחנה המבדלת:

Nocturnal Leg Cramps

נירופטיה פריפרית

כאב על רקע ארטריטיס

Varicose Veins

אקטזיה על רקע נירולפטי

הטיפול מורכב מטיפול לא פרמקולוגי: תנועה בזמן הופעת הסימפטומים, אמבטיה חמה או קרה, הפעלה מנטלית כלשהי, הימנעות מאלכוהול, קפאין ותרופות המחמירות את ההפרעה.

ומטיפול פרמקולוגי: כולל שימוש בתרופות

מסוג אגוניסטים דופמינרגים כקו ראשון, בנוודיאזפינים, אופיואידים ואנטיאפילפטי כטיפולים חלופיים.

הפרעות שינה בהריון

במהלך ההריון נשים רבות מדווחות על הפרעות שינה מסוגים שונים. במחקרים שונים אשר התבססו על שאלונים ובדיקות סקר לשינה נמצא שכ-66 עד 94 אחוז מהנשים דיווחו על הפרעות שינה כלשהן בזמן ההריון. ההפרעות נעות מעייפות מוגברת עד לאינסומניה, נחרות ואף תסמונת הרגל העצבנית. הפרעות השינה נובעות ממספר גורמים, חלקם הורמונלי וחלקם קשור לשינויים במבנה הגוף במהלך ההריון.

יש שינויים גם בתבנית השינה אשר נובעים משינויים הורמונליים הכוללים שינויי ברמת אסטרון, פרוגסטרון ופרולקטין.

ההתעניינות הגוברת במאפייני הפרעות השינה בנשים לעומת גברים, הנובעים משינויים הורמונליים, שינוים במבנה הגוף וכיוב, הביאו להקמת קבוצת עבודה בנושא זה על ידי ה-National Sleep Foundation בארצות הברית. הקבוצה החלה לפעול בשנת 2007 וכעת מתחילים להופיע פרסומים ראשוניים בנושא. העייפות המוכרת מהטרימסטר הראשון של ההריון מתחלפת באינסומניה בהמשך, הן בשל קושי בתנועות הגוף והן בשל החרדות ממהלך ההריון, הלידה וגידול התינוק. ההמלצות המקובלות

הן שיפור תנחות השינה וביצוע תרגילי הרפיה לצורך הירדמות.

הנחיות המופיעות בחלק מהנשים במהלך ההריון מצריכות התייחסות רפואית והאיל וחלק נכבד מהנשים המתחילות לנחור סובלות מתסמונת דום נשימה חסימתית בשינה, המופיע בהריון. ההפרעה מופיעה גם כתוצאה מהשמנה וגם כתוצאה משינויים הורמונליים המשפיעים על טונוס השרירים בלוע.

דום נשימה חסימתית בשינה הוא גורם סיכון ליתר לחץ דם ולפרה-אקלמסיה. במחקר שבוצע במעבדת השינה של הטכניון על ידי

קבוצתו של פרופ' פילר, נמצא שבקרב נשים עם פרה-אקלמסיה היתה שכיחות גבוהה יותר באופן ניכר של הפרעות נשימה בשינה. טיפול בהפרעות נשימה בשינה, בעיקר בקרב נשים בקבוצת סיכון לאקלמסיה, יכול ככל הנראה להפחית את הסיכון ההריוני. קבוצת מחקר מסטנפורד בדקה את השימוש ב-CPAP בזמן ההריון, שימוש ב-CPAP נמצא בטוח בזמן ההריון והביא לשיפור באיכות השינה ובמדדי איכות החיים של הנבדקות. בשל חוסר מודעות ואי נוחות של ה-CPAP, השימוש בזמן ההריון אינו שכיח.

תנועות רגליים מחזוריות בשינה או RLS המופיעים בזמן ההריון נובעים לעתים קרובות מחסר בברזל עוד לפני הופעת אנמיה.

שכיחות RLS בקרב נשים בהריון היא פי שניים עד פי שלושה מאשר בכלל האוכלוסיה. כאשר מופיעה תלונה של RLS, יש צורך בבירור אשר כולל: ספירת דם, רמות ברזל ופריטין, תפקודי כליה והערכת גורמים נוספים באבחנה מברזל כגון נירופטיות שונות.

במידה שנמצאת הפרעה ברמות הברזל, יש צורך במתן תוספי ברזל רד לנורמליזציה של הערכים. במידה שההפרעה היא ראשונית ולא משנית, יש צורך בטיפול תרופתי. הטיפול בקו הראשון הוא על ידי אגוניסטים דופמינרגים, בעיקר pramipexole, ropinirole לא נבדק בזמן הריון ולכן אינו מומלץ כקו ראשון. בזמן ההריון, אם כן, ניתן להשתמש בתכשירים אופיאידים, גבפנטין ובנוודיאזפינים, כמובן רק לאחר שלילת הגורמים הראשוניים שעלולים לגרום להפרעה.

לסיכום, רופאי השינה וצוות מעבדות השינה ישמחו לתת ייעוץ ומענה לנשים בהריון ולצוות הרפואי המטפל בהן. שיפור איכות השינה והפחתת התחלואה הנובעת משיפור במדדי השינה יכולים להתבצע תוך שימוש באמצעים פשוטים יחסית.

ד"ר גילי גבעתי, רופאת שינה, מחלקה

נירולוגית, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא

1. Bourne T, Ogilvy AJ, Vickers R, Williamson K. Nocturnal hypoxaemia in late pregnancy. Br J Anaesth 1995;75:678-682
2. M. L. Okun, M. Hall, and M. E. Coussons-Read Sleep Disturbances Increase Interleukin-6 Production During Pregnancy: Implications for Pregnancy Complications 2. Reproductive Sciences, September 1, 2007; 14(6): 560 - 567.
3. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pre-eclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. Microcirculation 2002;9:147-160
4. Inon D, Lowenstein L, Suraya S, Beloosesky R, Zmora O, Malhotra A, Pillar G. Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. Eur Respir J. 2006 Feb;27(2):328-33
5. Lavie L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease: a mechanistic approach. Neurol Clin. 2005 Nov;23(4):1059-75. Review.
6. Bassetti C. Sleep and stroke In : Kryger MH, Roth t, Dememnt WC, eds. Principles and

- Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders; 2005: 811-830.
2. American RLS Association: evaluation and treatment
3. 6. Clinical practice. Restless legs syndrome.N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2103-9. Earley CJ.
4. 7. Sleep Disorders and Medical Conditions in Women. Proceedings of the Women & Sleep Workshop, National Sleep Foundation, Washington, DC, March 5-6, 2007.
5. 8. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. Sleep. 2004 Nov 1;27(7):1405-17. Review.
6. 9. Sharma S, Franco R. Sleep and its disorders in pregnancy. WJ. 2004;103(5):48-52.
7. 10. Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. Sleep Med. 2004 Jan;5(1):43-51.
8. 11. Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Medications for restless legs syndrome in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Jun;30(6):505-7.



הרה בדיכאון

לאורך השנים שימת הדגש היתה על הדיכאון שלאחר הלידה. רק בשנים האחרונות זוכה מחלת הדיכאון בתקופת ההריון להתעניינות רבה בגלל שכיחותה הגבוהה והתוצאות השליליות על האישה ההרה ועל העובר. על הקושי באבחון והדילמות הטיפוליות

ד"ר תאופיק קראקרה. ד"ר אנגילה רודיקה קראקרה

בתקופת ההריון קיים קושי באבחון מחלת הדיכאון. חלק מהסימפטומים הגופניים של מחלת הדיכאון משויכים ומוסברים בטעות על ידי ההריון עצמו, ועקב הקושי באבחון מחלת הדיכאון, הרגישות הטיפולית וחששות הצוות הרפואי, האישה ההרה לא תמיד זוכה לקבלת טיפול נאות. הדיכאון הוא מחלה נפוצה ושכיחה, כחצי מיליון איש במדינת ישראל חולים בה. בזמן נתון, מוערך שבין חמישה עד עשרה אחוזים מהאוכלוסיה הכללית לוקה בדיכאון. הסיכון לחלות במחלת הדיכאון במהלך החיים הוא פי שניים אצל הנשים ופחות מזה אצל הגברים. בשנים האחרונות מדווח

על הופעת דיכאון בגיל צעיר יותר והסיכוי לחלות בדיכאון בזמן ההריון נמצא בעלייה. דיכאון בקרב נשים עלול להופיע לאורך כל שנות החיים ובתקופות מיוחדות כמו גיל ההתבגרות, ההריון, הבלות, עקב טראומות והתמכרויות. הדיכאון מופיע אצל נשים מכל שכבות האוכלוסיה ובכל רובדי ההשכלה, הכלכלה והקבוצות האתניות¹. אחוזי הדיכאון הגבוהים אצל נשים בהשוואה לגברים אינם קבועים. על פי נתונים אפידמיולוגיים, שכיחות הדיכאון בקנדה שווה בין המינים עד גיל ההתבגרות, לאחר מכן קיימת עלייה משמעותית בשכיחות הדיכאון אצל הנשים, עד כפליים מהגברים. הפער נשמר עד

תקופת הבלות (מנופאוזה) ומשם נראית ירידה איטית עד למוות³. אנמנוזה קודמת של דיכאון היא גורם סיכון מוכר. במחצית מהנשים שאובחנו כסובלות מדיכאון 39 שבועות (כעשרה חודשים) לפני ההריון, אובחנה מחלת הדיכאון בתקופת ההריון. כמו כן, מחצית מהנשים שאובחנו כסובלות ממחלת הדיכאון 39 שבועות לאחר הלידה סבלו מדיכאון בזמן ההריון¹⁸. ארגון הפסיכיאטרים האמריקאי (APA) משנת 2002 מצביע על סיבות אפשריות לאחוזים הגבוהים של מחלת הדיכאון אצל הנשים. אחד מגורמי הסיכון המוכרים הוא סגנון החשיבה

(Cognitive style). מדובר בסגנון חשיבה הרהורי, חוזר ואינו ממוקד על הסימפטום, סיבותיו ותוצאותיו (Passively focusing on).²

שכיחות דיכאון בתקופת ההריון והגורמים

שכיחות מחלת הדיכאון בתקופת ההריון אינה נמוכה. על פי AHRQ (Agency for health, care, research and quality). שכיחות מחלת הדיכאון המאג'ורי (major depression) לבדו מוערכת בין 3.1 אחוזים ל-4.9 אחוזים בכל זמן נתון בתקופת ההריון ובין אחוז אחד ל-5.9 אחוזים בכל עת בשנה שלאחר הלידה. אם נסיף את הדיכאון המינורי (minor) לדיכאון המאג'ורי, שכיחות הדיכאון גדלה ומכפילה את עצמה לשיעור של בין 8.5 אחוזים ל-11 אחוז בכל עת בתקופת ההריון ול-6.5 אחוזים עד 12.9 אחוז בכל עת במשך שנה לאחר הלידה. הכפלת האחוזים מרמזת שמחצית הנשים מתנסות בדיכאון מאג'ורי ועוד מחצית בדיכאון מינורי בכל עת.⁴

שכיחות מחלת הדיכאון בתקופת ההריון משתנה בטרימסטרים. בטרימסטר הראשון – שבעה אחוזים, בטרימסטר השני – 12.8 אחוז, בטרימסטר השלישי – 12.5 אחוז. השכיחות הגבוהה יותר מופיעה בטרימסטרים השני והשלישי, תקופות משמעותיות יותר מבחינת ההתערבות הטיפולית.⁵

באשר להופעת גלים דכאוניים חדשים בתקופת ההריון, מעטות הן העבודות הדנות בכך ומנתונין עולה כי יותר מ-14.5 אחוז מהנשים ההרות חוות גל דכאוני חדש מאג'ורי או מינורי. שיעור דומה של נשים חוות גל דכאוני חדש לאחר הלידה.⁴ גורמי הסיכון למחלת הדיכאון בתקופת ההריון הם רבים ושונים, מהם ספציפיים ואחרים כלליים. הגורמים הספציפיים הקשורים לדיכאון הם:

1. **הפסקת הטיפול התרופתי בנשים הסובלות מדיכאון ומאוזנות תרופתית** – הישנות (relaps) הדיכאון בתקופת ההריון תוך כדי הטיפול מגיעה ל-26 אחוז. כאשר מפסיקים את הטיפול התרופתי סמוך לכניסה להריון, הישנות מחלת הדיכאון עלולה להגיע ל-68 אחוז.⁶

2. **משברים פסיכוסוציאליים (psycho-social conflicts)** – מהווים גורמים משמעותיים לדיכאון בתקופת ההריון: חד הריות, בעיות בוגיות, התלבטויות לגבי ההריון ועוד.⁹

3. **גיל** – היארעות הדיכאון אצל קטנות הרות גבוהה בהרבה מאשר בקרב נשים בוגרות. אם נשים בוגרות מפתחות דיכאון בשיעור של עד עשרה אחוזים, אצל קטנות הרות האחוזים עלולים להגיע עד 44 אחוז ויותר ובמיוחד בטרימסטר השני והשלישי.¹⁵ הגורמים הכלליים אינם ספציפיים לדיכאון בהריון

דווקא אלא לדיכאון בכלל:

1. מחצית הנשים שסבלו ממחלת הדיכאון בעברן מציגות תסמינים דכאוניים בתקופת ההריון.⁷⁻⁸

2. **מצוקה כלכלית** – נשים עם בעיות כלכליות והכנסה נמוכה (low income).¹⁰

3. **טראומות** – דיכאון ותלונות סומאטיות נצפו בשכיחות גבוהה אצל אלו שעברו התעללויות מיניות ופיזיות.¹¹

4. **אתניות** – בארצות הברית נשים ממוצא אפריקני דווחו יותר על תסמיני דיכאון בתקופת ההריון.¹²

5. **מקום העבודה** – מצוקות נפשיות במקומות העבודה בתקופת ההריון מלוות בהרגשה רעה אצל האם ההרה.¹³

6. **תמיכה חברתית** – נשים הרות עם תמיכה חברתית נמוכה דיווחו יותר על סימפטומים דכאוניים ועל ירידה באיכות החיים.¹⁴

אבחון

יש חשיבות רבה לאבחון מחלת הדיכאון בתקופת ההריון. אבחון גורם להתערבות טיפולית התואמת את המצב. העדר אבחון גורר אחריו העדר טיפול והשלכות עלולות להיות קשות, עד למסכנות לאם ההרה ולעובר כאחד. בין הסכנות נמנים פגיעה עצמית, התאבדות, פגיעה בעובר על ידי הפלות יזומות,¹⁷ ולאחר הלידה אף אירועים של רצח התינוק. תופעות נלוות לדיכאון, כגון העדר הגיינה ותזונה אופטימלית, סירוב למעקב רפואי בתקופת ההריון, התמכרות לתרופות, לסיגריות ולאלכוהול, מובילות ללידת עובר במשקל נמוך ולהתפתחות איטית של העובר. דיכאון בתקופת ההריון אף מוביל לגרימת לידות מוקדמות ספונטניות¹⁹ ולפגיעה בתפקוד האם בכלל ובטיפול בתינוק בפרט.^{17,28}

עקב תלונות משותפות להריון עצמו ולדיכאון, קיים קושי באבחון. בין התלונות המשותפות אפשר למנות עייפות, חולשה כללית, כאבים סומאטיים ושינויים בהרגלי השניה והתאבון.²⁰ למרות הקשיים, ניתן לאבחן את מחלת הדיכאון. כאשר הגורמים הבאים נמצאים בתקופת ההריון – כגון היסטוריה של דיכאון, שינויים בהרגלי האכילה, יקיצה מוקדמת, שינויי בוקר-ערב, חשיבה ומצבי רוח דכאוניים, הם נוטים לכיוון מחלת הדיכאון ועוזרים לאבחנה נכונה.²¹ מנפיר הוסיף כלים המסייעים בקביעת האבחון ומתן הטיפול. לדבריו, לחולה הסובלת מדיכאון בזמן ההריון יש פחות מחשבות אוכדניות, ללא התעוררות מוקדמת (early insomnia), פחות רגשות אשם ויותר האטה פסיכומטורית. הסימנים הדכאוניים אצל האישה ההרה מוצגים בעוצמה חזקה יותר ובהדרגת הסימפטומים הפסיכולוגיים.²² עם זאת, יש כאלה הסבורים שהפרופיל הדכאוני בזמן ההריון אינו שונה מזה שבתקופות אחרות בחי

האישה ואבחון הדיכאון בתקופת ההריון דומה לזה ללא ההריון על פי הקריטריונים האבחנתיים המקובלים.²³

הקושי באבחון מחלת הדיכאון בתקופת ההריון גורם לכך שלא כולן זוכות לטיפול נאות ורק אחוזים נמוכים, בין עשרה אחוזים ל-15 אחוז, מטופלות. שני שליש מהנשים אינן מקבלות טיפול תרופתי כלל בזמן ההריון ומחצית מהמטופלות אינן מטופלות בצורה אופטימלית.²⁴ בסקר של EVE בהשתתפות 3,472 נשאלות שכלל נשים בהריון, 20 אחוז דיווחו על סימנים דכאוניים. רק 13.8 אחוז מהן זכו לטיפול כלשהו על ידי תרופות או שיחות.²⁵

עקב חששות של האישה ההרה ולפעמים גם של הרופא המטפל, קיימת ירידה בשימוש בתרופות בתקופת ההריון עד ל-50 אחוז בהשוואה לתקופה שלפני ההריון. ראמוס וחב', במחקר רטרופקטיבי על 97,680 נשים הרות, מצאו שיש ירידה בשימוש בתרופות בטרימסטר הראשון של 3.7 אחוזים מהנשים לעומת 6.6 אחוזים לפני ההריון.²⁶

טיפול

קווים מנחים כלליים – תפקידו של המטפל לעזור למטופלת במציאת האיוון בין הסיכונים במתן התרופות לבין הימנעות ממתן הטיפול. כמובן, עליו להביא בחשבון את הזכות לבחירה חופשית של כל מטופלת. לכן, ההתמודדות אינה קלה וניתן קווים מנחים כלליים לכמה אפשרויות או תסריטים.

1. על פי רנדי, בבואנו להחליט על טיפול, יש להביא בחשבון מספר גורמים, כגון: רמתה התפקודית של האישה ההרה עם או בלי טיפול תרופתי, היסטוריית מחלת הדיכאון, אשפוזים קודמים, חומרת מחלת הדיכאון, נסיבות ההתאבדות קודמים, התנהגויות הרסניות ברמות המחשבתית והמעשית, יכולת האישה לנהל אורח חיים תקין, כולל אחריות על תפקודה בבית בזמן הדיכאון הנוכחי ובהריונות הקודמים וגם מצבה הנפשי לאחר הלידה, תגובתה לטיפול בשיחות והחשוב מכל, לכבד את בחירתה החופשית והערכים שלה.²⁹

2. כאשר מדובר במטופלת עם דיכאון קשה (severe depression), העדיפות הראשונה המומלצת לטיפול היא מתן תרופות אנט-דכאוניות בשילוב עם עוד צורה טיפולית אחרת, לרבות פסיכותרפיה. בדיכאון קל, קו ראשון מומלץ הוא טיפול בשיחות. תרופות הן רק בקו שני. עדיפות ראשונה ניתנת לתרופות מקבוצת SSRI. עקב הטרטוגניות של Paroxetine יש להימנע ממנו בטרימסטר הראשון של ההריון. עדיפות שנייה היא שימוש ב-TCA (Tricyclic antidepressants) הן בהריון והן בהנקה.³⁰

3. כאשר ההריון מתוכנן מבעוד מועד ובתיאום

הטיפוליות של האישה ואחרי תופעות הלוואי³³. לסיכום, נכון להיום אין כללים אחידים וספציפיים שאפשר לאמץ בכל המקרים של דיכאון במהלך הריון. כל החלטה שמאמץ הרופא כרוכה בסיכונים וקיימת חובה לשמור על עקרון האיזון בין הסכנות הנלוות למחלת הדיכאון לבין סכנות הטיפול התרופתי. כל החלטה היא ברמה האינדיבידואלית ועל המטפל לעזור למטופלת בגיבוש החלטה אם להרות, להמשיך או להפסיק את ההריון. לסיום, כותב פרופ' הנרי נסראללה: "הטיפול באישה ההרה הסובלת ממחלת דיכאון דומה להליכה על חבל דק ודרושים ניסיון, מיומנות וגם שיפוט כדי לעבור אותו בהצלחה".

ד"ר תאופיק קראקרה, המרפאה לבריאות הנפש, קריית חיים, מנהלת הקריות. שירותי בריאות כללית מחוז חיפה והגליל המערבי.
ד"ר אנגילה רודיקה קראקרה, מכבי שירותי בריאות, שפרעם, מחוז חיפה

◀ בנשים הרות, על האבחון להיות מדויק ויש להעריך את הסיכון ממתן או מאי מתן טיפול. לפני הטיפול התרופתי, תנסה האישה טיפולים לא תרופתיים.
◀ כאשר מחליטים על טיפול תרופתי, תיבחר תרופה עם פוטנציאל סיכוני הנמוך ביותר ובמינון הטיפולי הנמוך היעיל.
◀ יש לשתף פעולה עם רופא הנשים של האישה ולתאר בפניו את השפעתם של סיכונים אפשריים של מחלת הנפש על ההריון.
◀ באופן מוחלט, יש להימנע ממתן תרופות טרטוגניות לעובר וליידע את האישה על כך שאסור לה לקחת תרופות אלו.
◀ יש לנטר באופן תמידי את המצב התזונתי, הרגלי השינה, שימוש בחומרים מסממים, כמו סגריות, אלכוהול, קפה, תרופות ותוספים אחרים.
◀ יש להשתמש בשיטות להפחתת הרוקן כדי להפחית מהשפעת הקורטקסון על העובר.
◀ יש לערוך מעקב אינטנסיבי אחרי תגובותיה

עם המטפל, ניתן להתחיל טיפול משולב תרופות ושירות ובהמשך להפחית או להפסיק הטיפול התרופתי בזמן ההריון במידת האפשר³¹.
4. יש כאלה הסבורים שהטיפול התרופתי נשאר עדיף ומומלץ בתקופת ההריון (pivotal treatment) כיוון שמחצית מההריונות אינם מתוכננים. באופן כללי, כאשר נשים מגלות שהן בהריון הן כבר נמצאות בשבוע השישי ויותר. לכן, בצעד חכם צריך להמליץ לאישה ההרה להמשיך את הטיפול ובתרופה אחת כיוון שהחשיפה לתרופה כבר קיימת וגם כדי למנוע חשיפת העובר לחומרים נוספים³². הנרי נסראללה נותן כמה כללים נוספים:
◀ יש לדון עם כל הנשים ההרות על אפשרות הסיכון במתן תרופות פסיכיאטריות עוד לפני שהן מחליטות להיכנס להריון. הדיון יכול את כל התרופות הרשומות והלא רשומות (prescription).
◀ יש לבדוק היסטוריה פסיכיאטרית של כל הנשים ההרות.

.....(רשימת מקורות).....

1. Who Regional Office For South Aast-Asia 2008 On Nlin O Janu 2007 24 'Last Update
2. Apa.Online. Date March 15/2002.Public Affairs Office.(202) 336-5707 New Raports On Women And Depression.Latest Research Finding/
3. Donna Stewart Md/ Depression During Pregnancy. Canadian Family Physician -Clinical Practic. Vol 15/August 2005
4. Gayness Bn ,Gavin N,Meltzer-Brody S,Lohr Kn.Swinson T.Gartlehner G.Brody S.Miller Wc.Perinatal Depression:prevalence Screening AccuRacy And Screening Out Come. Agency For Healthcare Research And Quality.Evidence Report Technology Assessment Number 119. Ahrq Pub No 05-E006-1.February 2005 Issn 1530-440x
5. Heather A. Bennett, Bpharm*, Adrienne Einarson, Rn, Anna Taddio, Phd, Gideon Koren, Md And Thomas R. Einarson, PhD* Prevalence Of Depression During Pregnancy: Systematic Review Obstetrics & Gynecology 2004;103:698-709
6. © 2004 By The American College Of Obstetricians And Gynecologists
7. Lee S Cohen 'Lori L. Altshuler'bernard L. Harlow'W'rota Nonacs'd Jeffrey Newport' Adele C Viguera' Rita Suri' Vivien K Relaps Of Major Depression During Pregnancy Un Women Who Maintain Od Discontinue Antidepressants Treatment Reprinted) Jama Febr 1'2006-Vol 295 No 5) Downloaded On Janu 15/2008 From Www.Jama.Com
8. Patricia M Dietz, Selvi B Williams, William M Callaghan, Donald J Bachmann Et Clinically Identified Maternal Depression Befor ,During'and After Pregnancy Ending In Live Birth Al The American J Of Psychiatry. Oct 2007,Vol 164,Iss 10,Pp 1515-6 Pgs
9. Sheila Mrcus,Md. Heather A Flynn Phd. Fredrick C Blow Phd. Kristen C Barry Phd Depressive Symptoms Among Pregnant Women Screen In Obstetric Setting Journals Of Women Health Vol 12,No 4,2003. Marry Ann Liebert Inc
10. Claire Westdahl Cnm.Mph. Stephanie Milan Phd. Urania Magriphe Md.Trace S Kershaw Phd. Sharon Shneider Rising Cnm.Msn And Jennete R Ickovics Phd Social Support And Social Conflicts As Predictors Of Prenatl Depression Obstetric And Gynecology/2007.110:134-140.Online
11. Somnath Pal Bs.Nba Phd. Mood Disorder Among Men And Women Us Pharm.32(11):Vol 10. No 32 :11 Posted 19/11/2007
12. Varma D .Chandra P.S.Thomas T. Cary Mp. Intimat Partner Violence And Sexual Coercion Among Pregnant Women In India J.Of.Affective Disorder 2007;Vol 102(1-3) Pp 227-235.Electronic Publication 112-7
13. Edge D.Ethnicity 'Psychosocial Risk And Perinatal Depression-A Compartative Study Among Inner-City Women In Uk J Psychosomatic Research 2007 Sept. Vol 63 (3) Pp 291-295. Electronic Publication 1/8/2007
14. Cooklin Ar.Rowe Hg.Fisher Jr.Employee Entitlement During Pregnancy And Maternal Psychological Well-Being The Australian And Newzeeland Journal Of Obstetrical Gynecology 2007.Decem Vol 47(6) Pp 4830490 5/11/2006
15. Elsenbruch ,S Benson.M Rucke, M Rose, J Dudenhausen, M.K Pincus-Knackstedt.B.F Klapp And P.C.Ark. Social Support During Pregnancy Effect On Maternal Depressive Symptoms 'Smoking' And Pregnancy Outcome Humann Reproduction. 2007.22(3) Pp 869-877.Online November 16/2006
16. Eva M Zigethy Md.Perdro Ruiz Md.Depression Among Pregnant Adolescents. An Integral Treatment Approach. Am J Psychiatric .158:22-27.January 2001
17. Brown Ma,Solchany Je,Tow Overlooked Mood Disorder In Women/Susyndromal Depression And Prenatal Depression Nurse Clin North Am 2004,Mar :39(1):83-95/ Abstract
18. Bowen A,Muhajarine N.Antenatal Depression/Can Nurse 2006 Nov;102(9):26-30

- Abstract
18. Patricia M. Dietz, Dr.P.H., M.P.H., Selvi B. Williams, M.D., M.P.H., William M. Callaghan, M.D., M.P.H., Donald J. Bachman, M.S., Evelyn P. Whitlock, M.D., M.P.H., And Mark C. Hornbrook, Ph.D. Clinically Identified Maternal Depression Before, During, And After Pregnancies Ending In Live Births Am J Psychiatry 164:1515-1520, October 2000 Doi: 10.1176/Appi.Ajp.2007.06111893 © 2007 American Psychiatric Association
 19. Jacques Dayan, Md, Phd, Christian Creveuil, Phd, Maureen N. Marks, Phd, Sue Conroy, Msc, Michel Herlicoviez, Md, Phd, Michel Dreyfus, Md, Phd And Sylvie Tordjman, Md, Phd Prenatal Depression, Prenatal Anxiety, And Spontaneous Preterm Birth: A Prospective Udy Among Women With Early And Regular Care Psychosomatic Medicine 68:938-946 (2006) © 2006 American Psychosomatic Society
 20. Brown Ma,Solchany Je,Tow Overlooked Mood Disorder In Women/Susyndromal Depression And Prenatal Depression Nurse Clin North Am 2004,Mar :39(1):83-95/ Abstract
 21. Lori L. Altshuler,M.D; Victoria Hendrick M.D;Lee S Cohen M.D. An Update On Mood And AnxiEty Disoeder During Pregnancy And Postpartum Period. Primary Care Companion J Clinical Psychiatry.2:6 December 2000-Online
 22. Mbnr R.Blasey C.Allen Jj.Depression Symptoms During Pregnancy.Arch Womens Ment Health.2008 Feb 14(Epub Ahead Of Print)Abstract Online.
 23. Cynthia Feucht,Pharmd Beps.Treatment Of Depression During Pregnancy. Us Pharm.2007;32(9):34-44.Online Downloaded 10:2007
 24. David Milne. Lack Of Adequate Depression Care During Pregnancy Called Troubling Psychiatric News 2006. September 15:Vol 41 Number 18. P 20
 25. Eve Bender. Depression In Pregnancy Often Goes Untreated. Psychiatric News 2003 July 18. Volume 38 Number 14 .
 26. Ramos E.Oraichi D.Rey E.Elaise L.Berard A.Prevalence And Predictors Of Antidepressants Use.In A Cohort Of Pregnant Women. Bjog-An International Journal Of Obstetric And Gynecology-2007.Sept.Volume 114(9).Pp 1055-1064.Electronic Publication 2007-June 12.
 27. Linda H Chandron Md.Psychiatric Time Articles Id-187203726.May 2006.Volume Xx111,NumBer 6.Online
 28. Gideon Koren,Doreen,Matsui,Adrienne Einarson,David Knoppert,Meir Steiner. Is Maternal Use Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Third Trimester Of Pregnancy Harmful To Neonates. Cmaj, May 24.2005,172(11).On Line
 29. Randy K Ward Md.Mark A Zamorski Md.Benefits And Risk Of Psychiatric Medication During Pregnancy. American Family Physician. August 15,2002. Vol 66. Number 4
 30. Altshuler Li.Cohen Ls. Moline Mi.Kahn Da.Crpenter D.Docherty Jp. Expert Consensus Panel For Depression In Women. Postgrad Med. 2001 Mar;(Spec No):1-107
 31. Andrea J Rapkin Md.Management Of Premenstrual Dysphoric Disorder(Ppmd). View Program/7557-Pnt.Www.Medscape.Com
 32. Elizabeth Z King. Zachary N Stowe Md. Jeffrey Newport Md. Using Anti Depressants During Pregnancy;An Update Psychiatric Time.Manhasset.August 2006.Vol 23/Iss9 Pp 90/Copyright 2006 Cmp Media
 33. Henrey Nasrallah,Md. Editio-In-Chief Of Current Psychiatry. Pregnant And Mentaly Ill; A Labor-Intensive Clinical Challenge. CureNt Psychiatry Vol 7,No 2

מילות מפתח: הריון, דיכאון במהלך ההריון, דיכאון מאו'רי ומגורי, תרופות נגזרות דיכאון ושירות

תכשירים פומיים לטיפול בסוכרת בהריון - למי, מתי ואיך?



האפשרות לטיפול תרופתי פומי, שמגביר את הרגישות לאינסולין ואינו גורם לעלייה במשקל, היא אטרקטיבית ביותר לטיפול בסוכרתיות הרות בתנאי שיוכיח את יעילותו ובטיחותו לאם ולעובר. על השלכות הטיפול בתכשירים מסוג גליבנקלאמיד ומתפורסין

ד"ר אוריאל אלחלכ

לסוכרת בהריון שתי צורות התבטאות שונות מבחינת האבחון, הסיכון ההריוני, הסיבוכים, הטיפול והתחזית הרפואית (פרוגנוזה) לאם ולעובר: 1. סוכרת טרום הריונית (Pregestational Diabetes) אשר היתה ידועה עוד טרם ההריון (לרוב מסוג 1 או מסוג 2) וממשיכה להיות גורם משפיע על ההריון כולו. 2. סוכרת הריונית (Gestational Diabetes Mellitus) שהיא תופעה של אי סבילות לסוכרים ומופיעה במהלך ההריון, בדרך כלל בשליש השני או השלישי להריון, לא היתה ידועה לפני ההריון והיא נחשפת ומופיעה בשל השפעת הורמוני ההריון. כעשרה אחוזים מכלל הנשים הסובלות מסוכרת

לדרישה המטבולית. הופעתה קשורה בנטייה גנטית עם מרכיב סביבתי של השמנת יתר והיא עלולה לגרום, כמו סוכרת מסוג 1, לסיבוכים בעיניים, בכליות, בלב ולהפרעות נוירולוגיות. השכיחות הגוברת של סוכרת מסוג 2 בהריון נובעת, בין היתר, מהנטייה ללדת בגיל מבוגר יותר וממגפת ההשמנה הפוקדת כעת את העולם המערבי¹.

מהפכת האינסולין

מאז גילוי האינסולין בשנת 1921 ועם התפתחות המדע, הטכנולוגיה והפרמקולוגיה, השתפר הטיפול בסוכרת באופן משמעותי. לפני עידן

בהריון סבלו גם מסוכרת טרום הריונית ואילו שאר הנשים פיתחו סוכרת במהלכו. סוכרת המופיע במהלך ההריון חולפת לרוב לאחר סימום אך מהווה גורם סיכון להופעת סוכרת מסוג 2 בהמשך החיים.

סוכרת מסוג 1 נובעת מחסר אינסולין בשל הרס תאי הבטא בבלב ולכן אינה מתאימה לטיפול תרופתי פומי. אי לכך, הטיפול המקובל בסוכרת מסוג 1 בהריון הוא בעזרת אינסולין לסוגיו השונים. סוכרת מסוג 2, לעומת זאת, מתאפיינת בכך שהיא מופיעה בגיל מבוגר יותר, עם תנגודת פריפרית לאינסולין וחסר יחסי של אינסולין ביחס

השימוש באינסולין, הסיכוי של נשים עם סוכרת להרות היה קלוש ובאלו שהרו, שיעורי התמותה האימהיים הגיעו לכ-50 אחוז עם שיעורי תמותה ותחלואה עוברית עצומים. כיום, נשים הסובלות מהמחלה בגיל הפריזון אך מטופלות היטב הן בעלות סיכוי ללדת ילוד בריא המתקרב לסיכוי (אם כי אינו זהה) של נשים בריאות - בהחלט מהפכה של ממש. White היתה הראשונה לזהות את הקשר בין משך הסוכרת, גיל הופעת המחלה, קיומם של סיבוכי סוכרת כגון פגיעה כליתית, פגיעה ברשתית העין, פגיעה נירולוגית ופגיעה בכלי הדם הגדולים והקטנים כגורמים העיקריים העלולים לפגוע ביכולת ללדת ילוד בריא². עוד בשנת 1949 היא דיווחה על תוצאות 439 הריונות של נשים עם סוכרת. 25 אחוז מבין ההריונות הסתיימו בהפלות ספונטניות ו-18 אחוז הסתיימו באובדן העובר (לידת מת או מוות בחדרש הראשון לאחר הלידה). 80 אחוז מהילודים החיים סבלו ממאקרוזומיה (משקל יתר של הולד בלידתו) ומהפרעות מטבוליות שונות. 15 נשים מאוחר יותר דיווחו Pedersen וחבריו על אובדן הריונות בשיעור של 6.9 אחוזים ב-176 הריונות³. אף לא אחת מהנשים שהשתתפו במחקר סבלה מהסמנים המנבאים "הרעים" של הריון סוכרתי, כגון הופעת גופי קטון ברמה מסוכנת (קטואצידוזיס, diabetic ketoacidosis) או רעלת הריון (פרה-אקלמפסיה). מומים מולדים מהווים את הסיבה המובילה למות העובר והולד סביב הלידה (תמותה פרינטאלית), דבר המצביע על חשיבות איוון הסוכרת באופן מיטבי לפני ההריון. מחקרים רבים דיווחו על כך שאיוון סוכר מיטבי (עד לערכים בתחום התקין), כבר לפני ההריון, קשור באופן מובהק ללידת תינוקות בריאים לאמהות סוכרתיות (בשיעור המתקרב לזה של תינוקות לאמהות בריאות⁴⁻⁶).

טיפול פומי בסוכרת בהריון - בעד

הפיזיולוגיה של ההריון מתאפיינת בתנודות לאינסולין המגיעה לשיאה בשליש השלישי של ההריון. תנודת זו נובעת מעליית הורמונים שליתיים כגון לקטוגן שליתיים (HPL), פרוגסטרון, פרולקטין, הורמון הגדילה וקורטיזול. לאחרונה נמצא כי גם לפטין-TNF (Tumor Necrosis Factor-alpha) מעורבים בהופעת תנודות לאינסולין בהריון. התנודות לאינסולין מהווה את הגורם העיקרי הן לסוכרת הריונית והן לסוכרת טרום הריונית מסוג 2. הטיפול בסוכרת טרום הריונית מסוג 2 בעת ההריון היה מבוסס עד כה על שלושה נדבכים: 1. איוון סוכרת קפדני בעזרת אינסולין.

2. דיאטה. 3. פעילות גופנית. לאחרונה הצטבר מידע על אפשרות הטיפול בתכשירים פומיים (במקום אינסולין) בעת ההריון. נשים הסובלות מסוכרת הריונית וסוכרת טרום הריונית מסוג 2 מתאפיינות בהיפראינסולינמיה, והוספת אינסולין חיצוני מחמירה מצב זה ומלווה בעלייה במשקל. מכאן שהאפשרות לטיפול תרופתי פומי, שמגביר את הרגישות לאינסולין ואינו גורם לעלייה במשקל, היא אטרקטיבית ביותר בתנאי שתוכיח את יעילותה ובטיחותה לאם ולעובר. בטיחות תרופה לאם ולעובר במהלך הריון היא תנאי לשימוש בה. גורם חשוב ביותר בכך הוא יכולת של תרופה לחצות את השליה.

ב-1974, החלו קאוצי וג'קסון מדרום אפריקה לטפל בנשים הרות הסובלות מסוכרת הריונית לצורותיה, בגליבנקלאמיד (גליבוריד - סולפונילאוריה מדור שני) ומתפורמין (ביגואניד) בשל העדר תנאים טובים לאחסון אינסולין ובשל מחירו היקר^{7,8}. הטיפול בתכשירים פומיים אלה לוהו בירידה משמעותית בתחלואה ובתמותה פרינטלית. יתרה מזאת, טיפול פומי בטרימסטר הראשון (בנשים סוכרתיות שגילו את קיום הריון לאחר תחילת טיפול זה) לא היה כרוך בעלייה בשיעור המומים המולדים. מאידך, נשים סוכרתיות שלא טופלו וסבלו מהיפרגליקמיה לאורך ההריון ילדו ילודים עם שיעור מומים עובריים גבוה. מחקר זה לא היה מבוקר ולכן במשך שנים רבות נזנח הטיפול הפומי מחשש להשפעה אפשרית על העובר (טרטוגניות והשפעות מטבוליות). עם זאת, לאחרונה, לאור שכיחותה העולה של הסוכרת ההריונית והטרם הריונית בארצות הברית, החל חיפוש לפתרון פשוט יותר מהטיפול המקובל באינסולין בנשים אלו.

בשנת 2000 פרסמו לגר וחב' את הפרסום הראשון והיחיד עד כה, שמשווה את הטיפול הפומי בגליבוריד לאינסולין⁹. במחקר זה, שכלל 404 נשים הסובלות מסוכרת הריונית - 201 טופלו בגליבוריד ו-203 טופלו באינסולין - נמצא כי הטיפול הפומי בגליבוריד יעיל ומהווה אלטרנטיבה טובה ובטוחה לטיפול באינסולין. מאז פורסמו עוד מספר מאמרים על השימוש בגליבנקלאמיד בסוכרת הריונית¹⁰⁻¹². במאמר סקירה שכלל חמישה מחקרים רטרוספקטיביים דיווח מור כי הכישלון הטיפולי באיוון סוכרת הריונית עם גליבנקלאמיד מגיע לכ-20 אחוז ומלווה בנטייה לעלייה בשיעור ההיפוגליקמיה וההיפרגליקמיה ביילוד (ללא משמעות סטטיסטית). לא נמצאה עדות בסקירה זו לשיעור מוגבר של מאקרוזומיה עוברית¹³.

מור ממליץ על מתן גליבנקלאמיד כשעה לפני הארוחה עד שלוש פעמים ביום ועד למינון יומי כולל של 20 מ"ג (לפי הפרוטוקול של לגר וחב'). אלוט וחב' בדקו את המעבר השלייתי של גליבוריד ומצאו שאינו עובר שליה באופן משמעותי¹⁴.

מחקר המיג שפורסם לאחרונה [MiG the Metformin in Gestational Diabetes] (trial) הצביע על בטיחות ויעילות הטיפול במתפורמין מול טיפול באינסולין בנשים עם סוכרת הריונית באופן פרוספקטיבי ראנדומלי¹⁶. תוצאות המחקר הצביעו על כך שאין הבדל בתוצאות המיילדותיות ובסיבוכי ההריון בין נשים אשר טופלו במתפורמין לעומת נשים אשר טופלו באינסולין, אולם כ-46 אחוז מהנשים שטופלו במתפורמין נזקקו גם לטיפול באינסולין על מנת להגיע לאיוון מיטבי של הסוכרת.

השימוש במתפורמין לצורך השגת ביוץ בנשים הסובלות מהתסמונת הפוליצסטית השחלתית (Polycystic ovary syndrome), הסובלות מתנודות מוגברת באינסולין, הביא לכך שהסובלות מסינדרום זה בייצו, הרו והמשיכו את הטיפול בהריון. גלואק וחב' עקבו אחר 90 נשים הרות ומצאו כי הטיפול בטוח ומלווה בהיארעות מופחתת של סוכרת הריונית בנשים אלו ביחס לצפוי¹⁷. בנוסף, במחקר אחר על 214 נשים עם סוכרת מסוג 2 נמצא כי בקבוצת הנשים שטופלה במתפורמין (93 נשים ומתוכן כ-32 נטלו את הטיפול עד הלידה), למרות גורמי סיכון רבים, לא היה הבדל מבחינת תוצאות ההריון¹⁸. מחקר רטרוספקטיבי נוסף לא מצא עדות לעלייה בתמותה הסב-לידתית בשימוש במתפורמין כתכשיר יחיד או בשילוב עם גליבנקלאמיד¹⁹. מתפורמין חוצה את השליה (כ-50 אחוז מהרמה בדם המושגת אצל האם מופיעה בדם העובר) אך מגביר את הרגישות לאינסולין ולכן דרושים מחקרים ארוכי טווח אחרי הילודים (אחת ממטרות מחקר ה-MIG הוא לענות על סוגיה זו²⁰).

טיפול פומי בסוכרת בהריון - נגד

מחקרים שונים מעידים על כך שערך הגלוקוז החשוב ביותר מבחינת איוון הסוכרת בהריון הוא ערך השיא המופיע כשעה לאחר האוכל, ולא הערך הממוצע של מדדי הגלוקוז ביממה^{21,22}. במחקר ה-DIEP (Diabetes In Early Pregnancy Study) נמצא כי 28.5 אחוז מהילודים לאמהות סוכרתיות היו במשקל מעל האחוזון ה-90 (לעומת כעשרה אחוזים באוכלוסייה הבריאה). משקל הלידה נמצא קשור הן לרמת ההמוגלובין A1C והן לרמת הגלוקוז בצום

בטרימסטר הראשון, אך לאחר נטרול גורמים אלה במודל רב משתנים, רמת הגלוקוז כשעה לאחר האוכל נמצאה כמנבאה המשמעותית ביותר של מאקרוזומיה. כמו כן נמצא כי הסיכון הוא רציף ככל שרמת הגלוקוז גבוהה יותר לאחר האוכל. מחקר חשוב אחר הראה כי קיים שיפור מבחינת שיעורי המאקרוזומיה, שיעור ההיפוגליקמיה הניאונטלית וירידה בשיעור הניתוחים הקיסריים כאשר נשים הסובלות מסוכרת הריונית (GDM) טופלו להפחתת רמות הגלוקוז שעה לאחר האוכל, בניגוד לנשים שטופלו רק לפי ערכי הגלוקוז לפני האוכל.²³

יגוב וחבריו בדקו רמות גלוקוז בנשים הרות בריאות בניטור תת-עורי רציף ומצאו כי רמות הגלוקוז בנשים בריאות היו נמוכות באופן משמעותי מהרמות להן אנו שואפים בטיפול המקובל היום בסוכרת. הרמות שנמצאו בצום היו 75 ± 12 מ"ג%, רמות הסוכר בדם היו 184 ± 18 מ"ג% ורמות השיא היו 130 ± 70 מ"ג% דקות לאחר הארוחה והגיעו ל- 110 ± 16 מ"ג%.²⁴ רמת הסף הכלייתית של העובר לגלוקוז היא 110 מ"ג% וכל רמה בדם העובר מעבר לכך גורמת להפרשת גלוקוז בשתן למי השפיר. הפרשה זו יכולה להוביל לריבוי מי שפיר בשל דירוד אוסמוטית. במצב זה, גם עלייה חולפת ברמות הגלוקוז באם גורמת

.....(רשימת מקורות).....

לעליית רמות הגלוקוז במי השפיר למשך שעות. עלייה קבועה של רמות הגלוקוז מעבר לנורמה לאחר האוכל עלולה להוביל לחשיפה ממושכת של העובר לערכי סוכר גבוהים, דרך ספיגת הגלוקוז במעי (ממי השפיר). העלייה ברמות הגלוקוז בעובר גורמת לעלייה תגובתית בהפרשת האינסולין בלבב העובר ובהיותו הורמון אנאבולי למאקרוזומיה.

יש הסכמה כי הדרך לטפל בסוכרת בהריון היא לנסות ולהביא את ערכי הגלוקוז קרוב לערכי הנורמה ואולם הדרך לכך שנויה במחלוקת. דיאטה דלת פחמימות ופעילות גופנית מתונה מהוות את הנדבך הראשון בטיפול ואולם חלק מהנשים הסובלות מסוכרת הריונית ורוב הנשים הסובלות מסוכרת טרום הריונית מסוג 2 יודקו לטיפול נוסף. נשים אלו זקוקות לטיפול תרופתי באינסולין על נגזרותיו השונות או לטיפול פומי. לכאורה, הטיפול כפומי אידיאלי מאחר שאינו דורש מאמץ הסברה אינטנסיבי ומבוך הוראות המאפיינים את הטיפול באינסולין. טיפול זה הביא ליידה משמעותית בשיעור המאקרוזומיה מ-40 אחוז ללא טיפול לכ-20 אחוז (אך עדיין כפול מזה של תינוקות לאמהות לא סוכרתיות - עשרה אחוזים).²⁵ למרות שמתפורמין הוריד את שכיחות ההפלות בנשים שטופלו בו בשל PCOS, והמשיכו את הטיפול בתכשיר

בטרימסטר הראשון, מ-30 אחוז ל-16 אחוז.²⁶ תכשיר זה עובר את השליה והשפעת ארוכת הטווח על העובר אינה ברורה די צורכה. בנוסף, ייתכן שמתפורמין יעיל פחות במניעת ההיפרגליקמיה לאחר הארוחה בחולות הסובלות מסוכרת מסוג 2 (ראו הערה לעיל). לגבי גליבנקלאמיד, הוא אמנם אינו עובר את השליה,²⁷ אך יעילותו בשמירה על ערכי סוכר פוסט-פראנדילים תקינים בסוכרת הריונית טרם הוכחה.

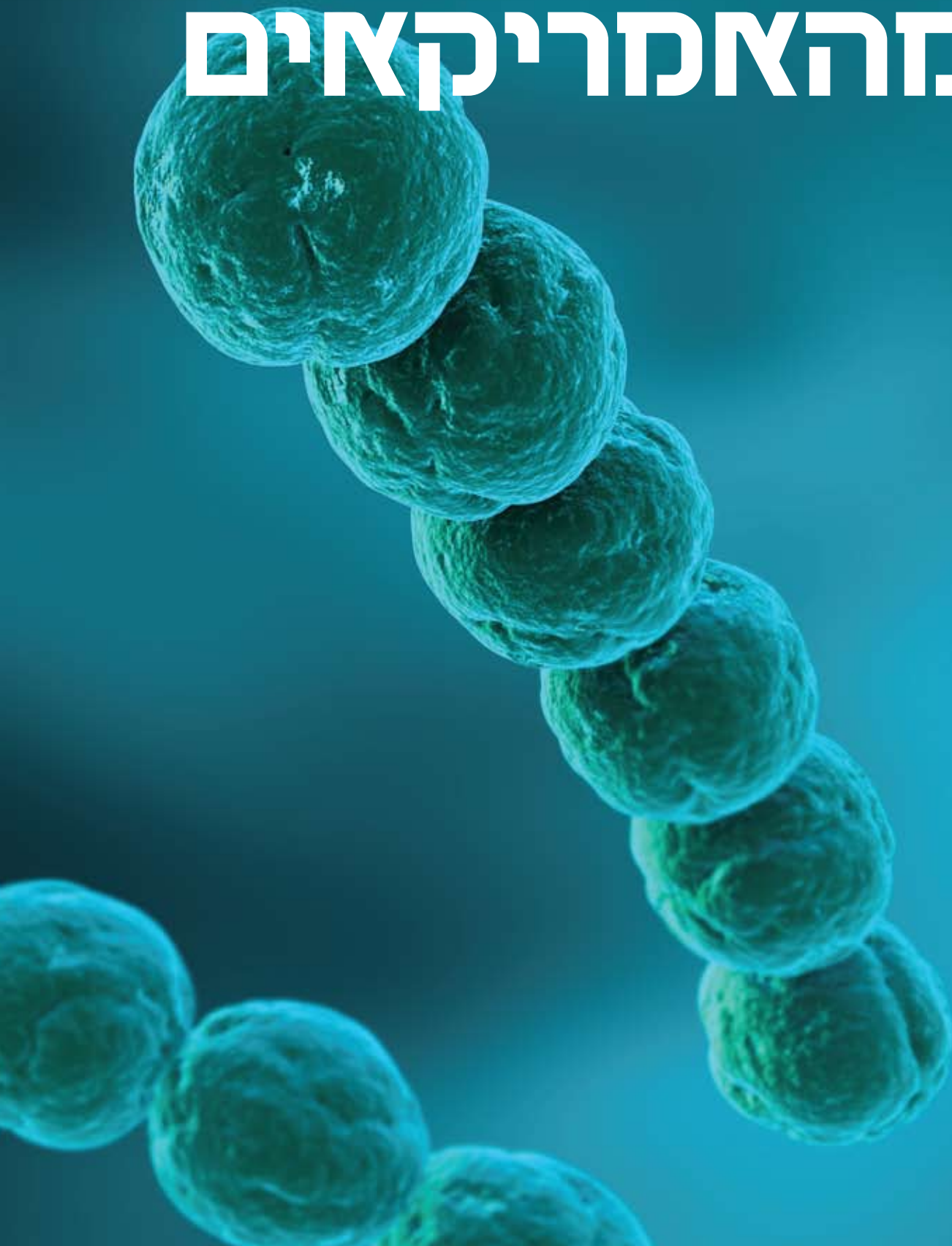
לסיכום, הטיפול בתכשירים פומיים מסוג גליבנקלאמיד ומתפורמין אפשרי ויעיל בנשים הסובלות מסוכרת הריונית ואולי אף בחלק קטן מהנשים הסובלות מסוכרת טרום הריונית קלה ביותר מסוג 2. הדבר מתאים במיוחד לנשים המתקשות בשימוש באינסולין, עם קושי מנטלי או באזורים עניים שבהם מחירו נמוך וההדרכה הצמודה ההכרחית לשימוש באינסולין חסרה. מאידך, בנשים הרות עם סוכרת טרום הריונית משמעותית מסוג 2 וכמובן בסוכרת מסוג 1, הטיפול בתכשירים פומיים דורש הוכחה נוספת, ובינתים הטיפול באינסולין הוא הטיפול המועדף.

ד"ר אורי אלחלל, מומחה למיילדות וגניקולוגיה, מחלקת נשים וילדות הדסה עין כרם, ירושלים

1. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:290-6.
2. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med*. 1949;7:609-16.
3. Pedersen J, Molsted-Pedersen L. Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetes: a new classification. *Acta Endocrinol* 1965; 50: 70-78.
4. Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 1972;11:213-20.
5. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD et al. Preconception care of diabetics: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*. 1991;265:731-36.
6. The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetics on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
7. Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J* 65: 635-637, 1984.
8. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1: 281-287, 1986.
9. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343: 1134-1138, 2000.
10. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 190: 1438-1439, 2004.
11. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR: Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 193: 118-124, 2005.
12. Chmait R, Dinise T, Moore T: Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes. *J Perinatol* 24: 617-622, 2004
13. Moore TR: Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2): S209-S213, 2007.
14. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF, Prihoda T: Comparative placental transport of oral hypoglycaemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 171: 653-660, 1994.
15. Coetzee EJ, Jackson WPU: Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 16: 241-245, 1979.
16. Rowan JA, the MiG Investigators: A trial in progress: gestational diabetes: treatment

- with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2): S214-S219, 2007.
17. Glueck CJ, Bornovoli CJ, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P: Metformin, pre-eclampsia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 21: 829-836, 2004.
18. Hughes RCE, Rowan JA: Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 23: 318-322, 2006.
19. Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS: A 10 year retrospective analysis of pregnancy outcome in pre-gestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 24: 253-258, 2007.
20. Hague WM, Davoren PM, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X, Charles B: Metformin crosses the placenta: a modular for fetal insulin resistance (Letter)? *Br Med J* 4 December 2003.
21. Jovanovic L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH, the National Institute of Child Health and Human Development: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes In Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 164: 103-111, 1991
22. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15: 1251-1257, 1992
23. DeVeciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-1241, 1995
24. Yoge Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O: Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949-953, 2004
25. Coetzee EJ, Jackson WPU: Oral hypoglycemic agents in the treatment of gestational diabetes. In *Controversies in Diabetes and Pregnancy, Endocrinology and Metabolism*. Jovanovic L, Ed. New York, Springer-Verlag, 1988, p. 57-76
26. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H: Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 22: 680-684, 2006
27. Langer O, Yoge Y, Xenakis EM, Rosenn B: Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192: 134-139, 2005

ללמוד מהאמריקאים



למרות הגברת המודעות למניעת זיהום ילודים בסטרפטוקוק מקבוצה B בישראל, באמצעות טיפול אנטיביוטי מונע בלידה, שיעור המחלה ביילודים בישראל אינו יורד ואף מציג נטייה לעלייה. ד"ר עידו שולט ממליץ לאמץ את הגישה האמריקאית ולהכניס סקר כללי לנשאות GBS בקרב כל הנשים ההרות בארץ וטיפול מונע בחדר הלידה בהתאם לתוצאות בדיקת הסקר

ד"ר עידו שולט

סטרפטוקוק מקבוצה B (GBS), *Streptococcus agalactiae*, עלול לגרום לזיהום קשה ביילודים בעת המעבר בתעלת הלידה. מניעת אלח הדם ו/או דלקת קרום המוח ביילודים מהווה אתגר לעוסקים בתחום המיילדות. כיום ידועות שתי גישות מניעה עיקריות נגד זיהום היילוד ב-GBS: בארצות הברית מקובל לבדוק את כל הנשים ההרות לקיום נשאות GBS בנרתיק ובחלחולת בשבוע 35-37 להריון ולטפל בהתאם לתוצאות המטבח. בישראל, מאידך, מקובלת הגישה השנייה, לפיה ניתן לילדות טיפול אנטיביוטי מונע לפי גורמי סיכון (חום בלידה, פקיעת קרומים ממושכת, לידה מוקדמת, זיהום ילוד קודם ב-GBS או זיהום דרכי השתן ב-GBS). עולה השאלה האם המצב בישראל דומה למצב בארצות הברית והאם הגיע הזמן לשינוי המדיניות בישראל? מאמר קצר זה מנסה להציג את הכלים לצורך קבלת החלטות מושכלות להפחתת הזיהומים בילודים בשל GBS¹.

חיידק ה-GBS

GBS הוא חיידק גרם חיובי, אאירובי פקולטטיבי. החיידק בודד לראשונה בשנת 1887 על ידי הוטרנר והמיקרוביולוג הצרפתי Nocard. Nocard (1850-1903) Edmond תיאר לראשונה את חיידק ה-GBS כמחולל מחלה, endozootic mastitis, בעטני פרות חולבות. המיקרוביולוגית האמריקאית Rebecca Craighill Lancefield (1895-1981) סיווגה לראשונה את הסטרפטוקוקים ב-1930, בסיווג סרולוגי המבוסס על הרכב הקרבוהידרטים במעטפת החיידק. סיווג זה מקובל ומשמש

את הקהילה המיקרוביולוגית עד היום. פחות ידוע כי למרות שמו, נקד (Coccus), החיידק משתייך ל-Class המתגים (Bacilli), ול-Order ה-Lactobacillales. מקור שמם של הסטרפטוקוקים מיוונית: קוקוס פירושו "גרגיר", וסטרפטוס פירושו "מעוקל". קוטרם של הסטרפטוקוקים 0.5-1.0 מיקרון והסיבה להופעתם בשרשראות היא שהם מבצעים חלוקה במישור אחד בלבד. חיידק ה-GBS עלול להימצא באופן חולף או קבוע במערכת העיכול התחתונה באדם, ומשם להתפשט אל הנרתיק או אל דרכי השתן. כך, GBS עלול לגרום באישה ההרה להדבקה אנכית של היילוד בעת הלידה. לפי הערכות ומחקרים שונים, כ-20-25 אחוז מהנשים ההרות בארצות הברית נושאות GBS בחלחולת ו/או במערכת המין או השתן². בישראל, כנראה המספרים נמוכים במעט. במחקר שבוצע לאחרונה בבית החולים לגליל המערבי, נהריה, דווח שיעור נשאות של כ-16 אחוז. המנגנון באמצעותו עובר החיידק מתעלת הלידה ליילוד וגורם לאלח דם אינו ברור עדיין. לא ידוע מדוע רק חלק קטן מהיילודים לאמהות נשאות GBS, שלא קיבלו טיפול אנטיביוטי מונע בעת הלידה, לוקים באלח דם או במינגיטיס. ייתכן כי חסר חיסוני ביילוד או פתוגניות גבוהה של הזן הסרולוגי של החיידק המזהם קשורים בגרימת אלח הדם בילוד². רמות IgG באם מעל 2-1 מ"ק"ג למ"ל מספקות הגנה לעובר כנגד תחלואה ב-GBS. הבעיה היא כי רמות כאלו נמצאות רק ב-20 אחוז מהיילדות הנשאיות. לפיכך, לרוב היילודים אין חיסון סביל כנגד GBS. בנוסף,

מעבר הנוגדנים דרך השליה מופחת ככל שגיל ההריון צעיר יותר, לדוגמה: בשבוע 33 חוצים את מחסום השליה רק 50 אחוז מהנוגדנים ובשבוע 28 חוצים את מחסום השליה רק 33 אחוז מהנוגדנים. בארצות הברית, GBS הוא גורם עיקרי לזיהום סב-לידתי, שם הוגדרה מטרה להגיע לשיעור תחלואת ילודים ב-GBS של 0.5 ל-1,000 לידות חי. בכל שנה מדווחים בארצות הברית כ-10,000 מקרים של אלח דם סב-לידתי ב-GBS². שיעור התמותה ביילודים השורדים מגיע לכחמישה אחוזים עד 16 אחוז. ביילודים השורדים, שיעור התחלואה המאוחרת גבוה וכולל חסרים תנועתיים, תחושתיים, חירשות, עוויתות, עיכוב התפתחותי ולעתים פיגור שכלי.

תחלואת ילודים ב-GBS

תחלואה מוקדמת - כ-80 אחוז מהמקרים, גיל אפס עד שישה ימים, כאשר רובם הגדול של המקרים מאובחן כבר במהלך היום הראשון לאחר הלידה בשל אלימות הגבוהה של החיידק. כל הסרוטיפים המוכרים של GBS יכולים לגרום למחלה המוקדמת ובעיקר הסרוטיפים^{3,4,5}. **תחלואה מאוחרת** - כ-20 אחוז מהמקרים, גיל שבועה ימים עד 89 ימים. הגורם בכ-90 אחוז מהמקרים הוא סרוטיפ³. **מחלה מאוחרת-מאוחרת** - נדירה, הדבקה לאחר יותר מ-90 יום מהלידה, בעיקר ביילודים מדוכאי חיסון, ולא הדבקה אנכית בעת המעבר בתעלת הלידה. הטיפול האנטיביוטי הניתן לילודת בחדר

טבלה 1. כמה עבודות מישראל שפורסמו לגבי שיעור הנשאות ושיעור תחלואת ילודים ב-GBS

מחבר ושנה	איזור	מספר הנשים	אחוז נשאות	תחלואת ילודים*
ניצן וחבי' 1980	השרון	לא ידוע	11.8**	0.6-0.5
וינטראוב וחבי' 1983	ירושלים	300	2.6	
אידלמן וחבי' 1983	חיפה	85	3.5	0.08
אידלמן וחבי' 1990	ירושלים	283	5.3	0.2
חגי וחבי' 1993	ירושלים	562	5.4-1.6	0.2
שימל וחבי' 1994	רחובות	660	7.5**	לא ידוע
חנה וחבי' 1996	ירושלים	556	11.0-10.3	0.95
יעקובי וחבי' 1996	לא ידוע	319	6.8	לא ידוע
ברוש וחבי' 1998	חיפה	לא ידוע	4.0	0.56-0.27
אינברג וחבי' 2002	שיבא, תה"ש	764	19**	לא ידוע
מרחיים וחבי' 2003	ירושלים	629	13.7	0.8
גרמן וחבי' 2006	באר שבע	681	12.3	0.1
	נהריה	700	16.4**	0.15

* שיעור תחלואת היילודים ל-1,000 לידות חי.
** הקבוצה כללה נשים הרות בסיכון גבוה.

קודמת ילוד אשר חלה ב-GBS ואצל יולדות שלקו בזיהום דרכי השתן ב-GBS בכל ריכוז בהריון הנוכחי, למרות שהן ממילא יקבלו טיפול מונע בעת הלידה והמשטחים שייקחו לא ישנו החלטות או את אופן הטיפול.

מאחר שמטרת הגילוי והטיפול בנשאות היא למנוע מחלה מוקדמת בשל GBS ביילוד ושיעור זה נמוך בישראל, לא הונהג סקר כללי בשב' 35-37 להריון לנשאות GBS. שיעור תחלואת ילודים כתוצאה מ-GBS בגליל המערבי, עומד על כ-0.35 ל-1,000 לידות חי במהלך ה-12 השנים האחרונות.

בינואר 2007 פרסם האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה נייר עמדה בנושא "הטיפול בלידה מוקדמת". לפי נייר עמדה זה, כאשר מאובחנת לידה מוקדמת מאימת, יש לקחת תרבות ל-GBS¹⁴.

הנתונים שהצטברו מכל הארץ הביאו לדיון חוזר בגישה למניעת GBS ביילוד בישראל ונשמעה דרישה שעקב שיעור נשאות גבוה בארץ, המתקרב לזה הנמצא בארצות הברית, יש להנהיג, כמו בארצות הברית, סקר לנשאות GBS בכל הנשים ההרות. ואמנם, ב-1.1.08 פורסמה הנחיית המחלקה לאפידמיולוגיה במשרד הבריאות, להוספת זיהום סב-לידתי ב-GBS לרשימת המחלות המחייבות הודעה אינדיבידואלית¹⁵. בינואר 2008 הודיע מכתב ראש מינהל הרפואה במשרד הבריאות¹⁶ כי "יש מקום להנהיג סקר של כל הנשים ההרות לזיהום ב-GBS בשבוע 35-37 להריון, בבתי חולים שבהם שכיחות תחלואת היילודים היא מעל 0.5/1,000 לידות חי או ששכיחות אמהות נשאות היא מעל עשרה אחוזים"¹⁶.

בנוסף, בדיון שולחן עגול שנערך לאחרונה בקרב מובילי דעה בישראל בנושא זה [17], היתה הסכמה כי יש מקום לבדוק את שיעור הנשאות ואת זני ה-GBS בכל מדינת ישראל, ובמקביל לבדוק את שיעור אלח הדם הסב-לידתי ב-GBS בכל מדינת ישראל, על מנת לקבל תמונה כוללת של היקף הבעיה.

היות שכפי שפורט, עדיין אין בישראל בסיס נתונים מקיף לגבי שיעור הנשאות בקרב היולדות והתחלואה ביילודים, ב-6.2.08 החליט ראש מינהל הרפואה במשרד הבריאות להשיב בשלב זה את המצב לקדמותו¹⁸ ולבצע סקר שיעור הזיהום ב-GBS ביילודים ובנשים הרות על ידי משרד הבריאות, בהובלת האגף לבריאות הציבור והמכון לחקר מחלות מידבקות ועל פיו לקבוע את המדיניות¹⁸. על מנת לקבוע מדיניות בנושא ביצוע שגרתי של משטחים ל-GBS, שיעור התחלואה הסב-לידתית בשל GBS חשוב לא פחות ואף יותר משיעור הנשאות.

בישראל, לרועמה, בעבודה פרוספקטיבית שנערכה בבאר שבע בשנת 2000, מרחיים וחבי' מצאו שיעור נשאות של 12.3 אחוז ושיעור תחלואה של 0.095/1,000 לידות חי. באופן מעניין, בנשים שעלו מברית המועצות לשעבר, הודגמה שכיחות גבוהה יותר של הזנים הסרולוגיים האלימים³. בכל העבודות שפורסמו עד עתה בארץ^{1,12-13}, למעט אחת משערי צדק, ירושלים, מהשנים 1989-1991⁴, דווח על שיעורי תחלואת אלח דם בילודים נמוכים בהשוואה לשיעור המדווח בארצות הברית²: 0.08/1,000-0.37/1,000 לידות חי בהשוואה לעד 0.5/1,000, בהתאמה.

הגילוי, בדיקות סקר והטיפול בנשאות

בישראל, ב-7.6.05, פורסמו הנחיות מינהל רפואה במשרד הבריאות לבדיקת GBS בנשים הרות¹³. בהתאם להמלצת המועצה הלאומית לרפואת נשים, נאונטולוגיה וגנטיקה ובאישור מנכ"ל משרד הבריאות:

אין מקום לבצע סקר לנוכחות חיידק GBS בשבוע 35-37 באופן שגרתי (סקר) לנשים הרות.

בדיקת נשאות חיידק GBS תבוצע בנשים הרות הנמצאות באחת מקבוצות הסיכון הבאות: אישה שילדה בלידה קודמת ילוד אשר חלה ב-GBS. פקיעת קרומים לפני שבוע 37. צירים לפני שבוע 37 הגורמים שינויים ברורים בצוואר הרחם. פקיעת קרומים מעל 18 שעות. זיהום דרכי השתן ב-GBS בכל ריכוז בהריון הנוכחי. חום מעל 38 מ"צ במהלך הלידה.

בחוזר גם פורט אופן לקיחת התרבויות, מהשליש החיצוני של הנרתיק ואחר כך מאזור החלחולת¹³. על פי הנחיות מינהל הרפואה יש לבצע משטחים גם בנשים שילדו בלידה

הלידה מונע את המחלה המוקדמת בלבד ואינו מונע את המחלה המאוחרת. בנוסף לטיפול האנטיביוטי המונע הניתן במהלך הלידה, קיימת חשיבות רבה בחדרי הלידה ובפגיות לכל דרכי מניעת הזיהום הנוספות המוכרות, כגון הדרכה והקפדה על היגיינה באופן כללי ועל נטילת ידיים במעבר בין ילוד לילוד בפרט.

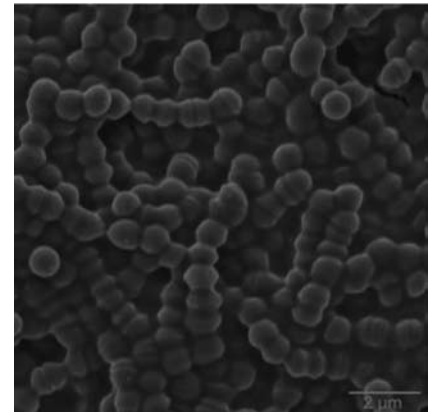
שיעור הנשאות והתחלואה

במידה שביולדת מתקיים שילוב גורמי סיכון וגם צמיחה של GBS במשטח, אזי שיעור התחלואה יהיה 41 לאלף לידות חי. אם היו גורמי סיכון אך לא היתה צמיחת GBS במשטח, שיעור תחלואת היילודים יהיה 5.2 לאלף לידות חי. במידה שלא היו גורמי סיכון אך היתה צמיחת GBS במשטח, שיעור תחלואת היילודים יהיה 0.9 לאלף לידות חי. ראוי לזכור כי גם כאשר גורמי הסיכון שליליים ואין צמיחה במשטח, הסיכון לזיהום ילוד ב-GBS אינו אפס והוא עומד על כ-0.3 לאלף לידות חי.

בארצות הברית, ב-2002, שינה המרכז לבקרת מחלות את המדיניות והנהיג סקר שגרתי לגילוי GBS בהריון בשבועות 35-37, במקום הגישה הקודמת של בדיקה וטיפול רק לפי גורמי הסיכון². השינוי בוצע מאחר שנצפה יתרון כלכלי לבדיקות הסקר.

חשוב לציין כי בשתי השיטות הודגמה הפחתה מרשימה בתמותה מהמחלה הסב-לידתית מכ-50-60 אחוז לכארבעה אחוזים. בארצות הברית נקבע יעד לשנת 2010 של שיעור תחלואה סב-לידתית ב-GBS של 0.5/1,000 לידות חי. יעד זה גבוה משיעור התחלואה הנוכחי בארץ ולכאורה מאפשר לוותר על הנהגת ביצוע בדיקות סקר בכלל אוכלוסיית היולדות בישראל.

Streptococcus agalactiae



בישראל, קבלת ההחלטה על שינוי המדיניות הקיימת מסובכת עוד יותר, היות שכיום חלק מהרופאים נוטל משטחים ל-GBS שלא לפי גורמי הסיכון אלא בעיקר לפי בקשת ילדות, כבדיקות אקראיות, וכך קשה יותר לקבל עדות ברורה לשיעורי התחלואה כאשר הטיפול הוא לפי גורמי סיכון בלבד.¹⁷

מה צופן העתיד

מה צופן בחובו העתיד?¹⁹ הפתרון המושלם למניעת תחלואה ביילוד הוא, כמובן, חיסון. חיסון, שלא כמו הטיפול האנטיביוטי, ימנע גם את המחלה המאוחרת ולא רק את המוקדמת. פיתוח חיסון עם יעילות לכלל הזנים הסרולוגיים של GBS עדיין לא הושלם ולא ברור האם חיסונים שיפותחו בעתיד יוראו

יעילות בארצות מסוימות יהיו יעילים גם בארצות אחרות שבהן שכיחים זנים סרולוגיים שונים של GBS.²⁰ מחקרים פרוספקטיביים, רנדומליים, כפולי סמיות, בהשוואה לפלצבו, לגבי בטיחות ואימונוגניות חיסון על בסיס GBS סוג 3 (CPS-TT) בנשים הרות, בשבועות 32-30, הראו סבילות טובה לחיסון ורמות IgG שהקנו חיסון ביילוד עד גיל חודשיים.²¹

בעבודה נוספת שפורסמה ב-Science ב-2005, בוצעה אנליזה של רצפי גנום ה-GBS, בוצע שיבוט ונבחנו 312 חלבונים מעטפת כחיסונים אפשריים. ארבעה חלבונים סיפקו הגנה במודל עכבר ושילובם הקנה הגנה רחבה ויציבה נוגדנים אופסונופוציטים כנגד GBS.²²

דרך נוספת לשיפור ההתמודדות כנגד זיהומי ילודים ב-GBS היא קבלת מידע אמין ומדויק בזמן אמת, בעת הלידה, לגבי נשאות היולדת. לשם כך פותחו ערכות לזיהוי מהיר של GBS ליד מיטת היולדת, באמצעות PCR, בתוך פחות משעה. כבר ב-1993 ניסו פרופ חגי וחב' בארץ שתי ערכות לזיהוי מהיר של GBS מנרתיק היולדת אך דיווחו על רגישות נמוכה של הבדיקות.²³ מאז הוכנסו שיפורים ודווח על עלייה ברגישות הבדיקות ה"נ". בשנת 2000, דיווח Bergeron ב-NEJM על שתי ערכות PCR לזיהוי מהיר של GBS בעת הלידה מדגימות נרתיקות ורקטיות, לפני ואחרי פקיעת הקרומים. בהשוואה לתרבויות, דווחה לערכת הגילוי המהיר רגישות של 97 אחוז, סגוליות של 100 אחוז, ערך מנבא שלילי

של 98.8 אחוז וערך מנבא חיובי של 100 אחוז. זמן הבדיקה עד קבלת התוצאה עמד על 30 עד 45 דקות.²⁴ ערכות אלו טרם נכנסו לשימוש נרחב.

במחקר עלות-תועלת עדכני גדול, שחושב על פי העלויות בבריטניה, נמצא יחס עלות תועלת חיובי לטיפול מונע בעת הלידה, בכל הלידות המוקדמות כמו גם בלידות שבהן אותרו גורמי הסיכון שנמנו לעיל.²⁵ יש צורך לבצע חישוב עלות יעילות בישראל ולברוק מהו המחיר עבור שנת חיים איכותית (cost per QALY) תוך התחשבות בכל המשתנים, כדי לקבוע האם הגיעה העת לשנות את המדיניות מסקר GBS רק בקבוצות בעלות סיכון גבוה לסקר כללי בכל הנשים ההרות בישראל.

לסיכום, למרות העלייה בשיעור נשאות החיידק בישראל, עדיין שיעור המחלה ביילודים אינו גבוה. עם זאת, מאחר שנמצא שלמרות הגברת המודעות למניעת GBS ביילודים באמצעות טיפול אנטיביוטי מונע בלידה, לפי גורמי סיכון, שיעור המחלה ביילודים אינו יורד ואף מציג נטייה לעלייה, ולכן יש מקום לשקול הכנסת סקר כללי לנשאות GBS בקרב כל הנשים ההרות בישראל בשבועות 35-37 להריון ולתת את הטיפול המונע בחדר הלידה בהתאם לתוצאות בדיקת הסקר.

**ד"ר עידו שולט, האגף לכריאות האשה,
בית החולים לגליל מערבי, נהריה, הפקולטה
לרפואה ע"ש רפפורט, חיפה**

- German L, Solt I, Bornstein J, & al. Is there an increase in the incidence of GBS carrier rates among pregnant women in northern Israel? Harefuah, 2006; 145(12): 866-9.
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K & Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep, 2002; 51(RR-11): 1-22.
- Marchaim D, Hallak M, Gortzak-Uzan L, & al. Cell wall proteins of group B Streptococcus and low incidence of neonatal disease in southern Israel. J Reprod Med, 2003; 48(9): 697-702.
- Schimmel MS, Eidelman AI, Rudensky B, & al. Epidemiology of group B streptococcal colonization and infection in Jerusalem, 1989-91. Isr J Med Sci, 1994; 30(5-6): 349-51.
- Marchaim D, Hallak M, Gortzak-Uzan L & al. Risk factors for carriage of group B streptococcus in southern Israel. Isr Med Assoc J, 2003; 5(9): 646-8.
- Jakobi P, Goldstick O, Sujov P & Itskovitz-Eldor J. Intrapartum prophylaxis for perinatal group B streptococcal disease: do the CDC guidelines apply in Israel? The Rambam experience. Israel J Obstet Gynecol, 2000; 11: 47-50.
- Weintraub Z, Regev R, Iancu TC & Ferne M. Perinatal group B streptococcal infections in Israel. Isr J Med Sci, 1983; 19(10): 900-2.
- Eisenberg VH, Raveh D, Meislich Y & al. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal infection: is universal screening by culture universally applicable? Isr Med Assoc J, 2006; 8(10): 698-702.
- Marchaim D, Efrati S, Melamed R & al. Clonal variability of group B Streptococcus among different groups of carriers in southern Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006; 25(7): 443-8.
- Bisharat N, Jones N, Marchaim D & al. Population structure of group B streptococcus from a low-incidence region for invasive neonatal disease. Microbiology, 2005; 151(Pt 6): 1875-81.
- Eidelman AI, Rudensky B, Turgeman D & al. Epidemiology of group B streptococci colonization and disease in mothers and infants: update of ongoing 10-year Jerusalem study. Isr J Med Sci, 1990; 26(2): 71-3.
- Eidelman AI, Rudensky B, Ferne M & al. Epidemiology of group B streptococci in an Israeli hospital. Isr J Med Sci, 1983; 19(10): 903-5.

- מדינת ישראל, משרד הבריאות, מינהל רפואה, חוזר מס' 7/6/2005, 4/1/14, 22/2005.
- האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה, נייר עמדה מס' 31, הטיפול בלידה מוקדמת. ינואר 2007.
- מדינת ישראל, משרד הבריאות, שרותי בריאות הציבור, המחלקה לאפידמיולוגיה, המחלקה למחלות זיהומיות, חוזר מס' 29/2007, א-2885, 27/12/2006.
- מדינת ישראל, משרד הבריאות, ראש מינהל הרפואה, אסמכתא: 8-122/117467 (מ), 1/1/2008.
- Feigin M, Dolfin T, Jakobi P & Samuelov A. GBS in Israel, Round table - Is there a place for screening? Israeli Ob/Gyne Journal, 2007; 60: 32-9.
- מדינת ישראל, משרד הבריאות, ראש מינהל הרפואה, אסמכתא: 8-122/119561 (מ), 6/2/2008.
- Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, & al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. Nat Rev Microbiol, 2006; 4(12): 932-42.
- Larsen JW & Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198(4): 440-8; discussion 448-50.
- Baker CJ, Rench MA & McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. Vaccine. 2003; 21(24): 3468-72.
- Maione A. Identification of a universal Group B streptococcus vaccine by multiple genome screen. Science. 2005; 309(5731): 148-50.
- Hagay Z et al. Evaluation of two rapid tests for detection of maternal endocervical group B streptococcus: enzyme-linked immunosorbent assay and gram stain. Obstet Gynecol. 1993; 82(1): 84-7.
- Bergeron et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. NEJM. 2000; 343: 175-179.
- Colbourn T, Asseburg C, Bojke L & al. Prenatal screening and treatment strategies to prevent group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost-effectiveness and expected value of information analyses. Health Technol Assess. 2007; 11(29): 1-226.

מה מצב העובר?

כדי לדון בהערכת מצב העובר בלידה, כאשר הכלי המקובל ביותר כיום הוא הניטור האלקטרוני הרציף של דופק הלב, יש קודם כל להיזכר בכללים הבסיסיים להבנת ניטור הדופק העוברי שלא בלידה. פרופ' סמואלוב סוקר את המשתנים להערכת מצב העובר טרום הלידה ומסכם את הגדרות תבניות הניטור העוברי

כרופ' ארנון סמואלוב

במחצית השנייה של המאה ה-20 חלו שינויים רבים בתחום הרפואה הפרינטלית (perinatology) ששיפרו את תוצאות ההריון מבחינת האם והילוד. השיפור התבטא בירידה משמעותית של התמותה הפרינטלית מ-28.6 אחוז ל-7.4 אחוזים בין השנים 1960 ל-1996, בארצות הברית. גם תמותת האמהות באותה תקופה ירדה מ-37.1 ל-7.6 ל-100,000 לידות. בישראל מתרחשות יותר מ-140 אלף לידות בשנה, כאשר התמותה הפרינטלית היא 4-5/1,000 ותמותת האמהות נעה סביב 6 ל-100,000 לידות בשנת 2005. יש לציין שלאחר השינוי הדרמטי הזה התייצבו הנתונים ברוב המדינות המפותחות בעשורים האחרונים, אך במקביל חלה עלייה ניכרת בניתוחים הקיסריים. עלייה בשיעור הלידות הניתוחיות חלה אחרי תחילת השיפור בתוצאות הפרינטליות וממשיכה גם לאחר התייצבותן. לניטור העוברי במהלך יש חלק נכבד במגמות המתוארות, למרות שתחילת השימוש השגרתי בו איחרה גם לאחר השיפור הפרינטלי. הניטור העוברי הפך לחלק בלתי נפרד מההליך הרפואי, הכולל את כל המשמעויות הרפואיות והמשפטיות. יש לציין כי למרות השימוש הנרחב בניטור עוברי בהריון בסיכון ושלל בסיכון, לא חלה ירידה משמעותית במקרי שיתוק המוחין ושיעור מחלה זו התייצב והוא דומה במדינות מפותחות שבהן הניטור העוברי בשימוש רחב לזה הקיים במדינות מתפתחות.

כדי לדון בהערכת מצב העובר בלידה, כאשר הכלי המקובל ביותר כיום הוא הניטור האלקטרוני הרציף של דופק הלב, יש קודם כל להיזכר בכללים הבסיסיים להבנת ניטור הדופק העוברי שלא בלידה.

רישום אלקטרוני רציף של קצב לב העובר

הבסיס הפיזיולוגי לתרשימים של קצב לב העובר מקורו בתצפיות במהלך הלידה, שלאחר מכן עברו בדיקה במודלים מעבדתיים עם בעלי חיים (כמו למשל מחקרים הקושרים בין האטות מסוג מאוחר לבין חמצת עוברית, איבוד ההשתנות ואספיקסיה ועוד) ויישומם בתרשימים במהלך ההריון.

על מנת להשיג תרשים תקין, חייב העובר להיות בעל יכולת מלאה של התכווצות שריר הלב, מערכת ההולכה, ותקשורת תקינה של הפיקוח הסימפטי, הפארא-סימפטי והניור-הורמונלי, כולל הקולטנים התואמים^{1,2}.

הערכת העובר מבחינת ניטור טרום לידה (Antepartum)

רישום רציף של קצב לב העובר ללא נוכחות צירים ומבוסס על אות (signal) דופלר מתמשך חיצוני ומבוסס על אות (continuous wave Doppler) שנקלט מקצב לב העובר לרישום הדופק, וטוקודינמוטר מגלה שינוי לחץ על פני דופן הבטן ומייצג פעילות רחמית. כל גורם המעוות את פני דופן בטן, כגון השמנת יתר, יכול להקשות במידה משמעותית על קבלת רישום מהימן. הרישום מחייב לפחות 20 דקות, ללא נוכחות של פעילות רחמית ובשכיבה עם הטיה לצד שמאל.

פירוש התרשים NST מתייחס לארבעה משתנים (תרשים 1):

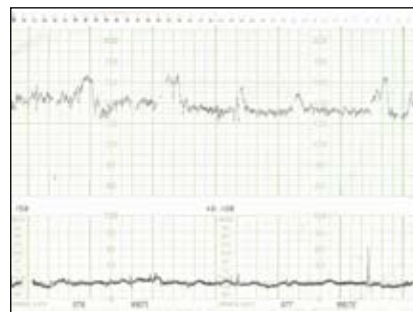
קצב לב בסיס

השתנות העובר

האצות דופק העובר

שינויים מסוג האטות דופק העובר

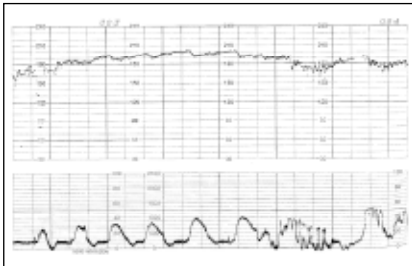
תרשים 1. NST ותקין



1. קצב לב בסיס: קצב לב תקין בעובר הוא בין 120 ל-160 פעימות בדקה ומייצג את המאזן שבין השפעת מערכת העצבים הסימפתטית לזו של המערכת הפארא-סימפתטית של העובר על תאי קצב הלב העוברי, בתוספת תגובות רפלקס על הכימורצפטורים והברורצפטורים בעורקים. ככל שגיל העובר מתקדם - המערכת הפארא-סימפתטית מבשילה, ולכן דופק הבסיס הולך ויורד. דופק הבסיס יורד בממוצע בפעימה לדקה כל שבוע. תהליך זה נמשך גם לאחר הלידה. קצב לב בסיס העובר מושפע גם ממצבים שונים של האם.

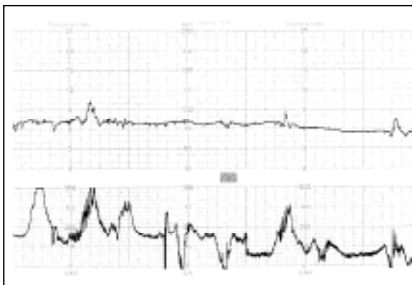
טאכיקרדיה עוברית (Fetal tachycardia) (תרשים 2) מוגדרת כדופק בסיס מעל 160 פעימות בדקה. הגורמים לכך יכולים להיות: חום של האם, פעילות-יתר של בלוטת התריס של האם, תרופות (כמו אטרופין, בטא-אגוניסטים) וכן הפוקסיה עוברית, טאכיאיריתמיה עוברית, אנמיה עוברית, כריואמניוניטיס.

תרשים 2. קצב לב טאכיקרדי של עובר



ברדיקרדיה עוברית (Fetal bradycardia) (תרשים 3) מוגדרת כדופק בסיס מתחת ל-120 פעימות בדקה, או שינוי קצב בסיס למשך שלוש דקות לפחות מתחת ל-60 פעימות בדקה. הגורמים לכך יכולים להיות: תרופות, היפותרמיה, ברדיאריתמיה עוברית, אספיקסיה (בשילוב תבניות דופק שונות) ולפעמים ללא סיבה ידועה (Idiopathic).

תרשים 3. קצב לב ברדיקרדי של עובר



2. השתנות הדופק (Variability): קצב הלב העוברי משתנה בכל רגע בשל ההשפעה של המערכת הסימפתטית והפארא-סימפתטית. השתנות זו מוגדרת כהשתנות הבסיס (Baseline Variability). השתנות הבסיס היא בעלת שני מרכיבים: א. Short term variability - השתנות קצב הלב בין פעימה לפעימה (מגל R אחד לשני); ב. Long term variability - התנודות (oscillations) בקצב לב העובר במשך דקה, הנותנות ברישום את הצורה הגלית של הדופק הבסיסי. באופן נורמלי יש שלוש עד חמש תנודות בדקה. כל מרכיבי ההשתנות נרשמים כיום בניטור החיצוני. ירידה בהשתנות יכולה להתלוות למספר מצבים בעובר, כגון היפוקסיה וחמצת, מומים מולדים, טאכיאיריתמיה עוברית, זיהום תוך רחמי או תגובתיות לתרופות (כמו פטידין). יש מצבים שבהם ירידה בהשתנות היא ממצא תקין, כמו למשל פגות ומחזורי השינה של העובר. לכן, הפירוש של ממצא זה תלוי במסגרת תבנית הניטור העוברי שבה הוא מופיע.

דרגות ההשתנות הבסיסית של דופק העובר וקצב לב סינוסואידאלי הוגדרו לפי הקריטריונים הבאים (תרשים 4):

חוסר השתנות בסיסית

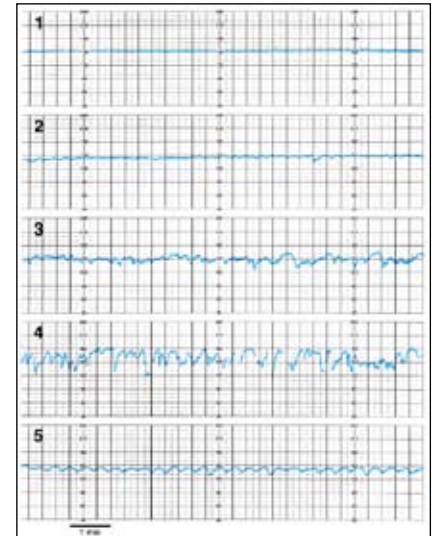
השתנות בסיסית מינימלית ≥ 5 פעימות/דקה

השתנות בסיסית נורמלית 25-6 פעימות/דקה

השתנות בסיסית גבוהה ≤ 25 פעימות/דקה

קצב סינוסואידאלי.

תרשים 4. תבניות השתנות דופק לב



3. **האצות בדופק העובר (Accelerations):** האצה בדופק מוגדרת כעלייה של 15 פעימות לפחות מעל קצב הבסיס הנמשכות מעל 15 שניות. בעובר בשל מקובל לצפות בניטור NST לשתי האצות במשך 20 דקות, במקביל לתנועות העובר, והן עדות למצב תקין של העובר.

4. **האטות בדופק העובר (Deceleration):** האטות הקשורות לצירים אינן מסווגות כתבנית ה-NST. הופעת האטות ספונטניות חוזרות ללא צירים מחייבות המשך ביורד בהתאם לתבנית המסגרת. האטה אחת בודדת (Single sporadic deceleration) בעובר במעורב בהריון בסיכון נמוך אינה בחזקת ניבוי לבעייתיות עוברית.

NST מוגדר כתקין לפי נוכחות כל הקריטריונים הבאים: דופק בסיס של 120-160 פעימות לדקה, הופעת שתי האצות לפחות במהלך 20 דקות ניטור מלוות בתחושת תנועות העובר, השתנות בסיסית תקינה, ללא האטות. NST בלתי תקין מוגדר כאשר באחד או יותר מהקריטריונים התוצאה אינה תקינה, או שהקריטריון אינו מתקיים, או שיש מופע של האטות חוזרות או אריתמיה עוברית.

היתרון של ביצוע NST הוא בזמינות המכשור וביצוע הבדיקה. אין הוראות-נגד לגבי ביצוע הבדיקה, והיא מתאימה למעקב אחרי הריון בסיכון. הבעיה היא בטווח הרחב לערכי הרגישות

והסגוליות של הבדיקה, ומגוון התוצאות שמולן הדבר נבדק (למשל תמותה פרינטלית, מצוקת עובר בלידה, אפגר או הפרעה בבריקת גזים בדם העוברי בלידה). מייחסים לה סגוליות גבוהה (סביב 90 אחוז) אבל רגישות של 45-55 אחוז. לכן, זהו מבחן שנועד יותר לשלול מאשר לאשר מצוקה עוברית תוך רחמית^{3,2}.

הערכת העובר בעת הלידה (Intrapartum)

פעמים רבות משתמשים במושג "מצוקת עובר" (Fetal Distress) כסיבה לניתוח קיסרי דחוף או לצורך בלידה מכשירנית. כאשר מרביתם על מצוקת עובר, אין מתכוונים למצב קליני אחד אלא למגוון רחב של מצבים העלולים לגרום נזק לעובר. חומרת המצוקה העוברית נקבעת על פי סוג החומר החסר (חמצן, חומצות אמינו, ויטמינים וכו'), מידת החסר (חסר מלא או חלקי), משך זמן החסר (שעות, ימים, שבועות), המהירות שבה נוצר החסר ויכולת הגוף להפעיל מנגנוני פיצוי. מצוקת עובר אינה בהכרח קשורה לאספיקסיה (birth asphyxia) - חוסר או ליקוי בחילוף הגזים הרספירטוריים. השימוש המדויק במונחים אלה חשוב לצורך הגדרת מצבי עובר ויילוד, ללימוד היעילות של שיטות הניטור למיניהן וכן מבחינה משפטית. לאחרונה, ה-ACOG הביא לידי הגדרת המצבים הנ"ל. השימוש במונח "מצוקת עובר" אינו מדויק ואינו ספציפי, ובעל יכולת ניבוי חיובית נמוכה (הנמדדת לפי אפגר 1/או בדיקת דם בעורק הטבור) אפילו אצל עוברים בסיכון. ההמלצות, כפי שנראה בהמשך, הן לכיוון הגדרת תרשים שאינו מספק ולתיאור מדויק של תרשים לב העובר. הקריטריונים לקביעת אירועים תוך תהליך הלידה, אשר יכולים להיות מוגדרים כהיפוקסיה וקשורים להופעת שיתוק מוחין בהמשך, הוגדרו כלהלן⁴:

- קריטריונים בודדים הכרחיים (הכרחי קיום כל הארבעה):
 - עדות לחמצת מטבולית בדם טבורי בלידה $(pH < 7 \text{ and base deficit} \geq 12 \text{ mmol/l})$.
 - התחלה מוקדמת של תסמיני אנצפלופתיה נאונטלית ביונית או קשה ביילוד שגולד אחרי שבוע 34 של ההריון.
 - הופעת שיתוק מוחין מסוג spastic quadriplegic or dyskinetic.
 - נשללו סיבות (אטיולוגיה) אחרות כגון טראומה, הפרעות קרישה, זיהומים או תסמונות גנטיות.
- קריטריונים משולבים שמרמזים על נזק סביב ובמהלך הלידה (0-48 שעות) אבל לא ספציפיים לנזק היפוקסי לעובר:
- אירוע היפוקסי "מסמן" - מיד, לפני או במהלך לידה (sentinel signal).
- ברדיקרדיה עוברית פתאומית וממושכת או העדר

השתנות קצב לב העובר בנוכחות האטות חוזרות מסוג מאוחר או משתנה ובנוכחות אירוע היפוקסי "מסמן", אפילו אם הניטור הקודם היה תקין.

ציון אפגר בין 0 ל-3 מעבר לחמש דקות. אבחון פגיעה רב מערכתית ביילוד בתוך 72 שעות מהלידה.

בריקת הדמיה מוקדמת שמראה עדות לפגיעה מוחית לא מוקדית חריפה (acute nonfocal cerebral abnormality).

מטרתו של ניטור דופק העובר במהלך הלידה לאתר את מצבי האספיקסיה העוברית או השלבים המוקדמים של הקומפנסציה המטבולית, הבאים לידי ביטוי באופן מיידי בציון האפגר ובבריקת הדם העוברי, ולהוריד את הביטוי לטווח ארוך יותר של שיתוק מוחין.

לאורך השנים נלמדו מספר מנגנונים שבעזרתם יכול העובר להתגבר על חוסר חמצן ולשמור את חמצון האיברים החיוניים. המחקרים הבסיסיים בוצעו במודל עם בעלי חיים בלבד, והמסקנות לגבי עובר אדם הן בחלקם בגדר השערה.

המנגנון הראשון הוא כיווץ של כלי דם המובילים דם לאיברים שאינם חיוניים ולשליה. במקביל מתרחשת הרחבת כלי דם לאיברים החיוניים (מוח, לב, בלוטת האדרנל). מנגנון נוסף הוא הורדת סך כל תצורות החמצן עד 50 אחוז. רמה נמוכה זו יכולה להימשך עד כ-45 דקות ללא נזק. במצב שבו האספיקסיה נמשכת ומחמירה, מנגנוני הפיצוי קורסים ונוצרת היצרות מסיבית של כלי דם לכל האיברים. כתוצאה מכך יורדת רמת החמצון לכלל האיברים, כולל האיברים החיוניים, ונגרמת פגיעה בלתי הפיכה לעובר. שלב זה מתבטא בברדיקרדיה עוברית, ירידה בלחץ הדם ומוות בתוך זמן קצר. כאשר העובר סובל מאספיקסיה מתחיל המטבוליזם האנארובי, שבו מתפרק הסוכר באופן פחות יעיל בהרכה ונוצרת חומצת חלב (lactate) הנאגרת בשרירים. עלייה בחומצת החלב גורמת לירידה ב-pH ולחמצת מטבולית.

הורדת תצורות החמצן נעשית בעיקר באיברי הגוף הפחות חיוניים, לשם מופחתת זרימת הדם ונוצרת נשימה אנארובית. מנגנונים רבים אחראים לשינויים המודינמיים אלה, כולל: רמות חמצן, מתח הפחמן הדו-חמצני, פעילות α -ו- β אדרנגית, מערכת הארגנין-וופרסין, אופיאטים אנדוגניים, פרוסטגלנדינים ועוד. התגובה העוברית לחוסר בחמצן היא תגובה רב-מערכתית. כל עובר מגיב באופן שונה והתגובה תלויה, כמובן, גם בחומרת ובמשך המחסור בחמצן.

לפני שנת 1970, מיילדות ורופאים השתמשו בפטוסקופים לשמיעה לסירוגין של דופק לב העובר במהלך לידה אצל נשים בסיכון נמוך וגבוה כאחד. ההחלטה על סיום מיידי של תהליך הלידה (ניתוח קיסרי או לידה מכשירנית) היתה שמורה למקרים של ברדיקרדיה ממושכת או

האטות חוזרות בעת צירים בליווי סימני מצוקה נוספים, כגון מי-שפיר מקוניאליים, דימום או יתר לחץ דם הריני. השימוש בניטור אלקטרוני רציף (נא"ר) (continuous electronic fetal heart rate) הפיח תקווה לזיהוי מצוקה עוברית סביב הלידה ולשיפור מבחינת תחלואה ותמותה סב לידתית, וכן גם מניעת תוצאות מאוחרות של תחלואה זו. עד שנת 2002, יותר מ-85 אחוז מהלידות של עובר חי בארצות הברית זכו לניטור אלקטרוני רציף בלידה. הניטור הרציף הפך לחלק מההליך המקובל במיילדות, ובהתאם, כל המשתמע מכך מבחינה רפואית ומשפטית. למרות השימוש הרחב, עדיין מתנהל ויכוח בקשר לפירוש תבניות דופק העובר ולהסקת מסקנות התערבותיות. מספר סיכומים כגון "ד", האטה בגדילה ולידה מוקדמת ידועים כמחמירים את התוצאות הפרייטליות. למרות זאת, בעוברים שגולדו במועד ונראה שסבלו מפגיעה של אספיקסיה - רק ל-63 אחוז היו גורמי סיכון ידועים.

הניטור העוברי הרציף נועד לקבוע את מצב חמצון העובר במהלך הלידה. הניטור הרציף מתבצע בשתי שיטות: ניטור חיצוני (בעזרת מכשיר הדופלר וקליטה ועיבוד הסיגנל) וניטור פנימי על ידי אלקטודה המוצמדת לקרקפת העובר (דרך זו מחייבת פקיעת הקרומים). בנוסף למשתנים שכבר תוארו, שהם קצב בסיס, השתנות והאצות בעת הלידה, מתוארים שינויים פריודיים (periodic changes) בצורת האטות. האטות מוגדרות לפי יחסן לפעילות הרחמית^{6,5,1}.

ההגדרה והבסיס הפתופיזיולוגי המשוער לכירוש האטות השונות

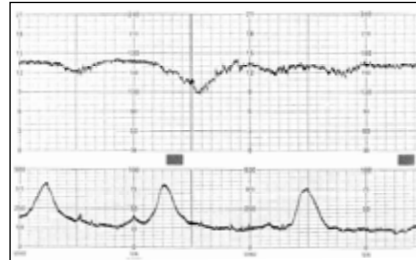
האטות מוקדמות בדופק העובר - מוגדרות כהאטה וחזרה הדרגתית בדופק העובר במקביל לציר, בדרך כלל ההאטה תהיה של כ-20-30 פעימות מדופק הבסיס. קיימת קורלציה בין עוצמת הציר לבין מידת ההאטה. האטות מוקדמות מתרחשות בדרך כלל במהלך לידה אקטיבית, בפתחה של בין 5 ל-7 ס"מ.

האטות מוקדמות אינן קשורות להיפוקסיה עוברית, חמצת או ציון אפגר נמוך. המנגנון שבו נגרמות האטות הוא, כנראה, בשל לחץ על ראש העובר הגורם להפעלה של העצב התועה (vagus) - האטה בדופק העובר.

האטות מאוחרות בדופק העובר (תרשים 5) - מוגדרות כהאטה הדרגתית וסימטרית בדופק העובר, המתחילה בשיא הציר או אחריו וחוזרת לדופק הבסיס רק לאחר סיום הציר. האטה זו לא תהיה בדרך כלל גדולה יותר מ-30-40 פעימות לדקה. הגורם להאטות מאוחרות הוא ירידה בחמצון הדם במערכת ה-Uteroplacental (ירידה בלחץ דם אימה,

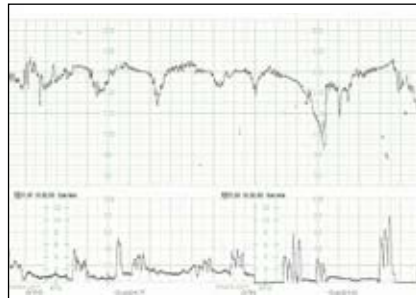
פעילות רחמית מוגברת, אי ספיקה שלייתית). הירידה בשחלוף החמצן גורמת להפעלת כימורצפטורים שגורמים לתגובה דרך הרצפטורים α אדרנרגיים - עלייה בלחץ-דם עוברי ושפעול ברורצפטורים - תגובה פארא-סימפתטית - האטה בדופק העובר. כמו כן קיים מנגנון ישיר לדיכוי פעילות המיוקרד בשל ירידה בחמצון שריר זה.

תרשים 5. האטות מאוחרות בדופק העובר



האטות משתנות בדופק העובר (תרשים 6) - הסוג השכיח ביותר של האטות בדופק העובר בזמן לידה. האטות משתנות מוגדרות כהאטה וחזרה הדרגתית בדופק העובר במקביל לציר. האטה משתנה נגרמת, לרוב, בשל ירידה חדה בזרימת הדם בחבל הטבור בעקבות לחץ זמני, דבר הגורם לגירוי ברורצפטורים (עלייה ב-load) וכימורצפטורים (ירידה בחמצון העורקי) המגיבים במהירות וגורמים להאטה בדופק העובר דרך רפלקס וגאלי (vagal reflex).

תרשים 6. האטות משתנות בדופק העובר



בשל שכיחותו, ובשל התצפית הקלינית, לפיה ברוב המקרים האטות אלו אינן קשורות למצוקת עובר, אחת הדילמות הקשות ביותר העומדות בפני המיילד היא להחליט האם האטה משתנה היא משמעותית או לא^{7,6,1}.

בשנת 1995 הגדיר הקולג' האמריקאי למיילדות וגניקולוגיה (ACOG) האטה משתנה משמעותית כהאטה אשר בה דופק העובר יורד מתחת ל-70 פעימות לדקה ואשר נמשכת יותר מ-60 שניות, ולכן דורשת התייחסות והתערבות. זאת, למעט הופעתן בשלב השני של הלידה, ואז ההתייחסות יכולה להיות פרטנית.

סיכום הגדרות לגבי תבניות הניטור העוברי על-פי ACOG מופיע בטבלה³.

בנוסף לכך, בשנת 2001 פרסם האיגוד האנגלי למיילדות וגניקולוגיה (RCOG)⁸ הנחיות לפירוש הניטור העוברי. בהנחיות אלו מתייחסים לארבעת משתני המונוטור: קצב בסיס, ואריאביליות, האטות, האצות. לכל אחד מהמשתנים תחום של ניטור מספק (reassuring), ניטור בלתי מספק (nonreassuring) וניטור שאינו תקין (abnormal), כמתואר בטבלה 2.

לפי הנחיות אלו:

ניטור תקין: ניטור שבו כל ארבעת המשתנים נמצאים בתחום הניטור המספק.

ניטור חשוד: ניטור שבו אחד מהמשתנים נופל לתחום של ניטור בלתי מספק ושאר המשתנים נמצאים בתחום הניטור המספק.

ניטור פתולוגי: ניטור שבו שניים או יותר מהמשתנים נמצאים בתחום הניטור הבלתי מספק, או אחד או יותר מהמשתנים נמצא בתחום של הניטור הלא-נורמלי.

אין מחקרים פרוספקטיביים המשווים בין יכולת הניבוי החיובית או השלילית של כל אחד מהמשתנים של הניטור.

ניטור רציף לעומת ניטור לסירוגין

רוב החוקרים מסכימים שניטור לב העובר חייב להתפרש לפי תבניות מחזוריות (periodic) ובהקשר הקליני, ולא לפי ממצאים רגועים. גם האריאביליות התקינה שנחשבה כמדד בודד הטוב ביותר למצב תקין של העובר הוכחה כלא נכונה⁹. בנוסף, הניטור במהלך לידה מושפע ממתן תרופות (כגון מגנזיום סולפט, פטידין, קורטיקוסטרואידים) ומשימוש באלחוש אזורי (אפידורל או ספינל).

כאשר התבנית אינה מספקת, מומלץ לנקוט במספר צעדים: הפסקת מתן תרופות לגרימת צירים, בדיקה נרתיקית (בדיקת אפשרות של צניחת חבל הטבור או פתיחה וירידה מהירה של הראש), הטיית האם לשכיבה על צד שמאל (כדי למנוע לחץ על הווריד הנבוב התחתון), מדידת לחץ דם של האם (בעיקר במקרים שבהם נעשה שימוש באפידורל, כשהטיפול הנפוץ הוא אפדרין) והערכת פעילות הרחם להיפרסטימולציה (שישה או יותר צירים בעשר דקות) או היפרטונוס (התכווצות הנמשכת יותר משתי דקות). בהתאם, יש הממליצים על טיפול אפשרי בטוקוליטיים תוך הלידה במקרי היפרסטימולציה או היפרטונוס, או הזלפת נוזלים לתוך הרחם אם נצפות האטות חוזרות ונשנות. ההתערבויות האלו הפחיתו את שיעור הניתוחים הקיסריים הדחופים, אבל לא השפיעו על שיפור במצב היילוד.

יש לפרש את התבנית מחדש כל 30 דקות בשלב הראשון של הלידה וכל 15 דקות בשלב השני, כאשר בהריון בסיכון תדירות ההערכה עולה לכל

Pattern	Definition
Baseline	- The mean FHR rounded to increments of 5 beats per min during a 10 min segment, excluding: - Periodic or episodic changes - Periods of marked FHR variability - Segments of baseline that differ by more than 25 beats per min - The baseline must be for a minimum of 2 min in any 10-min segment
Baseline variability	- Fluctuations in the FHR of two cycles per min or greater - Variability is visually quantitated as the amplitude of peak-to-trough in beats per min - Absent—amplitude range undetectable - Minimal—amplitude range detectable but 5 beats per min or fewer - Moderate (normal)—amplitude range 6–25 beats per min - Marked—amplitude range greater than 25 beats per min
Acceleration	- A visually apparent increase (onset to peak in less than 30 sec) in the FHR from the most recently calculated baseline - The duration of an acceleration is defined as the time from the initial change in FHR from the baseline to the return of the FHR to the baseline - At 32 weeks of gestation and beyond, an acceleration has an acme of 15 beats per min or more above baseline, with a duration of 15 sec or more but less than 2 min - Before 32 weeks of gestation, an acceleration has an acme of 10 beats per min or more above baseline, with a duration of 10 sec or more but less than 2 min - Prolonged acceleration lasts 2 min or more but less than 10 min - If an acceleration lasts 10 min or longer, it is a baseline change
Bradycardia	Baseline FHR less than 110 beats per min
Early deceleration	- In association with a uterine contraction, a visually apparent, gradual (onset to nadir 30 sec or more) decrease in FHR with return to baseline - Nadir of the deceleration occurs at the same time as the peak of the contraction
Late deceleration	- In association with a uterine contraction, a visually apparent, gradual (onset to nadir 30 sec or more) decrease in FHR with return to baseline - Onset, nadir, and recovery of the deceleration occur after the beginning, peak, and end of the contraction, respectively
Tachycardia	Baseline FHR greater than 160 beats per min
Variable deceleration	- An abrupt (onset to nadir less than 30 sec), visually apparent decrease in the FHR below the baseline - The decrease in FHR is 15 beats per min or more, with a duration of 15 sec or more but less than 2 min
Prolonged deceleration	- Visually apparent decrease in the FHR below the baseline - Deceleration is 15 beats per min or more, lasting 2 min or more but less than 10 min from onset to return to baseline

Abbreviation: FHR, fetal heart rate.

Reprinted from Am J Obstet Gynecol, Vol 177, Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation, National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop, Pages 1385–90, Copyright 1997, with permission from Elsevier.

המחקרים שנכללו במטא-אנליזות הם מצומצמים והאירועים החריגים עוד יותר, לכן כל תוספת מקרה יכולה להחליש את המסקנות. ניתוח ההשפעה של הנא"ר על שיעור מקרי שיתוק מוחין (cerebral palsy) הוא בעייתי עוד יותר. יכולת הניבוי החיובית של תבנית בלתי מספקת, במקרה של הריון יחיד, במועד, במשקל לידה מעל 2,500 גרם, היא 0.14 אחוז בלבד (מתוך 1,000 עוברים עם תבנית רישום בלתי מספקת, רק אחד או שניים יפתחו שיתוק מוחין) והניבוי המוטעה (false positive rate) גבוה עד כדי 99 אחוז. יתר על כן, נמצא כי שיעור המקרים של שיתוק מוחין

מוות עוברי במהלך הלידה, ללא עלייה מוגזמת בהתערבויות המכשירניות והניתוחיות (אין מחקרים המשווים להעדר ניטור כלל): הנא"ר העלה את השיעור הכולל של ניתוחים קיסריים (OR 1.53, 95% CI 1.17–2.01) בכלל ואת שיעור הניתוחים בשל חשד למצוקת עובר בפרט (OR 2.25, 95% CI 1.81–3.53). כמו כן, היו יותר לידות באמצעות שולפן ריק (OR 1.23, 95% CI 1.02–1.49) ומלקחיים (OR 2.43, 95% CI 1.97–3.18). לעומת זאת, לא חלה כל ירידה בשיעור התמותה הפרינטלית הכוללת (OR 0.87, 95% CI 0.57–1.33), למרות שנצפתה ירידה יחסית באבחון היפוקסיה כסיבה לתמותה⁴.

15 וחמש דקות בהתאם. למרות הקריטריונים המדויקים לכאורה, עדיין קיים הבדל גדול בין מפרשים מיומנים, בעיקר אם נתוני תוצאות הלידה מבחינת היילוד כבר קיימים בידם. שיעור ההסכמה הנמוך יכול להגיע עד כדי 29 אחוז בלבד. כמו כן, אותו מפרש יכול לחזור על החלטתו שלו לאחר פרק זמן (חודשים) רק ב-21 אחוז מהרישומים. יעילות הניטור האלקטרוני הרציני (נא"ר), לעומת השיטה המסורתית של שמיעת הדופק לסירוגין במהלך לידה, נמדדת בידידה בפרקוסים של היילוד אחרי הלידה, ובמקרי שיתוק מוחין או

טבלה 2. הנחיות לפירוש הניטור העוברי (RCOG 2001)

תכונה	זמן בסיס (פעילות בדקה)	השתנות בסיסית (פעילות בדקה)	האטות בדפוק	האצות בדפוק
ניטור מספק (reassuring)	160-110	≥ 5	ללא	קיימות
ניטור בלתי מספק (non-reassuring)		109-100 180-161	פחות מ-5 פעימות בדקה למשך 40 עד 90 דקות	האטות מוקדמות, האטות משתנות, האטה ממושכת אחת עד 3 דקות
לא נורמלי		< 100 > 180 ניטור סינטיטאידיל מעל 10 דקות	פחות מ-5 פעימות בדקה למשך יותר מ-90 דקות	האטות משתנות לא אופייניות, האטות מאוחרות, האטה ממושכת אחת מעל 3 דקות

מרכזי אקראי הוא לא הדגים שיפור ביכולת הניבוי למצבי היפוקסיה עובריים, מצב העובר בלידה או ירידה בשיעור הניתוחים הקיסריים^{10,11}.

אק"ג רציף וניתוח סגמנט ST segment (automated analysis - STAN) – לאחרונה פותח מכשור לרישום אק"ג עוברי במהלך הלידה בנוסף לרישום המסורתי הרציף. תוספת ניטור זו נבדקה לניבוי חמצת מטבולית בלידה (הוגדרה לפי בדיקת דם עורקי טבורי בלידה של pH פחות מ-7.15 ו-1 BE פחות מ-12 ממו"ל/ליטר). השימוש בשיטה זו דורש מכשור מיוחד והכשרת צוות לפירוש התוצאות. המכשור נבדק בלידות יחיד במועד. נמצאו רגישות של 43 אחוז, סגוליות של 74 אחוז, ערך ניבוי חיובי של שמונה אחוזים, אבל כמו בשאר השיטות, ערך ניבוי שלילי גבוה של 96 אחוז^{11,12}.

לסיכום, כיום משערים ששיעור מקרי אספיקסיה משמעותית בזמן הלידה הוא כ-20 ל-1,000 לידות. אספיקסיה בינונית וקשה מביאות לידי שיעור של תחלואה ניאונטלית סביב 3-4 ל-1,000 לידות, בעוד שהשיעור של מקרי שיתוק המוחין הוא 1-2 ל-1,000 לידות ורק כעשירית קשור לאירוע במהלך לידה. השיטות שתיארנו לניטור העובר במהלך הלידה הן מוגבלות לגילוי אספיקסיה עוברית, בעלות יכולת ניבוי חיובית נמוכה ו-1 false positive גבוה (יש הטוענים 9 מתוך 10). השיקול האתי בשימוש בשיטת זיהוי מצוקת עובר שאינה מהימנה מספיק ובעלת פוטנציאל מזיק (לידה מכשירנית וניתוחים קיסריים) מבוסס בעיקר על יכולת הניבוי השלילית הגבוהה של שיטות אלו והמשמעות המעוררת לגבי האם והצוות המטפל.

אולי שימוש משולב של ניטור רציף, אוקסימטריה ואק"ג, בעזרת פיתוח מכשירים אמנים, יביאו בכל זאת ליכולת ניבוי חיובית גבוהה של מצבי מצוקת עובר אמיתיים תוך לידה ולידה בהתערבות מכשירנית וניתוחיות שאינן הכרחיות.

פרופ' ארנון סמאלוב, מנהל מחלקת

ילדות והריון בסיכון, חטיבת נשים וילדות,

המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים. מסנף

לאוניברסיטה העברית בירושלים ביבליוגרפיה

הסיבה לכך נעוצה ברגישות ובערך הניבוי החיובי הנמוך (50 אחוז ושלשה אחוזים, בהתאמה) לגבי אנצפלופתיה היפוקסית-איסכמית אצל היילוד. כמו כן, ערכי הרגישות וערך ניבוי חיובי היו נמוכים (36 אחוז ותשעה אחוזים, בהתאמה) אפילו במקרים בהם ערך pH נמוך מ-7.21 (אחוזון 75 לעובר במועד, תקין בין 7.25 עד 7.35). כמו כן דווחו פגיעות עובר עקב הצורך בחזרות מרובות על הדגים במהלך הלידה. העדר פתיחה מספקת של צוואר הרחם, לחץ על הקרקפת וסטזיס של הדם, ומצב מקביל של חמצת אימהית, גרמו לעזיות בתוצאות ולקושי בפירושן. במקרים של חשד לזיהום מסוג כוריאמניוניטיס, נחשבת שיטה זו לפסולה. בדיקת רמת החומצה הלקטית בדגימת קרקפת דורשת פחות חזרות במהלך הלידה והיא תלויה פחות בפתיחת צוואר הרחם, אבל יכולת הניבוי החיובית לא עלתה על זו של ה-pH.

Fetal Pulse Oximetry – מדידה של אוקסימטריה בלובין ודה-אוקסימטריה בדם העובר על ידי שיטות ספקטרופוטומטריות נחשבה לבעלת פוטנציאל למדידת מצב החמצון בעובר. השיטה היא חישוב היחס בין אוקסימטריה בלובין לבין סכום האוקסימטריה בלובין ודה-אוקסימטריה בלובין ובהמשך חישוב רוויון החמצן (SpO2). ערך SpO2 פחות מ-30 אחוז במשך עשר דקות לפחות במהלך לידה נמצא ביחס לערך pH של הקרקפת מתחת ל-7.2. בהמשך, מחקרים פרוספקטיביים רחבים הראו שיש הערכת יתר (overestimation) בתחום הנמוך של ערכי רוויון החמצן ותת הערכה בתחום הגבוה. השימוש בשיטה זו אינו מקובל בשגרה, כיוון שהמכשור מסורבל ובשימוש מחקרי רב-

הוא קבוע לאורך השנים וללא הבדל בין הארצות המפותחות (שימוש רב בנא"ר) לעומת המתפתחות (שימוש מצומצם בנא"ר). ייתכן שהסיבה לכך מקורה בדיווחים לפיהם יותר מ-70 אחוז ממקרי שיתוק המוחין חלים באירועים תוך רחמיים לפני הלידה, ורק כארבעה אחוזים מהאנצפלופתיות מיוחסות לאירועים במהלך הלידה.

לאור הנתונים הקיימים, בהריון בסיכון נמוך אין יתרון לניטור הרציף לעומת הניטור לסירוגין ושתי השיטות נמצאו נאותות לשימוש. אין מחקרים השוואתיים לגבי לידות בסיכון, לידות בטרם מועד או הריון מרובה עובריים. במקרים אלה קיימת המלצה של שימוש בניטור רציף.

שיטות נוספות להערכת מצב העובר בלידה

כשל false positive rate גבוה של הנא"ר הוצעו לאורך השנים מספר שיטות נוספות להערכת מצב העובר בלידה, מהפשוטות ביותר (גירוי העובר בלידה) ועד המתוחכמות ביותר (אוקסימטריה רצופה ורישום אק"ג רציף). השיטות של גירוי עובר בלידה כלולות: אלקטרודה עוברית לרישום, דיגום דם קרקפת העובר, גירוי דיני או על ידי Allis clamp וגירוי ויבראקוסטי (VAS). בכל אחת מהשיטות האלו ניתן לשלול חמצת, אם אחרי הגירוי מופיעה האצה. הבעיה מתעוררת כאשר התרשים הבלתי מספק ממשיך לאחר הגירוי (ללא החמרה בתרשים). במקרה זה מומלץ לשקול דיגום דם קרקפת העובר. בשנים האחרונות השימוש בשיטה זו ירד עד כדי אי המצאות הצידוד הדרוש בחלק גדול מבתי החולים.

1. Gary A. Dildy III. Antepartum and Intrapartum Fetal Assessment. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 26(4), 1999.
2. Pillai M, James D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. Obstet Gynecol. 1990; 76: p 812
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum fetal heart rate monitoring. Practice Bulletin No. 70, December 2005
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia Committee Opinion No. 326, December 2005
5. Alfrevic Z, Devane D, Gyte GML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3.
6. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop: Electronic fetal heart rate monitoring: Research guidelines for integration. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177: p 1385

7. Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable deceleration. Am J Obstet Gynecol., 1992; 166: p 1683
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Use of Electronic Fetal Monitoring. Evidence-based Clinical Guideline Number 8, May 2001
9. Samueloff A, Langer O, Berkus M, et al: Is fetal heart rate variability a good predictor of fetal outcome? Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73: p 39
10. Luttkus AK, Callen TA, Stupin JH, Dudenhausen JW. Pulse Oximetry during labor - does it give rise to hope? Value of saturation monitoring in comparison to fetal blood gas
11. status. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 22 (110):S132-138, 2003
12. Dervaitis KL, Poole M, Schmidt G, Penava D, Natale R, Gagnon R. ST segment analysis of the fetal electrocardiogram plus selectronic heart rate monitoring in labor and its relationship to umbilical cord arterial blood gases. Am J Obstet Gynecol 191(3): 879-884, 2004

זרימת הדם במוח העובר

מחקר בסיסי לשימוש קליני עדכני

על חשיבות הכרת המבנה והתפקוד של מערכת זרימת הדם התוך גולגולתית להבנת תהליכים פיזיולוגיים ופתולוגיים בעובר

פרופ' שמעון דגני

וריאציות אנטומיות⁴. שונות הזו במארג עורקי המוח יכולה להשתקף במצבים פיזיולוגיים ופתולוגיים ברחם ומחוץ לו.

מחקרים אנטומיים מבדילים בין הצורה העוברית הקלאסית של מעגל וויליס שבה אנטומוזות מאונות בקוטר כלי הדם שבהן, לעומת הצורה של מצולע דמוי לב במבוגר. ההבדלים האנטומיים קשורים לתרומה היחסית של המערכת הורטרברובזילרית, לעומת המערכת הקרוטית באספקת הדם לאזורי מוח שונים⁵. במבוגרים נמצא קשר בין וריאציות אנטומיות ואנומליות של עורקים במעגל וויליס ובין אנויריזמות ואירועים איסכמיים והמורגיים. המשמעות של וריאציות אלו בעובר אינה ידועה⁶, אבל הפרעה לזרימת הדם האנטומוטית בין המערכת הורטרברלית לקרוטית יכולה להשפיע על פרפוזיה אזורית במוח.

הענף הארוך ביותר של מעגל וויליס הוא עורק המוח התיכון (middle cerebral artery, MCA) המוביל מהחלק התוך גולגולתי של עורק התרדמה הפנימי דרך ה-Sylvian fissure, מורכב מארבעה ענפים ובמהלכו מספק 80 אחוז מזרימת הדם להמיספירה.

המערכת הוורידית - הייחוד האנטומי של המערכת הוורידית במוח העובר קשור להתפתחות האמבריולוגית של המערכת העורקית. מדידות של הסינוסים הוורידיים הדורליים, בהשוואה לנפחי המוח, מגלות שבהתפתחות העובר קצב הגדילה של הסינוסים יורד במקביל לירידת אספקת הדם העורקי. ירידה המשכית דומה נצפית בקצב גדילת המוח בחיים עוברים. כך למשל, מערכת הניקוז הוורידית בגומה האחורית קשורה להתפתחות המוח, מעבר לצירקולציה שלאחר הלידה ושינויים המודינמיים תנחתיים⁷. עלייה

האם ההקבלה לניסויים בכבשים נכונה תמיד לעוברים? האם המערכת בעובר זהה למבוגר? האם יש מקבילה עוברית לאיסכמיה קדמית ואחורית בהתאם לאספקת הדם למעגל וויליס?

הצירקולציה בעובר אדם דומה לזו שבחיות מעבדה¹: ירידת התנגדות המוחית בתגובה לעומס יתר צירקולטורי, היפוקסמיה ואצידמיה מקבילה למתרחש במחקרים בכעלי חיים.

היבטים אמבריולוגיים ואנטומיים

ההתפתחות הטרנס הלידתית של כלי הדם המוחיים נחקרה באנגיוגרפיה שלאחר המוות בעוברי חיה ועוברים אנושיים². התמיינות של קשתות האאורטה לעורקים הגולגולתיים העיקריים ויצירת מערכת הניקוז הוורידית המוחית תועדו בארטריוגרפיה ופלובוגרפיה בשלבים שונים של ההריון.

המערכת העורקית - קשתות האאורטה עוברות טרנספורמציה למארג העורקים הבוגר בין השבוע השישי לשמיני של התפתחות העובר³. צמד הקשתות השלישי תורם לחלק הקריבני של עורקי התרדמה הפנימיים ICA (internal carotid arteries) ואילו העורקים הורטרברליים נובעים מאנטומוזות של שיטית העורקים הגביים (dorsal intersegmental arteries) ומתאחדים ליצירת העורק הבזילרי (Basilar artery). ענפי עורק התרדמה הפנימי מתאחדים עם העורק הבזילרי ליצירת המעגל העורקי - מעגל וויליס (circle of Willis).

זהו מבנה ייחודי שבו אנטומוזות של עורקי המוח (תמונה 1) העיקריים מחוברות על ידי עורקים מקשרים וממלאות תפקיד בוויסות לחצים במערכת כלי הדם המוחית. במערכת המתוארת שכיחות גבוהה של

הערכת זרימת הדם במערכת העצבים המרכזית בעובר מקום חשוב בהבנה ובזיהוי תהליכים פיזיולוגיים ופתולוגיים.

המידע שעומד לרשותנו להבנת הפיזיולוגיה של זרימת הדם המוחית בעובר מקורו בבדיקות בתינוקות ובמבוגרים ובניסויים בכעלי חיים - עבודות בפרפרטים כרוניים של כבשים במהלך הריון כדי להתקרב ככל האפשר לתנאים פיזיולוגיים.

בדיקות מבוגרים

צנתור - חסרון השיטה בביצועה שלא בתנאים לא-פיזיולוגיים. אזורים פעילים במוח זקוקים ליותר חמצן וגלוקוז, המסופקים על ידי עלייה בזרימת הדם.

PET SCAN - בודק זאת על ידי חומרים מסומנים - אזורי נזק מוחי, אפילפסיה, אלצהיימר וגידולים, מוקדם מבדיקות אחרות. חסרון השיטה: בדיקה יקרה וממושכת.

הדמיה בתהודה מגנטית תפקודית (MRI=functional MRI) - מזהה הבדלים ברקמות על פי תכולת החמצן, בדיקה זולה ורגישה יותר.

גירוי מגנטי דרך הגולגולת (TMS-Transcranial Magnetic Stimulation) - בשיטה זו, שפותחה לאחרונה, נעשה שימוש בטכניקה של גירוי מגנטי של מרכזים במוח להדגמת פעילות של מרכזים בשילוב עם טכניקות נוספות כנ"ל. טבעת מגנטית מעל ראש הנבדק עם שדות מגנטיים המשתנים במהירות.

בעוברי כבשים ללא הרדמה - היפוקסמיה מביאה לשמירת זרימה במוח, לב, אדרנל, דיאפרגמה. ירידה במעי, כליות וטחול. כאשר משליכים מנתוני המחקרים בשיטות המתוארות, עולות השאלות הבאות:

משמעותית בזרימה ורידת כתוצאה מגדילה מהירה של ההמיספרות כרוכה בהתנפחות הסינוסים הוורידיים הרוחביים ויצירת סינוסים היקפיים נוספים.

שיטות והיבטים טכניים של בדיקות על-קול ודופלר מוחי

על-קול היה נותר האמצעי הזמין והזול לבדיקת המוח והצירקולציה המוחית בעובר. הגולגולת, המוקפת בנוזל השפיר, מאפשרת מעבר אותות מהירות-זרימה מעורקי המוח, ללא צורך בחלון מיוחד כמו בבדיקות דופלר טרנסקרניאלי במבוגר. מדידות דופלר נאספו לראשונה על ידי וולדמירוף וחב' ⁸ מעורק התרדמה הפנימי בחתך אקסילי של גזע המוח. קדמית לו, משני צידי קו האמצע, ניתן לזהות חתך אלכסוני של העורק הפועם. אבל בגלל אפשרות שהרישום אינו תמיד מהעורק בחזירתו לקופסת הגולגולת אלא מהחלק הקרובני של עורק המוח התיכון, עברו רוב החוקרים לרישום דופלר מעורק המוח התיכון. כך הוצע מישור אנטומי נמוך יותר מגזע המוח בגובה המדולה וכפני עצם הספנואיד לניטור תבנית גלי הזרימה בדופלר ⁹. ניתן לצפות בו בצדי ה- cerebral peduncles במהלכו לכיוון הגבול הצידי של ארובת העין. אותות דופלר מעורקי המוח הקדמי והאחורי ניתנים לרישום בבסיס הגולגולת בגובה העצמות הטמפורליות והספנואידליות. גלי הזרימה מהעורק הקדמי נרשמים קדמית לפעילות עורק התרדמה הפנימי, במחצית המרחק בין מוח הביניים ועצם המצח. מעורק המוח האחורי, הרישום בגובה הפיסורה הרחבת בצדי מוח הביניים. ביולודים מבוצעת בדיקת הדופלר דרך המרפס. הרישום נעשה מענף של עורק המוח הקדמי במהלכו סביב ה- corpus callosum (Pericallosal artery).

זיהוי כלי הדם נעשה על ידי הדגמת זרימה פועמת במערכת דופלקס או על ידי הדמיית צבע. המתמרים שבשימוש בתדירויות שבין 2.5 עד 5 מגה-הרץ עם מפתח דגימה שאינו מעבר 4-3 מ"מ. כך מתקבלים אותות מהירות-זרימה ברורים ללא הפרעה מכלי דם שכנים יחד עם מסנן תדירויות נמוכות שבין 50 ל-150 הרץ, המסיר אותות מרקמות עם תנועה איטית במסלול קרן הדופלר. עוצמת הפלט של קרן הדופלר והזווית עם מסלול הזרימה נשמרים במינימום האפשרי. התנאים הסטנדרטיים לביצוע הבדיקה הם בשכיבת חצי-פרקדן בזמן העדר תנועות נשימה עוברית שיכולות לשנות את הזרימה.

ניתוח תבניות גלי הזרימה נעשה על 3-5 גלים רצופים ומיצוע התוצאות. לחישוב

האינדקסים האיכותיים נמדדים מהירות השיא הסיסטולית, הסוף דיאסטולית והמהירות הממוצעת. משתנים אלה משמשים לחישוב אינדקס הפעימיות PI (pulsatility index) המוגדר כהבדל בין המהירויות הסיסטולית והדיאסטולית מחולק במהירות הממוצעת המירבית ¹⁰. פרמטרים איכותיים אחרים ניתנים לקביעה אך הם בשימוש פחות שכיח למעקב זרימה בכלי הדם במוח: יחס בין מהירות סיסטולית לדיאסטולית (S/D ratio), מדד התנגדות (RI), שהוא ההפרש בין המהירויות הסיסטולית והדיאסטולית מחולק בסיסטולית; ומדד המוח (cerebral index) ¹¹, שהוא ההפרש בין המהירות הסיסטולית ליחס S/D. למדדים אלה נוספו גם יחסים למדדים בכלי דם עובריים ושלייתיים אחרים (למשל, יחס בין RI בעורק מוחי ל-RI בעורק טבורי) ¹².

הדמיית זרימה בצבע מסייעת למדידה מדויקת של זווית ההקרנה לשם קביעה מוחלטת של מהירות הזרימה הממוצעת בכלי דם תוך גולגולתיים. דופלר צבע מסייע גם לזיהוי הזרימה הוורידית המוחית ¹³.

דופלר-עוצמה (Power Doppler=PD) משפר רגישות הזיהוי של קיום זרימה בהשוואה להדמיית דופלר צבע. שימוש בו בבדיקה בטנית או וגינלית מאפשר הדמיה מפורטת של המערכת העורקית והוורידית במוח העובר (תמונה 2). לאחרונה הוצע ה-PD להערכת זילוח רקמתי אזורי במוח על ידי הערכת נפח הדם החלקי שבתנועה ¹⁴ (fractional moving blood volume). בשיטה זו זוהו הבדלי אספקת דם לאזורים שונים במוח.

העל-קול התלת ממדי הוא שיטת הדמיה יעילה להערכת המוח: מתמרים בטניים ווגינליים משמשים לאיסוף חתכים מרובים ויצירת נפח עם דופלר תלת ממדי, המדגים את המבנה המרחבי של כלי הדם התוך גולגולתיים ¹⁵.

גלי הזרימה בעוברים נורמליים: שינויים פיזיולוגיים בזרימת הדם

זרימת הדם התוך גולגולתית ניתנת להדגמה מהשבוע השמיני להריון: פעימה עורקית בחתך אקסילי של ראש העובר נראית באמצעות מתמר וגינלי ברוב המקרים, ומשבוע 11 ואילך מודגמת הזרימה בכל עובר ¹⁶. בשלב זה קשה לזהות את העורקים השונים ותבנית גלי הזרימה חסרה את המרכיב הסוף דיאסטולי. עם התקדמות ההריון, נוכחות הזרימה הדיאסטולית גוברת בעורקי המוח השונים יחד עם הזרימה הפולסטילית. בשליש האחרון להריון קיימת זרימה חיובית לאורך המחזור הלבבי המוכיחה תנגדות נמוכה

במוח העוברי ¹⁷. ירידה משמעותית ב-PI נצפית ב-MCA, במיוחד לאחר שבוע 36. בכך יש עדות לחלוקה מחודשת של זרימת הדם העוברית יחד עם ירידה בתנגדות פריפריית במוח, כפי הנראה כדי לפצות על הירידה ההמשכית ב-PO2 בדם העוברי. אחרים ייחסו ירידת PI לעלייה בדרישה המטבולית וכתוצאה ממנה ירידת תנגדות לזרימת הדם ¹⁸.

הריונות תאומים ללא הפרעות גדילה אינם נבדלים מהריונות עם עובר יחיד במדגם זרימת הדם כפי שנמדד במחקרי דופלר ¹⁹.

המעבר לשלב הנאונטלי מתבטא בשינויי זרימה במוח העובר: מהירויות הזרימה עולות משבוע 36 ואילך כעדות לעלייה בזרימת הדם, גם אם אין שינוי משמעותי באינדקסים. מיד לאחר הלידה נראית ירידה במהירויות שנמשכת בחמשת ימים הראשונים לעומת הערכים שנמדדו בעובר. האינדקסים יורדים ביום הראשון ולאחר מכן מתייצבים ²⁰. שינויים אלה משקפים בעיקר שינויים מקומיים של השפעת חמצן על כלי הדם הפריפריים.

שורה של משתנים פיזיולוגיים משתקפים בבדיקות הדופלר של כלי הדם המוחיים: תנועות נשימה עוברית משפיעות על תבנית גלי הזרימה ולכן מתבצעת הבדיקה בזמן אפניאה של העובר. קצב לב העובר נמצא ביחס הפוך ל-PI במצבי טכיקרדיה או ברדיקרדיה עוברית, בעוד שבטווח הרגיל אין שינוי באינדקסים. מצבי התנהגות עובריים מלווים שינויים במדדי הדופלר, לא רק בקשר לקצב הלב. עליית צריכת החמצן בזמן פעילות העובר מובילה לעלייה בזרימת הדם המוחית ומשקפת אוטורגולציה. ההתפתחות הנורולוגית העוברית, המתבטאת בהופעת מצבי התנהגות מוגדרים, קשורה בהסתגלות ובהתאמה המודינמית. ריכוז גלוקוז בסרום קשור לשינויי תנגדות ועליית זרימה ²¹, בהיפוגליקמיה מנגנון קומפנסטורי של הגברת זרימה לשמירה על אספקת גלוקוז למוח.

לחץ על ראש העובר המשני לריכוז או מיעוט מי שפיר, לחץ מתמר או צירים, כרוך בעליית אינדקסים, בירידת מהירויות ואפילו בזרימה דיאסטולית הפוכה. צירים ולידה קשורים בשינויי תנגדות וזרימה, המשקפים לחץ חיצוני בזמן התכווצויות וירידת לחץ ביניהן או בחילוף ראש העובר.

זרימת דם במערכת הוורידית

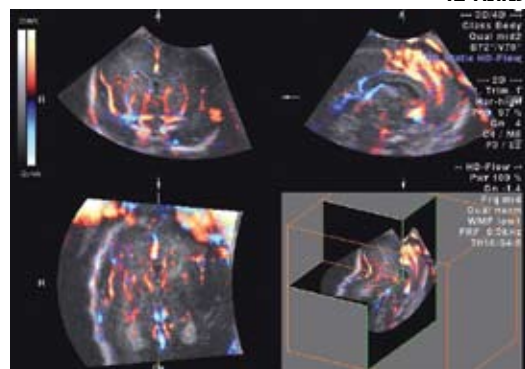
בבדיקות על-קול המשלבות PD ניתן להדגים את המערכת הוורידית הכוללת את הסינוסים השונים, וריד המוח הפנימי והווריד ע"ש. Galen האינדקס הווריד, שהוגדר כהפרש בין המהירות המירבית למזערית מחולק במהירות

תמונה 1.



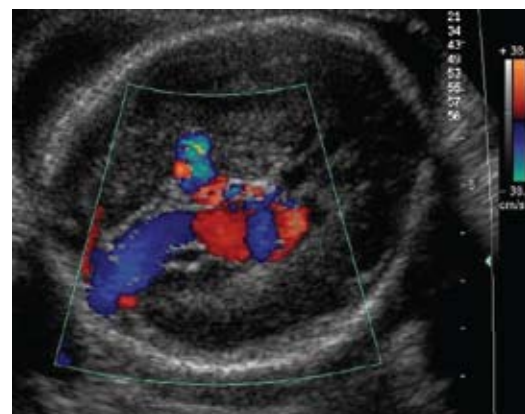
מיפוי צבע של כלי הדם המוחיים המרכיבים את המעגל העורקי ע"ש וויליס. (ACA, עורק המוח הקדמי; MCA, עורק המוח התיכון; PCA, עורק המוח האחורי).

תמונה 2.



הדמיית דופלר צבע בתלת מימד של כלי הדם המוח. תחכים במישורים מאונכים זה לזה: קורונרי (שמאלי עליון), סגיתלי (ימני עליון), אקסילרי (שמאלי תחתון).

תמונה 3.



בדיקת דופלקס של עורק המוח התיכון (MCA), תבנית תקינה של גלי הזרימה; B, מהירות זרימה דיאסטולית גבוהה במקרה של האטת גדילת העובר.

המירבית²², משתנה בין הסינוסים שבהם זרימה פעימתית. בווריד ע"ש Galen, הפולסטיליות נמוכה או חסרה והיא גוברת במצבים פתולוגיים.

תבנית זרימה שטוחה ללא פעימות בסינוס הסגיתי העליון תוארה במקרים של עליית לחץ תוך-גולגולתי והידרופליה. בעזרת דופלר צבע תוארה הזרימה הוורידית במוח. כך למשל נרשמה תבנית תלת שלבית בסינוס הרחבי: זרימה סיסטולית קדימה, זרימה דיאסטולית מוקדמת קדימה וזרימה נמוכה יותר בסוף הדיאסטולה. הפולסטיליות ומדדי התנגדות יורדים בסינוס זה יחד עם עליית מהירות הזרימה עם התקדמות ההריון.

גלי הזרימה במצבים פתולוגיים: שימוש קליני בתבניות גלי הזרימה - המחקר הענף של זרימת הדם המוחית במצבים פתולוגיים בעובר הניב שימוש קליני לשני פרמטרים תפקודיים: מדדים של חלוקה מחדש (redistribution) באספקת הדם ומהירויות זרימה חריגות כעדות לשינוי בהרכב הדם ומערכת הלב וכלי הדם.

מצבים הקשורים בחלוקה מחדש של זרימת הדם

תנגודת שלילית מוגברת והאטה בגדילה תוך רחמית - העלאה מכאנית של התנגודת השלייתית בחיות ניסוי (הידוק הדרגתי של השורר בכבשים)²³ הראתה את מהלך השינויים המתרחשים בזרימת הדם הדיאסטולית: היפוך זרימה בעורק הטבור וכאב העורקים היורד וזרימה קדימה בכלי הדם המובילים לראש. היפוך הזרימה הדיאסטולית בעורקי הטבור מצביע על כך שהתנגודת הוסקולרית הנמוכה במערכת עובר-שליה אינה עוד בשליה אלא ברמת המוח. דם בעל תכולת חמצן נמוכה הנמצא בדרכו לשליה מופנה למערכת העצבים המרכזית. בתנאי ניסוי, החלוקה מחדש של תפוקת הלב והגדלת התנגודת הפרפרית, במטרה לשמור על רמת זרימת הדם המוחית, מובילה לאפקט שימור המוח (brain-sparing)²⁴.

רפלקס המרכז של זרימת הדם הודגם בהיפוקסיה עוברית כאשר היירידה המירבית ב-PI הודגמה בעת ירידת הלחץ החלקי של החמצן בין 2 ל-4 סטיות תקן. ברמות גבוהות יותר, PI נוטה לעלות, כנראה בגלל התפתחות בצקת מוחית²⁵. בהריונות עם האטת גדילה מודגמת פעימתיות ירודה בכל העורקים התוך

גולגולתיים בהשוואה להריונות תקינים, עדות לאפקט שימור המוח (תמונה 3). עם זאת, למרות התגובה האוניברסלית של חלוקה מחדש, יש חילוקי דעות לגבי השימוש במדד ה-PI המוחי כאמצעי בלעדי לניבוי האטת גדילה. כמדד בודד, PI בעורקי הטבור נשאר המדד היעיל לצורך זה²⁶.

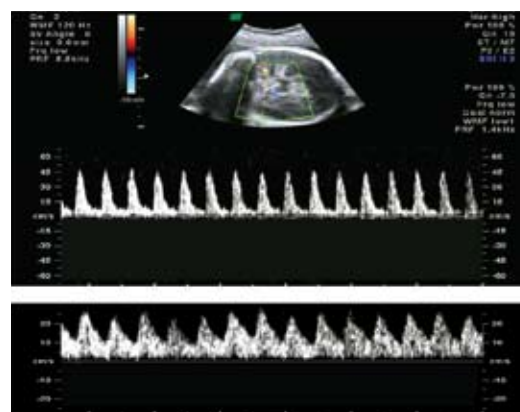
הריונות תאומים עם הפרעת גדילה סלקטיבית או הבדלי גדילה - מלווים בשינויי זרימה בדופלר על פי הבעיה שברקע. תאומים מונוזיגוטיים מראים שכיחות גדולה יותר של חלוקה מחדש ומרכז זרימת הדם לעומת תאומים דיוזיגוטיים²⁷. שנטים בכלי דם שליליים ושינויים המודינמיים אחראים כנראה להבדל זה. השתנות ניכרת במהירויות זרימה וב-PI מרמזות על חוסר יציבות צירקולטורית בכלי דם מוחיים עם אפיזודות של "היפר-פרפוזיה" בתאומים מונוזיגוטיים עם תסמונת עירוי מתאום למשנהו²⁸.

אנמיה עוברית - מהירות זרימת הדם הממוצעת ב-MCA עולה במצבי חסר דם²⁹. בהריונות עם איזו-אימוניזציה של אריתרוציטים, מהירות הזרימה מראה קשר לירידת צמיגות הדם ואינה קשורה לרמות החמצן ושינויי תנגודת מוחית (PI). מארי וחב³⁰ מצאו ששיא המהירות הסיסטולית ב-MCA הוא מדד אמין יותר מהמהירות הממוצעת לזיהוי אנמיה במצבי איזואימוניזציה. זהו אמצעי רגיש, המחליף בצורה יעילה בדיקות חודרניות לצורך מעקב במהלך טיפול בהריונות אלה. בדיקת דופלר שבועית אופטימלית לצורך מעקב כזה³¹.

מצבים הקשורים בשינויי נפח ולחץ תוך גולגולתיים

הרחבת חדרי המוח ועליית לחץ תוך גולגולתי - במבוגר, נפח תוכן הגולגולת (רקמת מוח, דם ונוזל שדרה) הוא קבוע יחסית. בחיים העובריים מאפשרים תפרי הגולגולת הפתוחים והמרפסים התאמה טובה יותר לשינויי נפח. בחלק מהעבודות נצפו שינויי תנגודת במוח³² אך הפרוגנוזה המוחית במקרים אלה תלויה בבעיית הרקע ובנוכחות מומים נוספים יותר מאשר בשינויי הזרימה.

דימום תוך גולגולתי - תופעת שימור המוח בעובר לא נמצאה כגורם סיכון לדימום מוחי בפגים. דופלר צבע ו-PD מועיל באבחנת דימום תוך גולגולתי



אנויריזמה של הוריד ע"ש Galen, מפוי צבע של המלפורמציה העורקית ורידית בחתך אקסיאלי.

ובהדגמת חוסר זרימה בתוך פגמים עם הדיות מוגברת, לעומת וסקולריזציה תקינה במערכת החרדית שבצד הנגדי. זרימה הפוכה ב-MCA תוארה במקרה של המטומה סוכרוולית, אבל בדרך כלל השינויים בזרימת הדם המוחית

.....{רשימת מקורות}.....

אינם קבועים³³.

מלפורמציה עורקית-ורידית - מבנה ציסטי מוחי בקו האמצע עם מדגם זרימה טורבולנטי, מלווה בירידת תנגודת וסקולרית מוחית, טיפוס למום זה (תמונה 4). אנויריזמה של וריד גאלן יכולה להביא לאי ספיקת לב והידרופס עוברי יחד עם נזק מוחי מקומי של אנצפלומלציה. דופלר צבע ותלת ממדי מסייעים בהגדרת המבנה הווסקולרי והאזור המוחי הפגוע³⁴.

העובר במצוקה

לזיהוי ומעקב אחרי עוברים במצוקה הוצעו שילובים שונים של בדיקות דופלר מכלי דם שונים. כך למשל, היחס בין PI ב-MCA לזה של עורק הטבור נמצא יעיל בניכוי פרוגנוסטי מאשר כל מדד בנפרד. שינויים בניטור לב העובר נצפו במקרים עם אובדן זרימה דיאסטולית בעורקי הטבור כאשר

ה-MCA מתחיל לאבד את יכולת ההתרחבות הקומפנסטורית³⁵. עם זאת, עד כה לא הוכחה יעילות בדיקת דופלר בזיהוי מצוקה עוברית אקוטית.

מוות עוברי - עליית תנגודת לזרימה והיפוך זרימה ב-MCA תוארו כסימנים מאיימים ומקדימים מות עובר ברחם. תבנית זו משקפת אובדן האוטורגולציה, שלב של דהקומפנסציה ואובדן שימור המוח עד התפתחות בצקת מוחית³⁶. תופעות אלו מלוות את המדגם החמור של ניטור הלב שבו אובדן שונות לטווח קצר וארוך עם או בלי האטות.

לסיכום, הכרת המבנה והתפקוד היחודיים של מערכת זרימת הדם התוך גולגולתית חיונית להבנת תהליכים פיזיולוגיים ופתולוגיים בעובר. המידע שנצבר והמחקר הנמשך נמצאים בבסיס פיתוח אמצעי אבחון ומעקב קליני.

פרופ' שמעון דגני, יחידת האולטרסאונד, מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי בני ציון, הפקולטה לרפואה, טכניון, חיפה

- Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004; 30: 24:1049-59.
- Stoeter P and Voigt K. Prenatal neuroradiology: Comparative radiological investigations of the embryonal and fetal brain. *Neuroradiology* 1978; 16:54-7.
- Neas JF. Cardiovascular system: Development of Vessels and Circulation. *Embryology Atlas*, Pearson Education Inc. 2003.
- Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *Arch Neurol Psychiatr* 1959; 81: 409-18.
- Van Overbeek JJ, Hillen B, Tulleken CA. A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery. *J Anat* 1991; 176: 45-54.
- Gailloud P, Albayram S, Fasel JH, Beauchamp NJ, Murphy KJ. Angiographic and embryologic considerations in five cases of middle cerebral artery fenestration. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:585-7.
- Okudera T, Huang YP, Ohta T, Yokota A, Nakamura Y, Maehara F, Utsunomiya H, Uemura K, Fukasawa H. Development of posterior fossa dural sinuses, emissary veins, and jugular bulb: morphological and radiologic study. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1871-83.
- Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 471-5.
- Mari G, Moise KJ, Deter RL, et al. Doppler assessment of the pulsatility index in cerebral circulation of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160: 698-703.
- Gosling RG King, DH. Ultrasound angiography. In Marcus AW, Adamson L, eds. *Arteries and veins*. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1975:61-75.
- Arbeille P, Body G, Saliba E, et al. Fetal cerebral circulation assessment by Doppler ultrasound in normal and pathological pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;29: 261-73.
- Arabin B, Mohnhaupt A, Becker R, et al. Comparison of the prognostic value of pulsed Doppler blood flow parameters to predict SGA and fetal distress. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 272-8.
- Laurichesse-Delmass H, Grimaud O, Moscoso G, et al. Color Doppler study of the venous circulation in the fetal brain and hemodynamic study of the cerebral transverse sinus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:34-42.
- Hernandez-Andrade E, Jansson T, Figueroa-Diesel H et al. Evaluation of fetal regional cerebral blood perfusion using power Doppler ultrasound and the estimation of fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:556-561.
- Pooh RK & Pooh KH. The assessment of fetal brain morphology and circulation by transvaginal 3D sonography and power Doppler. *J Perinat Med* 2002;30:48-56.
- Kurjak A, Predonic M, Kupesic S, et al. Transvaginal color Doppler study of middle cerebral blood flow in early normal and abnormal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 424-8.
- Wladimiroff JW, vd Wijngaard JAGW, Degani S, et al. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987;69: 705-9.
- Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1262-70.
- Degani S, Gonen R, Shapiro I, et al. Doppler flow velocity waveform analysis in fetal surveillance of twins: a prospective longitudinal study. *J Ultrasound Med*

- 1992;11: 537 - 41.
- Meerman RJ, Van Bel F, Van Zuiten PH, et al. Fetal and neonatal cerebral blood velocity in the normal fetus and neonate. *Early Hum Dev* 1990; 24: 209-17.
- Degani S, Paltiel Y, Gonen R, et al. Fetal internal carotid artery pulsed Doppler velocity waveforms and maternal plasma glucose levels. *Obstet Gynecol* 1991; 7: 379-81.
- Pooh RK, Pooh KH, Nakagawa Y, Maeda K, Fukui R, Aono T. Transvaginal Doppler assessment of fetal intracranial venous flow. *Obstet Gynecol* 1999;93:697-701.
- Fouron JC, Teyssier G, Maroto E, et al. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated placental resistance and retrograde diastolic flow in the umbilical artery: a Doppler echographic study in lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 195-203.
- Peeters LLH, Sheldon RE, Jones MD, et al. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135: 637-46.
- Vyas S, Nicolaidis KH, Bower S, et al. Middle Cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97: 797-803.
- Noordam MJ, Heydanus R, Hop WC, et al. Doppler color flow imaging of fetal intracerebral arteries and umbilical artery in the small for gestational age fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:504-8.
- Gaziano E, Gaziano C, Brandt D, et al. Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow: correlation with growth retardation in diamniotic monochorionic and dizygotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1359-1367.
- Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Instability of Doppler cerebral blood flow in monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 2006;25(4):449-54.
- Vyas S, Nicolaidis KH, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 1066-8.
- Mari G, Adrignolo A, Abuhamed AZ, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-405.
- Bartha JL, Abdel-Fattah SA, Hunter A, Denbow M, Kyle P, Soothill PW. Optimal interval between middle cerebral artery velocity measurements when monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:22-5.
- Degani S, Lewinsky R, Shapiro I, et al. Decrease in pulsatile flow in the internal carotid artery in fetal hydrocephalus. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 138-41.
- Sibony O, Fondacci C, Oury JF, et al. In utero fetal cerebral intraparenchymal hemorrhage associated with an abnormal cerebral Doppler. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:126-8.
- Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Brunelle F, Dumez Y, Dommergues M. Perinatal three-dimensional color power Doppler ultrasonography of vein of Galen aneurysms. *J Ultrasound Med* 2003;22:1357-62.
- Weiner Z, Farmakides G, Schulman H, et al. Central and peripheral hemodynamic changes in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery: correlation with computerized fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:509-15.
- Degani S, Lewinsky RM, Shapiro I. Doppler studies in fetal cerebral blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:158-165.

